

## ВЫСОКОКАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОР БИСОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И АССОЦИИРОВАННЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ СОСТОЯНИЯМИ

*Бритов А.Н.*

ФГУ ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, Москва.

Современная клиническая и профилактическая кардиология опирается на концепцию факторов риска. Одним из ведущих факторов риска является артериальная гипертензия (АГ). Негативное влияние АГ на общественное здоровье усугубляется ее очень большой распространенностью. По эпидемиологическим данным ГНИЦ профилактической медицины Минздравсоцразвития, АГ выявляется у 39% мужчин и 41% женщин старше 18 лет. Причем вторичные (симптоматические) гипертензии составляют только 10 – 12% среди всей популяции, остальные относятся к так называемой эссенциальной АГ (ЭАГ) или гипертонической болезни. В настоящее время признается, что ЭАГ “возникает в ответ на множество факторов, нарушающих внутреннюю уравновешенность и адаптированность кровообращения к условиям жизнедеятельности” [1].

Патофизиология АГ связана, главным образом, с отклонениями от физиологического равновесия механизмов регуляции уровня АД. Эта, одна из самых сложных функций организма, зависит от влияния симпатической нервной, эндокринной систем и почек. Повышение АД в ответ на физическую или эмоциональную нагрузку является нормальной реакцией организма. Однако, чрезмерные, часто повторяющиеся повышения уровня АД в ответ на нагрузки высокой и даже средней интенсивности, уже можно трактовать как системную АГ. Так как АД – гемодинамический показатель, опосредованный, с одной стороны, сердечным выбросом (СВ), а с другой стороны – общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС), повышение уровня АД может обуславливаться каждым из названных механизмов или их сочетанием.

Как СВ, так и ОПСС, зависят от целого ряда условий. Повышение преднагрузки, т. е. напряжения сердечной мышцы в конце диастолы, и сократительной способности миокарда приводят к повышению СВ. Функциональное напряжение и структурная модуляция (гипертрофия) гладкомышечного слоя артерий обуславливают повышение ОПСС. Повышение тонуса симпатической нервной системы (СНС), которая в значительной степени находится под воздействием подкорковых сосудодвигательных образований, в большинстве случаев является основным из известных нарушений регуляции АД. Реализация гиперактивности СНС связана с плотностью альфа- и бета-адренорецепторов, чувствительных к влиянию, соответственно, норадреналина и адреналина. В свою очередь, СНС тесно связана с другими эндогенными факторами, ответственными за повышение СВ и ОПСС. Это – повышение задержки натрия

за счет повышенной его реабсорбции в почечных канальцах; повышение функции ренин – ангиотензин – альдостероновой системы (РААС), одного из главных гуморальных механизмов регуляции уровня АД. Это – снижение концентрации брадикинина – гуморального, вазодилатирующего фактора; нарушение мембранного транспорта для электролитов, в первую очередь – ионов натрия и калия, что приводит к увеличению внутриклеточного натрия и, как следствие – внутриклеточного кальция, от чего в значительной степени зависит повышение ОПСС. Это – эндотелиальная дисфункция, т. е. снижение продукции эндотелий-зависимых сосудорасширяющих факторов – в первую очередь, оксида азота (NO) и одновременное повышение эндотелий-зависимых сосудосуживающих факторов – в первую очередь, эндотелина-1. Это, наконец, возможно врожденная, но, безусловно, провоцируемая переизбытком и ожирением, резистентность тканей к инсулину и, как следствие, гиперинсулинемия, которая усугубляет ожирение и может инициировать как АГ, так и сахарный диабет II типа.

Принципы антигипертензивной терапии основываются на современных представлениях о том, что ЭАГ имеет собственные факторы риска. Всякая терапия или вторичная профилактика должна начинаться с модификации образа жизни пациента. Мероприятия по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в том числе и получающим медикаментозную терапию. Они позволяют: снизить АД; уменьшить потребность в антигипертензивных лекарственных препаратах и максимально повысить их эффективность; благоприятно повлиять на другие сопровождающие АГ факторы риска; осуществить первичную профилактику ЭАГ и снизить риск сопутствующих сердечно-сосудистых расстройств.

Немедикаментозные подходы к снижению артериального давления (АД) применимы к гипертоникам при любой степени повышения АД. Коротко говоря, мероприятия по изменению образа жизни сводятся к диетической коррекции, оптимизации двигательной активности, сокращению потребления алкоголя и отказу от курения. Главным диетическим подходом следует признать сокращение потребления поваренной соли до < 6 г в сутки и одновременное существенное увеличение в рационе растительной пищи, что повысит потребление ионов калия, полиненасыщенных жирных кислот, клетчатки. Целенаправленная нелекарственная антигипертензивная терапия является делом весьма сложным как для пациентов, так и для врачей. Однако

опыт ее успешного применения имеется, в том числе и у автора данной статьи.

