КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭКОНОМИЧЕСКИЕ ОЦЕНКИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОПРОЛОЛА ТАРТРАТА И МЕТОПРОЛОЛА СУКЦИНАТА У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

М.В. Сура*

Отдел стандартизации здравоохранения Научно-исследовательского института общественного здоровья и управления здравоохранением Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. 119021 Москва, Зубовский б-р, д. 37/1

Клинические и экономические оценки применения метопролола тартрата и метопролола сукцината у пациентов с ишемической болезнью сердца
М.В. Сура*
Отдел стандартизации здравоохранения Научно-исследовательского института общественного здоровья и управления здравоохранением Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. 119021 Москва, Зубовский б-р, д. 37/1

Представлен обзор клинических и клинико-экономических исследований, а также результаты собственного сравнительного анализа стоимости применения метопролола тартрата (Беталок) и метопролола сукцината (Беталок ЗОК) у пациентов с ишемической болезнью сердца. Эффективность метопролола в лечении пациентов со стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) доказана в качественных клинических исследованиях. Метопролол в терапии пациентов со стенокардией способен предупреждать рецидивирование ангинозных приступов, ИМ, снижает потребность в нитроглицерине, способствует повышению толерантности к физической нагрузке, увеличивает время до появления ишемических изменений сегмента ST (в большей степени метопролола сукцинат), снижает интенсивность ангинозных болей. У пациентов с ИМ терапия метопрололом способствует снижению летальности, внезапной смерти, повторных ИМ, частоты ранней постинфарктной стенокардии. Метопролол сегодня является единственным кардиоселективным блокатором, имеющим показания к применению при вторичной профилактике ИМ. Кроме того, метопролола сукцинат является пока единственным препаратом из группы β-блокаторов, для которого доказано наличие антиатеросклеротического эффекта. Согласно данным шведского клинико-экономического исследования, применение метопролола с целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ, приводит к сбережению затрат по сравнению с плацебо. Разработанная американскими исследователями клинико-экономическая модель применения метопролола и атенолола у всех пациентов (американская популяция) с ИМ, не имеющих абсолютных противопоказаний к назначению β-блокаторов, может привести к 2020 году к значительному снижению показателей смертности, предотвращению развития повторных ИМ, увеличению количества лет качественной жизни, а также к потенциальному сбережению финансовых ресурсов. Стоимость месяца терапии пациента со стенокардией метопрололом тартратом (Беталок) и метопрололом сукцинатом (Беталок ЗОК) в средних терапевтических дозировках обходится в 135 руб. и 354 руб., соответственно. При этом возрастающий ценовой ряд сравниваемых β-блокаторов выглядит следующим образом: атенолол (Атенолол Никомед) → метопролола тартрат (Беталок) → метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) → бисопролол (Конкор) → небиволол (Небилет), - что позволяет считать метопролол одной из наиболее экономически целесообразных терапевтических альтернатив.
Ключевые слова: метопролол, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, инфаркт миокарда, клиническое исследование, клинико-экономическое исследование.
РФК 2008;5:77–84

Clinical and economical assessments of metoprolol tartrate/succinate usage in patients with ischemic heart disease
M.V. Soura*
Department of Public Health Standardization, Research Institute of Public Health and Health Services management, Moscow Medical Academy named after I.M. Setchenov. Zubovsky Blvd 37/1, Moscow, 119021 Russia

Clinical and clinicoeconomical studies review is presented as well as results of author's comparative cost analysis on metoprolol tartrate (Betaloc) and metoprolol succinate (Betaloc ZOK) usage in patients with ischemic heart disease. Efficacy of metoprolol therapy is proven in randomized clinical studies in patients with angina and myocardial infarction (MI). In angina patients metoprolol prevents cardiac attacks, MI, reduces nitroglycerine consumption, increases exercise tolerability, prolongs the exercise time before ST segment depression (succinate better than tartrate), decrease of angina intensity. In MI patients metoprolol therapy reduces mortality, sudden death, recurring MI and the rate of early post MI angina attacks. Nowadays metoprolol is the only β-blocker having indication on secondary MI prevention. Besides for the present metoprolol succinate is the only β-blocker with proven direct antisclerosis effect. According to Swedish clinicoeconomical study in patients after MI secondary prevention with metoprolol therapy saves the costs in comparison with placebo. American clinicoeconomical model of metoprolol and atenolol usage in all patients with MI could result in significant reduction in mortality and recurring MI rate, prolong the life and improve its quality, save financial resources. The cost of monthly treatment of angina patient with metoprolol tartrate (Betaloc) and metoprolol succinate (Betaloc ZOK) is 135 and 354 rubles, respectively. The price range of comparative β-blockers in ascending order is the following: atenolol (Atenolol Nicomed) → metoprolol tartrate (Betaloc) → metoprolol succinate (Betaloc ZOK) → bisoprolol (Concor) → nebivolol (Nebilet). In conclusion, metoprolol therapy is the one of mostly economically reasonable approach.
Key words: metoprolol, ischemic heart disease, angina, myocardial infarction, clinical study, clinicoeconomical study.
Rational Pharmacother. Card. 2008;5:77–84

**Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): E-mail: mariasoura@yandex.ru*

В настоящее время препараты из группы β-блокаторов занимают одно из ведущих мест в терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). В многочисленных клинических исследованиях доказано, что применение β-блокаторов у пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца (ИБС), сердечной недостаточностью, аритмиями, состояниями после кардиохирургических вмешательств приводит к снижению показателей заболеваемости и смертности [1].

В лечении больных стенокардией и инфарктом миокарда (ИМ) β-блокаторы являются сегодня препаратами первого ряда, что обусловлено их высокой антиангинальной активностью, доказанной пользой в отношении профилактики осложнений ИБС: повторного ИМ и внезапной смерти. Препараты этой группы при-

меняются в лечении больных ИБС более 40 лет.

Объединенные данные рандомизированных клинических исследований, проведенных с участием более 20 тыс. больных, показали, что применение β-блокаторов во время инфаркта миокарда (ИМ) и после него способствует снижению смертности на 20%, частоты внезапной смерти – на 30%, повторного ИМ – на 25% [1, 2].

Результаты американского исследования, включившего 201 752 пациентов после ИМ, 34% из которых получали β-блокаторы, подтвердили высокую эффективность применения данной группы препаратов в отношении снижения смертности, включая подгруппы пациентов с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), сахарным диабетом, дисфункцией левого желудочка или ИМ без Q-зубца [3]. Так, смертность в подгруппе пациентов, перенесших ИМ, без сопутствующих заболеваний, получающих β-блокаторы, снизилась на 40%, такие же показатели были в подгруппах пациентов с ИМ без Q-зубца и с ХОБЛ. Снижение смертности в подгруппах пациентов в возрасте 80-ти лет и старше, пациентов с фракцией выброса левого желудочка менее 20%, а также в подгруппе пациентов с сопутствующим сахарным диабетом было менее выраженным в относительных величинах, а в абсолютных – равнозначным или даже более значительным.

В настоящее время предпочтение в выборе β-блокаторов следует отдавать кардиоселективным представителям этой группы, которые, сохраняя все положительные свойства β-блокаторов, существенно реже вызывают побочные эффекты со стороны сосудов, бронхов, почек и поджелудочной железы и имеют меньший спектр противопоказаний [1].

Одним из представителей селективных β-блокаторов с доказанной эффективностью и безопасностью, обладающих наиболее полным спектром показаний к применению, является метопролол, выпускаемый в форме метопролола тартрата и метопролола сукцината. Недостатком метопролола тартрата (метопролол немедленного высвобождения) является короткий период полувыведения, в связи с чем требуется 3–4-кратный прием препарата в сутки. В отличие от метопролола тартрата метопролола сукцинат (метопролол CR/XL - форма с замедленным контролируемым высвобождением, Беталок ЗОК) обеспечивает постоянную концентрацию препарата в течение суток при однократном приеме. Фармакодинамические свойства метопролола сукцината CR/XL обеспечивают максимальную степень β-блокады, уменьшают выраженность побочных эффектов и улучшают приверженность больных к лечению [1].

Наличие на фармацевтическом рынке страны значительного числа конкурирующих между собой представителей группы кардиоселективных β-блокаторов, широко используемых для лечения пациентов с ИБС (атенолол, бисопролол, небиволол и др.), делает актуальным обсуждение возможных клинических и экономических преимуществ метопролола.

Клиническая эффективность метопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

Изучению эффективности применения метопролола у пациентов с ИБС посвящен ряд разноплановых клинических исследований, значительная часть которых относится к анализу эффективности метопролола немедленного высвобождения. Сводные данные по клиническим исследованиям, рассмотренным в настоящей статье, представлены в табл. 1.

На сегодняшний день опубликован ряд исследований, посвященных изучению эффективности метопролола в лечении нестабильной стенокардии. Одной из задач многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial) было оценить влияние терапии метопрололом и нифедипином на частоту неблагоприятных исходов (рецидивирующие ангинозные приступы или развитие ИМ) в течение первых 48 ч после госпитализации у 338 больных с нестабильной стенокардией, ранее не получавших β-блокаторы [4]. Было показано, что у пациентов данной категории метопролол оказывал благоприятное воздействие на краткосрочный прогноз.

Группа исследователей IMAGE Study Group провела проспективное мультицентровое исследование у 280 пациентов со стабильной стенокардией [5]. После начальной оценки, состоявшей из теста с физической нагрузкой и анкетного опроса для выявления признаков стенокардии, пациенты были рандомизированы в группу, получавшую метопролол CR/XL 200 мг/сут однократно, и группу, получавшую нифедипин ретард 20 мг 2 раза в сутки. Период наблюдения составил 6 нед. В результате было отмечено достоверное повышение толерантности к физической нагрузке в группе метопролола CR/XL ($p<0,05$).