Если нормализации АД путем модификации образа жизни не достигнуто, то следует назначать пациенту лекарственную терапию, не отказываясь от продолжения немедикаментозного лечения. При этом следует соблюдать следующие принципы:

- применять низкие дозы антигипертензивных средств на начальном этапе лечения, начиная с наименьшей эффективной дозировки препарата с целью уменьшения неблагоприятных побочных эффектов, увеличивая дозировку того же препарата при условии его хорошей переносимости;

- применять препараты длительного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме, что снижает вариабельность АД в течение суток, а также улучшает приверженность больного к лечению;

- использовать эффективные комбинации низких и средних доз антигипертензивных препаратов с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости; при неэффективности первого препарата и опасения возникновения побочных эффектов предпочтительнее добавление малой дозы второго препарата, чем повышение дозировки исходного;

- проводить полную замену одного класса препарата на другой класс препаратов при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения его дозировки или добавления другого лекарства;

- комбинировать антигипертензивные препараты с препаратами, корригирующими другие факторы риска, прежде всего — с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими препаратами, препаратами, снижающими аппетит или препятствующими полной абсорбции жира.

В случаях неосложненной АГ терапию можно начинать с любого из пяти групп антигипертензивных препаратов первой линии (тиазидные или тиазидоподобные диуретики, кардиоселективные бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента или блокаторы рецепторов к ангиотензину II. В каждом конкретном случае на выбор препарата оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются следующие:

- наличие других факторов риска у данного больного, в том числе компонентов метаболического синдрома;

- наличие поражений органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и сахарного диабета;

- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать использование антигипертензивного препарата того или иного класса;

- индивидуальные реакции больных на препараты различных классов;

- вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент использует по другим поводам;

- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Проблема, когда начинать медикаментозное лечение, является не только медицинской, но и экономической. Если согласиться с рекомендациями лечить всех больных, чье АД остается на уровне, равном или выше 140/90 мм рт. ст., то в случае безуспешной попытки скорректировать его немедикаментозными подходами придется предписать постоянный прием лекарств дополнительно миллионам людей. Такой подход представляется достаточно радикальным. Стоит ли все это дополнительных средств и усилий?

Клинические опыты показывают статистически значимое снижение случаев инсульта на 40-60%, коронарной болезни сердца (КБС) — на 12-16%, сердечной недостаточности (СН) и всей совокупной сосудистой смертности более, чем на 20%. Эти данные впечатляют. Наибольшие споры в плане целесообразности раннего начала медикаментозной терапии касаются АГ 1-й степени, при которой индивидуальный риск в ближайшие годы оказаться “жертвой” инфаркта миокарда или инсульта не столь велик. Хотя, безусловно, этот риск выше, чем у лиц с нормальным АД. В то же время нельзя не учитывать, что гипертония 1 степени настолько массовое явление у мужчин старше 30 лет и у женщин старше 40 лет, что именно на эту часть населения приходится большинство случаев таких конечных точек, как фатальные и нефатальные инфаркты миокарда, инсульты, внезапная смерть.

Специального внимания требуют и пациенты с высоким нормальным АД (130-139/85-89 мм рт. ст.), у которых имеются компоненты МС (например, абдоминальное ожирение, или ДЛП), сахарный диабет, почечная недостаточность и/или сердечная недостаточность. Этой группе больных требуется активная ранняя медикаментозная терапия, которая позволяет предупредить прогрессирование осложнений.

Надо сказать, что большая доступность диуретиков для всех слоев населения наряду с хорошей их эффективностью делает обоснованными рекомендации по более широкому их применению, что достаточно убедительно показано в исследовании ALLHAT [1,2]. В тоже время следует учитывать, что при лечении АГ мочегонными средствами необходимо также иметь ввиду высокую вероятность возникновения новых случаев сахарного диабета [1]. Если все же применение диуретиков как антигипертензивного средства представляется врачу необходимым даже при метаболическом синдроме, выбор следует остановить на индапамиде, который не влияет негативно на углеводный обмен. В исследованиях LIVE [1] и NESTOR [1] было показано, что индапамид весьма эффективен в плане обратного развития ГЛЖ сердца, обладает выраженным нефропротективным действием, не усугубляет нарушения метаболизма липидов и глюкозы, не уступая при этом в антигипертензивной эффективности ингибиторам АПФ.