В немецком проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании 104 пациента со стабильной стенокардией получали метопролол CR/XL в дозе 200 мг/сут однократно либо метопролол в традиционной лекарственной форме в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 3 недель [6]. Показано, что частота приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине были сопоставимыми; при проведении теста с физической нагрузкой в группе, получавшей пролонгированную форму метопролола, время до появления ишемических изменений сегмента ST достоверно превышало аналогичные показатели в группе сравнения (6,1 мин против 5,5 мин; $p<0,05$).

Таблица 1. Результаты клинических исследований применения метопролола у пациентов с ИБС

Исследование	Дизайн исследования/количество включенных пациентов	Сравниваемые препараты	Эффективность
Lubsen J., et al., 1987 год, Голландия [4]	Проспективное, многоцентровое, рандомизированное, плацебоконтролируемое/338 пациентов с нестабильной стенокардией	Метопролол vs. Нифедипин vs. Метопролол + Нифедипин. Дополнительно Нифедипин vs. плацебо	Доказана эффективность метопролола в отношении краткосрочного (48 часов) развития рецидивирующих ангинозных приступов и ИМ
Ardissino D. et al., 1995 год, [5]	Проспективное, мультицентровое, сравнительное, рандомизированное, двойное слепое исследование/280 пациентов со стабильной стенокардией	Метопролол сукцинат CR/XL vs. Нифедипин ретард	Достоверное повышение толерантности к физической нагрузке в группе метопролола CR/XL (p<0,05)
Egstrup K. et al., 1988 год, Германия [6]	Проспективное, сравнительное, рандомизированное, двойное слепое исследование/104 пациента со стабильной стенокардией	Метопролол сукцинат CR/XL vs. Метопролол тартрат	Доказана более высокая эффективность метопролола сукцината в отношении времени до появления ишемических изменений сегмента ST при проведении теста с физической нагрузкой - 6,1 мин против 5,5 мин; p<0,05)
Gardtman M. et al, 1999 год, США [7]	Проспективное/ретроспективное, рандомизированное, сравнительное исследование/ 262 пациента с болями в груди с подозрением на острый ИМ	Метопролол+Морфин vs. Морфин+плацебо	В ходе ретроспективного анализа показано, что в подгруппе больных с несомненным или высоковероятным развитием острого ИМ после терапии метопрололом интенсивность ангинозных болей становилась достоверно меньшей, чем после введения плацебо
Hjalmarson A. et al., (исследование Goteborg Metoprolol Trial) 1983 год [8]	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование/1395 пациентов в первые часы после появления симптомов острого ИМ	Метопролол vs. плацебо	Доказана высокая эффективность метопролола в отношении снижения летальности (на 21–45%) через 3 месяца после ИМ в группе больных, получавших метопролол
MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction) 1985 год, США [9]	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование/5778 пациентов с острым ИМ	Метопролол vs. плацебо	Доказана высокая эффективность метопролола в отношении снижения (на 29%) летальности пациентов с ИМ с высоким риском смерти
Roberts R. et al., (исследование Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II–B Study) 1991 год, США [10]	Проспективное, рандомизированное исследование/1432 пациентов с острым ИМ	Раннее назначение Метопролола vs. отсроченное назначение Метопролола	Доказано, что применение метопролола у пациентов с ИМ на фоне предшествующего тромболизиса является безопасным, при этом раннее начало терапии сопровождается снижением частоты повторного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии
Olsson G. et al., (Stockholm Metoprolol Trial) 1986 год, Швеция [11]	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование/ 301 пациент после перенесенного ИМ	Метопролол vs. плацебо	Доказана высокая эффективность метопролола через 3 года применения в отношении снижения летальности (на 34%), случаев внезапной смерти (на 59%), несмертельных повторных ИМ (на 44%)
Portegies MC, et al., 1994 год, США [12]	Проспективное, рандомизированное исследование/ 32 пациента с ИБС	Метопролола сукцинат CR/XL vs. дилтиазем	Доказано, что в группе метопролола сукцината достоверно уменьшились количество ишемических эпизодов (p=0,0003) и средняя продолжительность ишемии (p=0,012)
Poulsen S. et. al., 2000 год, Дания [13]	Проспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебоконтролируемое исследование/ 59 пациентов после острого ИМ со средней и умеренной степенью выраженности систолической дисфункции левого желудочка	Метопролола сукцинат CR/XL vs. плацебо	Показано достоверное улучшение теста с физической нагрузкой в группе метопролола сукцината по сравнению с плацебо (P<0,01), а также улучшение диастолической функции левого желудочка после 3-х месяцев терапии
Hedblad B., et al., (исследование BCAPS) 2001 год, [14]	Проспективное, рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование / 793 пациента с атеросклерозом коронарных артерий без признаков ИБС	Метопролола сукцинат CR/XL + флувастатин vs. Плацебо + флувастатин	Доказана более высокая эффективность метопролола сукцината + флувастатин по сравнению с плацебо + флувастатин в отношении снижения ЧСС (p<0,006), замедления прогрессирования увеличения толщины комплекса интима-медиа (p<0,001), снижения общей смертности, частоты инфаркта миокарда
Wiklund O., et al., (исследование ELVA) 2002 год [15]	Проспективное, рандомизированное, плацебоконтролируемое, двойное слепое исследование / 92 пациента с атеросклерозом коротидной артерии или утолщением комплекса интима-медиа более 1 мм	Метопролола сукцинат CR/XL + статин vs. Плацебо + статин	Доказана более высокая эффективность метопролола сукцината + статин по сравнению с плацебо + статин в отношении снижения ЧСС (p<0,046), замедления прогрессирования утолщения комплекса интима-медиа каротидной артерии через 1 год и 3 года терапии (p=0,004 и p=0,011)

В американском рандомизированном сравнительном исследовании изучался аналгезирующий эффект внутривенного применения метопролола у пациентов с болями в груди с подозрением на острый ИМ [7]. С этой целью 262 пациентам во время транспортировки в стационар назначалась терапия морфином в дозе 5 мг внутривенно и метопрололом в дозе 5 мг внутривенно (n=134) или морфином в той же дозе и плацебо (n=128). Выраженность болевых ощущений до и после лечения оценивалась по 10-балльной шкале до

Таблица 2. Сравнительный анализ стоимости месяца терапии пациентов со стенокардией различными β-блокаторами

Международное непатентованное наименование / торговое наименование	Форма выпуска, дозировка, количество таблеток в упаковке	Аптечная цена упаковки, руб.	Средняя терапевтическая доза β-блокаторов, мг/сут	Стоимость суток терапии, руб.	Стоимость месяца терапии, руб.
Метопролола тартрат (Беталок)	Таблетки 100 мг №100	446,00	100	4,5	135
Метопролола сукцинат (Беталок Зок)	Таблетки п/о замедленного высвобождения 100 мг №30	354,00	100	11,8	354
Атенолол (Атенолол Никомед)	Таблетки п/о 100 мг №30	39,00	100	1,3	39
Бисопролол (Конкор)	Таблетки 10 мг №30	429,00	10	14,3	429
Небиволол (Небилет)	Таблетки 5 мг №14	330,00	5	23,6	708

и через 60 минут после инъекции. В ходе ретроспективного анализа было установлено, что в подгруппе больных с несомненным или высоковероятным развитием острого ИМ после терапии метопрололом интенсивность ангинозных болей уменьшалась по сравнению с введением плацебо.

В настоящее время имеется достаточно доказательств эффективности применения метопролола у пациентов с инфарктом миокарда как в острый, так и в постинфарктный период. Важно отметить, что метопролол является единственным кардиоселективным β-блокатором, имеющим показания к применению при вторичной профилактике ИМ. К примеру, ни атенолол, ни бисопролол, ни небиволол не имеют аналогичных показаний.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (Goteborg Metoprolol Trial), в рамках которого 1 395 пациентам в первые часы после появления симптомов острого ИМ назначался метопролол или плацебо, было показано значительное (на 21–45%) снижение летальности через 3 месяца после ИМ в группе больных, получавших метопролол [8].

В 1985 году были опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования MIAMI (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction), включившего 5 778 пациентов с острым ИМ. Пациентам назначалась терапия метопрололом (три внутривенные инфузии 5 мг препарата с интервалом 2 мин и последующее назначение метопролола в дозе 200 мг/сут) или плацебо в аналогичных лекарственных формах [9]. Средний интервал с момента появления симптомов до рандомизации и начала терапии составлял 7 часов. Через 15 дней лечения общая летальность среди больных, принимавших метопролол, составила 4,3%, в группе плацебо – 4,9% (различие статистически незначимо). Последующий анализ в подгруппах показал, что метопролол значительно (на 29%) снижает летальность пациентов именно с высоким риском смерти.

В рандомизированном клиническом исследовании TIMI IIB (Thrombolysis In Myocardial Infarction) была доказана эффективность раннего назначения метопролола у 1 432 пациентов с острым ИМ на фоне тромболитической терапии альтеплазой. В ходе исследования проводилось сравнение эффективности раннего и отсроченного назначения метопролола [10]. При раннем начале лечения (n=720) метопролол вводили внутривенно в первые два часа после ИМ с последующим приемом внутрь, а при отсроченном начале терапии (n=714) метопролол назначали только внутрь на 6-й день после ИМ. Проводимая терапия хорошо переносилась пациентами обеих групп. Не было отмечено и статистически значимых различий в показателях смертности в сравниваемых группах. Однако в подгруппе пациентов, получающих метопролол в ранний период после начала ИМ и с низким риском смерти (возраст менее 70 лет, отсутствие предшествующего инфаркта, кардиогенного шока, фибрилляции предсердий и др.), не было отмечено летальных исходов, в то время как в группе с отсроченным назначением было зафиксировано 7 смертей. Кроме того, раннее назначение этого препарата сопровождалось достоверным снижением частоты возникновения повторного ИМ (2,7% по сравнению с 5,1%; p=0,02) и ранней постинфарктной стенокардии (18,8% по сравнению с 24,1%; p=0,02). Также при раннем назначении метопролола была отмечена тенденция к снижению частоты геморрагических инсультов после применения альтеплазы. Таким образом, применение метопролола у пациентов с ИМ на фоне предшествующего тромболизиса является безопасным, при этом раннее начало терапии сопровождается снижением частоты повторного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии.