Другой группой лекарств, используемых для контроля повышенного АД, являются бета-адреноблокаторы (ББ). Это — один из наиболее используемых классов лекарств, применяемых в кардиологии. Показанием к применению ББ являются не только АГ, но также КБС и СН, а также некоторые формы нарушений сердечного ритма. Их применение необходимо для больных с ГЛЖ сердца, с симптомами КБС, в первую очередь стенокардии, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, при нарушениях сердечного ритма [1,2,3]. Из некардиальных патологий ББ применяются при психических возбуждениях, мигрени и глаукоме.

Обычно ББ разделяют на группы в зависимости от их селективности, наличия внутренней симпатомиметической, мембраностабилизирующей и вазодилатирующей активности. Селективность ББ зависит от их способности блокировать или только бета-1- рецепторы, или бета-1 и бета-2 — рецепторы, при этом выраженность селективности у различных препаратов значительно варьирует. Так, если принять способность блокировать бета-1 и бета-2-рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для атенолола — 9, бисопролола — 12[8]. По другим данным, бисопролол имеет 14-кратную бета-1 селективность, а, скажем, тимолол — 26-кратную бета-2 селективность. Блокаторы бета-2-адренорецепторов ингибируют позитивные влияния катехоламинов в отношении инотропизма и хронотропизма сердца. Антагонисты бета-1-адренорецепторов способствуют релаксации гладкомышечного слоя сосудистой стенки [1,2]. Однако следует учитывать, что такая селективность относительна, так как в тканях обычно содержатся рецепторы обоих типов, но преобладает лишь один из видов. Кроме того, ББ действуют на оба типа рецепторов на клеточном уровне, но на один из них сильнее [1]. Поэтому при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться. Кардиоселективность особенно ценна возможностью уменьшать выраженность нежелательных побочных эффектов.

Повышение тонуса симпатической нервной системы у больных МС и сахарным диабетом теоретически делает оправданным применение ББ при данной патологии. Однако длительное время применять бета-блокаторы, особенно коротко-действующие (пропранолол) и не обладающие кардиоселективностью, не только при сахарном диабете, но и при нарушении толерантности к глюкозе не представлялось возможным. Объяснялось это весьма неблагоприятным их влиянием на углеводный и липидный обмен.

С появлением высоко селективных бета-1-блокаторов эта проблема стала находить решение. В исследовании UKPDS [13] было убедительно показано, что селективный бета-1-адреноблокатор атенолол по антигипертензивной активности не уступал ингибитору АПФ каптоприлу. Одна из групп пациентов, включенных в исследование UKPDS, была специально сформирована

для того, чтобы оценить влияние интенсивного контроля артериального давления на риск развития осложнений сахарного диабета. Под наблюдением находилось 1148 больных сахарным диабетом (55% мужчин), проходивших лечение в 20 специализированных клиниках Великобритании. Средний возраст больных составлял 56 лет, средний уровень АД на момент включения в исследование — 160/94 мм рт.ст. После рандомизации группу интенсивного контроля артериального давления (целевой уровень < 150/85 мм рт.ст.) составили 758 больных; 358 из них в качестве основного антигипертензивного препарата получали бета-адреноблокатор атенолол по 50 — 100 мг/сутки и 400 — ингибитор АПФ каптоприл по 25 — 50 мг 2 раза в сутки. Группу традиционной антигипертензивной терапии (целевой уровень АД < 180/105 мм рт.ст.) составили 390 больных. Больные этой группы не получали ингибиторов АПФ или ББ.

Больным, у которых на фоне интенсивной терапии ББ или ингибитором АПФ не удавалось добиться желательного уровня АД, назначали антигипертензивные препараты других классов. Препараты, не относящиеся к ББ или ингибиторам АПФ, составляли основу медикаментозной терапии больных из группы обычного контроля артериального давления. При необходимости больным этой группы последовательно назначали фуросемид — 20 — 80 мг/сутки, нифедипин пролонгированного действия — 10 — 40 мг, метилдофу — 250 — 500 мг и празозин — 1 — 5 мг. У большинства больных за 9 лет исследования удалось снизить АД до целевого уровня — 144/82 или 154/87 мм рт.ст., соответственно. Монотерапия ББ или ингибитором АПФ была эффективной только у 30% больных из группы интенсивного контроля.

Основные результаты UKPDS: на фоне интенсивной антигипертензивной терапии отмечалось достоверное (по сравнению с группой традиционного контроля) уменьшение риска развития любых клинических осложнений, связанных с сахарным диабетом (на 24%), смерти вследствие осложнений сахарного диабета (на 32%), мозгового инсульта (на 44%), осложнений диабетической микроангиопатии (на 37%), прогрессирования ретинопатии (на 34%), снижения остроты зрения (на 47%).

Один из важнейших выводов исследования UKPDS заключается в том, что у больных сахарным диабетом 2 типа, имеющих высокий уровень артериального давления, необходимо тщательно контролировать не только уровень глюкозы в плазме крови, но и артериальное давление. Оба препарата оказались безопасными, в том числе в плане влияния на обмен глюкозы и липидов [1].

Положительный эффект терапии селективными и неселективными бета-адреноблокаторами подтвержден также результатами ретроспективных исследований, в которых под наблюдением находились больные сахарным диабетом из групп высокого риска ("First

International Study of Infarct Survival (ISIS-1)” [14]<sup>2</sup>, “Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI)” [15]<sup>3</sup> и “Goteborg Metoprolol Trial” [16]). Так, согласно результатам одного из таких исследований, проведенных у 2723 больных сахарным диабетом II типа и КБС, смертность среди больных, получавших в течение 3 лет ББ, не превышала 7,8% (по сравнению с 44% среди больных, принимавших антигипертензивные препараты других классов).

В последние годы на фармацевтическом рынке появились такие высоко селективные препараты ББ, как бисопролол, метопролол, небиволол, бетаксоллол. Бисопролол имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении бета-1 рецепторов, чем даже атенолол и метопролол.

Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим СД 2 типа изучено, в частности, Н.У.Янка и соавт. [4]. После 2-х недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 часа после приема препарата или плацебо, а также гликозилированный гемоглобин. При этом достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не получено. Важно, что на фоне лечения бисопрололом у больных с сахарным диабетом не наблюдалось гипогликемии и поэтому не потребовалось изменять дозу пероральных антидиабетических средств.

В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении сердечной недостаточности, возникающей в ответ на дисфункцию левого желудочка сердца. Было показано, что ББ противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, т. е. его перегрузки, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. Катехоламины ингибируют продукцию TNF-alpha, а бисопролол отключает этот эффект [4,5]. Другим саногенетическим механизмом бисопролола является увеличение под его влиянием плазменного уровня предсердного натрийуретического пептида (ANP). Этот эффект отмечался как у больных в состоянии покоя, так и при физической нагрузке, показывая высокую и значимую корреляцию со степенью снижения дневного диастолического АД ( $r = 0,49$ ,  $P = 0,035$ ) [4]. Здесь уместно отметить, что не все препараты бисопролола имеют показанием к применению хроническую сердечную недостаточность (ХСН). Например, речь о препарате Бисогамма®, обладающим выраженным антигипертензивным эффектом. Но, если у препарата эквивалентная основной лекарственной форме биодоступность (рис.), а основной препарат продемонстрировал высокую эффективность при той же ХСН, это должно ориентировать врача на то, что сочетание АГ и ХСН не должно служить “противопоказанием” при антигипертензивной терапии. Поэтому представляется уместным сослаться на ряд многоцентровых исследований, относящихся к опытам, основанным на доказательствах (CIBIS II, MERIT-HF, BRING-UP и CAPRICORN), которые показали, что бисопролол уменьшает частоту

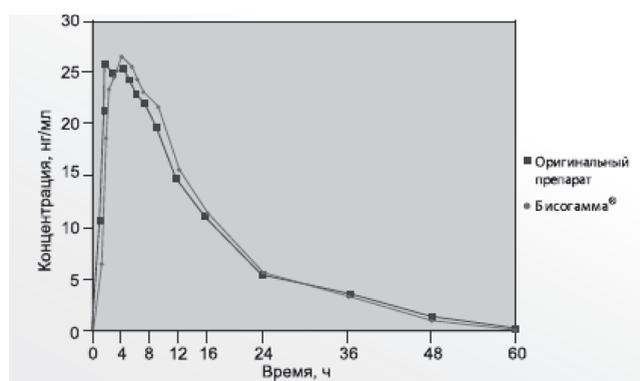


Рис. Кривая биоэквивалентности Бисогаммы®

госпитализаций из-за сердечной недостаточности, повышает функциональный статус больных, наконец, увеличивает число выживших пациентов с этим тяжелым осложнением [4,5,6].