Еще в одном зарубежном проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контроли-

руемом исследовании (Stockholm Metoprolol Trial) изучалась эффективность метопролола у больных, перенесших ИМ [11]. Через 11–18 дней после перенесенного ИМ 154 пациента были включены в основную группу и 147 – в контрольную. В основной группе пациенты получали метопролол по 50 мг 3 раза в день в первые 3 дня лечения, далее по 100 мг/сут в течение 3-х лет. По окончании лечения они находились под наблюдением еще в течение 2–7 лет. В группе метопролола число случаев смерти от всех причин за 3 года было меньше на 34%, от ИБС – на 23%. Количество несмертельных повторных ИМ среди пациентов, получавших метопролол, было меньше на 44%, случаев внезапной смерти – на 59%, у больных значительно реже отмечались желудочковые нарушения ритма. Особенно благоприятными были результаты у лиц, страдавших сопутствующей артериальной гипертонией.

В рандомизированном исследовании у 32 пациентов с доказанной ИБС, с преобладающей "немой" ишемией миокарда, с положительными результатами велоэргометрии в течение 5 мин и бессимптомной депрессией сегмента ST при холтеровском мониторировании ЭКГ оценивалась эффективность 200 мг метопролола сукцината, принимаемого однократно, и 60 мг дилтиазема – 4 раза [12]. Исходно и после 3-недельной терапии повторно выполнялись велоэргометрия и холтеровское мониторирование ЭКГ. В обеих группах было отмечено уменьшение длительности депрессии сегмента ST. В группе метопролола сукцината достоверно уменьшилось количество ишемических эпизодов (54%, p=0,0003, 31% для дилтиазема, недостоверно) и средняя продолжительность ишемии (51%, p=0,012; 27% для дилтиазема, недостоверно) [12].

Относительно эффективности метопролола сукцината у пациентов с ИБС следует упомянуть результаты датского рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования у 59 пациентов после острого ИМ со средней и умеренной степенью выраженности систолической дисфункции левого желудочка, из которых 29 получали метопролола сукцинат, а 30 – плацебо [13]. Через 3 месяца терапии было отмечено достоверное улучшение теста с физической нагрузкой в группе метопролола сукцината по сравнению с плацебо ($P < 0,01$). В результате было сделано заключение о том, что применение метопролола сукцината способствует улучшению показателей велоэргометрического теста и достоверно улучшает диастолическую функцию левого желудочка после 3-х месяцев по сравнению с плацебо у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, перенесших острый ИМ.

В связи с тем, что атеросклероз является главной причиной развития ИБС, следует упомянуть о том, что на сегодняшний день метопролола сукцинат является пока единственным препаратом из группы β-блокаторов, для которого доказано наличие антиатеросклеротического эффекта. Так, в исследовании BCAPS у 793 пациентов с атеросклерозом сонных артерий без признаков цереброваскулярной болезни через 18 месяцев лечения было показано, что метопролола сукцинат достоверно замедляет прогрессирование увеличения толщины комплекса интима-медиа по сравнению с группой плацебо ($p<0,001$) [14]. Было также установлено достоверное снижение общей смертности, частоты развития ИМ. В исследовании ELVA назначение терапии метопрололом CR/XL в дополнение к терапии статинами 92 пациентам с гиперхолестеринемией оказывало дополнительное противоатеросклеротическое действие, по данным ультразвукового исследования сонных артерий [15].

Следует отметить, что в настоящее время практически отсутствуют клинические исследования, сравнивающие эффективность метопролола сукцината с другими селективными β-блокаторами – небивололом, бисопрололом, атенололом и др. – у пациентов с ИБС. В связи с этим говорить однозначно о преимуществах и недостатках применения метопролола у пациентов со стенокардией, ИМ по сравнению с иными селективными β-блокаторами не представляется возможным. Согласно результатам качественных клинических исследований применения метопролола тартрата и метопролола сукцината, можно утверждать, что:

- у пациентов с нестабильной стенокардией применение метопролола оказывает благоприятное воздействие на краткосрочный прогноз развития рецидивирующих ангинозных приступов и ИМ;
- у пациентов со стабильной стенокардией применение метопролола сукцината приводит к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке по сравнению с нифедипином ретардом;
- у пациентов со стабильной стенокардией применение метопролола сукцината достоверно больше увеличивает время до появления ишемических изменений сегмента ST по сравнению с метопрололом тартратом;
- внутривенное применение метопролола оказывает аналгезирующий эффект у пациентов с ангинозными болями;
- метопролол сегодня является единственным кардиоселективным β-блокатором, имеющим показания к применению при вторичной профилактике ИМ;
- назначение метопролола у пациентов с острым ИМ достоверно снижает летальность;
- применение метопролола у пациентов с ИМ на фоне предшествующего тромболизиса является безопасным, при этом раннее начало терапии сопровождается снижением частоты повторного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии;
- у больных ИБС с преобладающей "немой" ишемией

миокарда и бессимптомной депрессией сегмента ST применение метопролола сукцината по сравнению с дилтиаземом достоверно приводит к уменьшению количества ишемических эпизодов и средней продолжительности ишемии;
- метопролол сукцинат улучшает диастолическую функцию левого желудочка по сравнению с плацебо у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка, перенесших острый ИМ;
- для метопролола сукцината доказано наличие антиатеросклеротического эффекта;
- принимая во внимание доказанные аналгезирующие свойства, а также достоверное снижение частоты рецидивов ИМ и постинфарктной стенокардии, можно говорить о том, что метопролол является препаратом выбора в лечении острого ИМ.

Таким образом, основываясь на данных клинических исследований, сегодня можно говорить о наличии достаточных доказательств эффективности применения метопролола в отношении лечения пациентов со стенокардией и инфарктом миокарда.

Экономическая целесообразность применения метопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца

В настоящее время клинико-экономическая целесообразность применения метопролола сукцината у пациентов с ИБС, в частности стенокардией, инфарктом миокарда не изучалась. Вместе с тем имеется ряд публикаций, посвященных анализу экономических преимуществ от увеличения объема применения β-блокаторов (метопролола и атенолола) у пациентов с инфарктом миокарда, а также экономической составляющей метопролола немедленного высвобождения у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, в качестве средства вторичной профилактики, которые, с нашей точки зрения, заслуживают внимания.

В 2000 году были опубликованы результаты американского модельного клинико-экономического исследования, цель которого состояла в оценке возможной экономической пользы от возрастающего применения β-блокаторов у пациентов с ИМ с 2000 года (момент проведения настоящего исследования, 44% пациентов с ИМ) до целевого уровня использования (все пациенты, не имеющие абсолютных противопоказаний к применению β-блокаторов, т.е. 92% пациентов с ИМ) на примере наиболее часто применяемых препаратов этой группы – атенолола (100 мг в сутки) и метопролола (100 мг 2 раза в сутки) для американской популяции [16]. Данные по эффективности, затратам и пользе от применения атенолола и метопролола были взяты из литературы с 1994 по 1999 гг. Стоимостные данные также были проанализированы за период 1999-2000 гг.

В исследовании были использованы модель управления ишемической болезнью сердца и Марковская модель ИБС для американской популяции. Расчет фармакоэкономических показателей проводился для 2-х когорт пациентов: модель «одной когорты» - когорта выживших после ИМ пациентов, выписанных в 2000 году и находящихся под наблюдением в течение 20 лет, и модель «мультикогорты» - 20 леченных последовательно ежегодных когорт пациентов после первого ИМ, начиная с 2000.

В анализ были включены данные 15-ти клинических исследований, включая два мета-анализа, по результатам которых был проведен собственный мета-анализ. При этом эффективность от применения β-блокаторов оценивалась по уровню снижения кардиоваскулярных событий, внезапной смерти, смертности, а также количеству дополнительных лет качественной жизни (QALY).

В результате проведенного моделирования было показано, что возрастание объема применения β-блокаторов, в частности метопролола и атенолола, у всех выживших пациентов с ИМ с 44% в 2000 году до целевого уровня в течение 20 лет приведет к снижению количества смертей вследствие ИБС на 4 300, предотвращению 3500 ИМ, сохранению 45 000 лет жизни и 35 000 лет качественной жизни по сравнению с существующей ситуацией. Если начать применять β-блокаторы всем пациентам, выжившим после первого ИМ более 20 лет, то это приведет к снижению количества смертей вследствие ИБС на 72 000, предотвращению 62 000 ИМ, сохранению 447 000 лет жизни. Увеличение использования β-блокаторов, согласно разработанной модели, может привести к дополнительным затратам в размере $158 000000 по сравнению с существующей ситуацией [16].

Показатель приращения полезности затрат стратегии возрастающего применения β-блокаторов по сравнению с текущей ситуацией составил $4500 в модели «одной когорты». В «мультикогортной» модели возрастание использования β-блокаторов от настоящей ситуации до целевого уровня может быть экономически эффективно каждый год до 2010 года и приведет к затратам в размере $5400 в расчете на QALY в 2020 году. Анализ чувствительности продемонстрировал, что показатель «затраты-полезность» от применения β-блокаторов не будет превышать $11000 в расчете на сохраненные годы качественной жизни – QALY [16].

В заключение авторы сделали вывод о том, что увеличение объема применения β-блокаторов, к примеру метопролола и атенолола, приведет к значительному улучшению показателей здоровья: снижению показателей смертности, предотвращению развития повторных ИМ, увеличению количества лет качественной жизни, а также к потенциальному сбережению финансовых ресурсов [16].

В 1987 году были опубликованы результаты шведского клинико-экономического исследования применения метопролола 100 мг два раза в сутки с целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ, через 1-2 недели после острого периода по сравнению с плацебо [17]. Исследование было рандомизированным, двойным, слепым, продолжительность его составила три года. Изучались показатели смертности и постинфарктные осложнения. При проведении экономических расчетов использовался анализ «затраты/эффективность», при этом учитывались прямые (стоимость метопролола, сопутствующей лекарственной терапии, стационарного и амбулаторного лечения) и непрямые затраты (больничные листы, ранний выход на пенсию). В результате клинической части исследования было показано, что, хотя достоверных различий в показателях выживаемости в группе метопролола по сравнению с группой плацебо не было, вместе с тем нефатальных повторных инфарктов и цереброваскулярных событий в группе метопролола было достоверно меньше. В результате экономических расчетов было показано, что применение метопролола ведет к сбережению затрат.

Как уже было отмечено выше, на сегодняшний день на фармацевтическом рынке страны наряду с метопрололом зарегистрировано значительное количество представителей группы селективных β-блокаторов, различающихся по спектру показаний, эффективности, безопасности и стоимости. Далее мы приводим сравнительную таблицу цен на ряд представителей группы β-блокаторов, применяющихся для терапии пациентов с ИБС, в частности стенокардии (табл. 1). Для анализа взяты усредненные цены на препараты по данным московских аптек (источник - сайт www.medlux.ru) на июль 2008 года. При расчете стоимости были использованы средние терапевтические дозировки препаратов.

Анализ стоимостных характеристик β-блокаторов, полученных исходя из расчета месяца терапии пациентов со стенокардией средними терапевтическими дозировками, позволяет говорить о том, что наименьшей ценой среди проанализированных препаратов обладает атенолол (Атенолол Никомед) – 39 руб., наибольшей – небиволол (Небилет) – 708 руб. за месяц терапии. Стоимость метопролола сукцината (Беталок ЗОК) превышает стоимость метопролола тартрата (Беталок) более чем в 2,5 раза – 354 руб. по сравнению с 135 руб. Стоимость небиволола (Небилет) превышает стоимость метопролола сукцината (Беталок ЗОК) в 2 раза. Таким образом, можно говорить о значительном разбросе в стоимости терапии пациентов со стенокардией различными β-блокаторами, где метопролола тартрат и метопролола сукцинат наряду с атенололом являются наиболее экономически целесообразными терапевтическими альтернативами.

Анализ клинико-экономических параметров применения метопролола у пациентов с ИБС позволяет сделать следующее заключение:

- на сегодняшний день нет отечественных и зарубежных клинико-экономических исследований применения метопролола в сравнении с другими β-блокаторами или препаратами иных фармакотерапевтических групп, применяемых у пациентов с ИБС;
- согласно результатам американского модельного клинико-экономического исследования, назначение метопролола и атенолола всем пациентам с ИМ, не имеющим абсолютных противопоказаний к применению β-блокаторов, приведет к значительному снижению показателей смертности, предотвращению развития повторных ИМ, увеличению количества лет качественной жизни, а также к потенциальному сбережению финансовых ресурсов;
- согласно результатам шведского клинико-экономического исследования, применение метопролола с целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ, приводит к сбережению затрат по сравнению с плацебо;
- различия в стоимости месяца терапии пациентов с ИБС между самым дешевым (Атенолол Никомед) и самым дорогим (Небилет) из включенных в анализ β-блокаторов превышает 18 раз, при этом возрастающий ценовой ряд сравниваемых препаратов выглядит следующим образом: атенолол (Атенолол Никомед) → метопролола тартрат (Беталок) → метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) → бисопролол (Конкор) → небиволол (Небилет).

С целью оценки клинико-экономических показателей применения метопролола тартрата и метопролола сукцината необходимо проведение отечественных клинико-экономических исследований, при этом для повышения достоверности полученных данных исследования должны носить проспективный характер. Ретроспективный модельный клинико-экономический анализ в данном случае будет вряд ли возможен, т.к. крупномасштабных рандомизированных клинических исследований, сравнивающих применение метопролола с другими β-блокаторами у пациентов с ИБС, на сегодняшний день нет. Проведение же клинико-экономического моделирования, основанного на данных разноплановых клинических исследований, может стать причиной получения ошибочных результатов, приводящих к неверным выводам. В качестве критериев оценки эффективности применения метопролола у пациентов с ИБС могут быть выбраны следующие: повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине, увеличение времени до появления ишемических изменений сегмента ST, а также снижение летальности после ИМ, снижение частоты повтор-

ного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии. Препаратами сравнения при этом могут быть небиволол, бисопролол, бетаксолол, атенолол или же представители иных фармакотерапевтических групп, применяющихся у пациентов с ИБС.

Заключение

На основании данных клинических исследований, сегодня можно говорить о наличии достаточных доказательств эффективности применения метопролола в отношении лечения пациентов с ИБС. Применение метопролола у пациентов со стенокардией оказывает благоприятное воздействие на развитие рецидивирующих ангинозных приступов, ИМ, приводит к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке. При этом применение метопролола сукцината достоверно больше увеличивает время до появления ишемических изменений сегмента ST по сравнению с метопрололом тартратом. Метопролол сегодня является единственным кардиоселективным β-блокатором, имеющим показания к применению при вторичной профилактике ИМ. Назначение метопролола пациентам с ИМ достоверно снижает показатель летальности, при этом раннее начало терапии сопровождается снижением частоты повторного ИМ и ранней постинфарктной стенокардии. Для метопролола сукцината доказано наличие антиатеросклеротического эффекта.

Согласно данным одного из зарубежных клинико-экономических исследований, применение метопролола с целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших ИМ, приводит к сбережению затрат по сравнению с плацебо. Разработанная американскими исследователями клинико-экономическая модель применения метопролола и атенолола у всех пациентов с ИМ (американская популяция), не имеющих абсолютных противопоказаний к назначению β-блокаторов, может привести к 2020 году к значительному снижению показателей смертности, предотвращению развития повторных ИМ, увеличению количества лет качественной жизни, а также к потенциальному сбережению финансовых ресурсов.

Стоимость месяца терапии пациента со стенокардией метопрололом тартратом (Беталок) и метопрололом сукцинатом (Беталок ЗОК) в средних терапевтических дозировках обходится в 135 руб. и 354 руб., соответственно. При этом возрастающий ценовой ряд сравниваемых β-блокаторов выглядит следующим образом: атенолол (Атенолол Никомед) → метопролола тартрат (Беталок) → метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) → бисопролол (Конкор) → небиволол (Небилет), что позволяет считать метопролол одной из наиболее экономически целесообразных терапевтических альтернатив.

Литература

1. Терещенко С.Н., Косицина И.В., Джаиани Н.А. Все ли мы знаем об особенностях метопролола в лечении ишемической болезни сердца? Кардиология 2005;45(4):98-101.
2. Yusuf S., Peto R., Lewis J. et al. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.
3. Gottlieb S., McCarter R., Vogel R. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(8):489-97.
4. Lubsen J., Tijssen J.G. 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). Am J Cardiol 1987;60:18A-25A.
5. Ardissino D., Savonitto S., Egstrup K., et al. Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) study. J Am Coll Cardiol 1995;25:1516-21.
6. Egstrup K., Gundersen T., Härkönen R., et al. The antianginal efficacy and tolerability of controlled-release metoprolol once daily: a comparison with conventional metoprolol tablets twice daily. Eur J Clin Pharmacol 1988;33:Suppl:S45-9.
7. Gardtman M., Dellborg M., Brunnhage C. et al. Effect of intravenous metoprolol before hospital admission on chest pain in suspected acute myocardial infarction. Am Heart J 1999;137:821-9.
8. Hjalmarson A, Herlitz J, Holmberg S, et al. The Goteborg metoprolol trial. Effects on mortality and morbidity in acute myocardial infarction. Circulation 1983;67(6 Pt 2):I26-32.
9. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI): A randomized placebo–controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985;6:199-226.
10. Roberts R., Rogers W.J., Mueller H.S. et al. Immediate versus deferred beta-blockade following thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) II–B Study. Circulation 1991;83:422-37.
11. Olsson G, Rehnqvist N. Reduction of nonfatal reinfarctions in patients with a history of hypertension by chronic postinfarction treatment with metoprolol. Acta Med Scand. 1986;220(1):33-8.
12. Portegies MC, Sijbring P, Göbel EJ, et al. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia. Am J Cardiol. 1994;74(11):1095-8.
13. Poulsen SH, Jensen SE, Egstrup K. Improvement of exercise capacity and left ventricular diastolic function with metoprolol XL after acute myocardial infarction. Am Heart J. 2000;140(1):E6-11.
14. Hedblad B., Wikstrand J., Janzon L. et al. Low dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). Circulation 2001;103:1721-6.
15. Wiklund O., Hulthe J., Wikstrand J. et al. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study. Stroke 2002;33:572-7.
16. Phillips K A, Shlipak M G, Coxson P, et al. Health and economic benefits of increased beta-blocker use following myocardial infarction. JAMA. 2000;284(21):2748-54.
17. Olsson G, Levin L-A, Rehnqvist N. Economic consequences of postinfarction prophylaxis with beta blockers: cost effectiveness of metoprolol. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;294:339-42.