Высокая кардиоселективность бисопролола делает возможным его применение у тех больных АГ или другой сердечно-сосудистой патологией, которая сочетается с обструктивными заболеваниями бронхов, в том числе при бронхиальной астме.

Важным фактором, оказывающим влияние на выбор препарата, является путь его выведения. Отличительной особенностью бисопролола является его амфифильность, т. е. у него сбалансированный клиренс в отличие от атенолола (водорастворимый бета-блокатор) и метопролола (жирорастворимый бета-блокатор). Бисопролол выводится из плазмы крови двумя равноэффективными путями: 50% превращается в неактивные метаболиты, а 50% выводится почками в неизменном виде. Это позволяет использовать бисопролол у больных с легкими и средне – выраженными нарушениями функции почек или печени; изменения дозы препарата не требуется. Это особенно актуально для больных с сахарным диабетом, поскольку у таких пациентов часто встречаются нефропатии.

Другим важным отличием бисопролола от ряда других бета-блокаторов является пролонгированность его действия в организме. Бисопролол можно назначать 1 раз в сутки и успешно контролировать уровень АД и одновременно добиваться антиангинального и антиаритмического действия также в течение суток. По данным Чазовой И.Е. и Мычки В.Б., монотерапия бисопрололом у больных с метаболическим синдромом приводила к достоверному снижению среднего максимального и минимального АД в ночное время и максимального САД в дневное время. Если до лечения большинство больных относились к категории non-dipper (уровни АД не снижались адекватно в ночной период), то после монотерапии бисопрололом суточный профиль АД стал соответствовать категории dipper [4].

Таким образом, бисопролол имеет очевидные преимущества в лечении пациентов с сочетанной кардиологической патологией и сахарным диабетом. Не было

отмечено пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо [4]. Показано, что бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия (например, со статинами) в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [4].

Дозировки бисопролола при АГ и ИБС – 5-10 мг 1 раз в сутки. Следует иметь в виду, что в повседневной практике в достижении целевой дозы бета-блокаторов, в том числе и бисопролола, встречаются трудности. Чаще всего это связано с избыточным антигипертензивным эффектом, когда уровень систолического АД снижается до состояния гипотонии (<100 мм рт.ст.). Как правило, это не должно приводить к отмене препарата, а лишь к временному уменьшению разовой и суточной дозы.

Тем не менее, следует помнить, что даже высококардиоселективные бета-блокаторы не всегда безобидны. Канадские исследователи проанализировали риск побочных эффектов в рандомизированных исследованиях, в которых применялись бета-блокаторы или плацебо, по базе данных MEDLINE за период 1966 – 2002 годы. Было показано, что лечение повышало абсолютный риск гипотонии (11%; 95% доверительный интервал – CI = 0-22), головокружений (57 %; 95% CI = 11-104), брадикардии (38 %; 95% CI = 21-54). При этом отсутствовало статистически значимое увеличение риска общего утомления в связи с лечением (3%; 95% CI = 2 -9). Но главное, что отметили авторы мета-анализа, – это снижение случаев прекращения лечения (14 %; 95% CI, = 2 – 29) так же, как и вынужденных госпитализаций из-за усугубления симптомов СН (40 %; 95% CI= 22-58), ухудшения состояния больных (52 %; 95% CI= 10-94) и, наконец, общей смертности больных (34 %; 95% CI= 20-49). Эти данные должны в значительной мере снимать беспокойство врача при назначении бета-блокаторов – жизненно необходимой терапии для многих категорий больных. Есть данные о допустимости применения

бисопролола в качестве антигипертензивного средства у подростков и детей [5].

При использовании бета-блокаторов следует придерживаться следующих правил: учитывать противопоказания: бронхиальную астму, выраженную брадикардию, А-V блокаду 2-й и 3-й степени, артериальную гипотонию. Начинать лечение следует при клинической стабильности хотя бы в течение двух недель, применяя минимальные из возможных доз, с постепенным их наращиванием каждые 2-4 недели. Для большинства больных следует отдавать предпочтение препаратам с пролонгированным эффектом (назначаемых 1 раз в день) и с выраженной кардиоселективностью. Именно к таким препаратам относится бисопролол.

Что касается бронхиальной астмы и других заболеваний с бронхообструкцией, то имеются старые данные (80-е годы прошлого века), показывающие, что в суточной дозе до 20 мг бисопролол, в отличие от атенолола и некоторых других ББ, не усугубляет бронхообструкцию и не уменьшает объем форсированного выдоха за первую секунду [5,6].

До тех пор, пока мы располагали только оригинальным препаратом бисопролола, определенные трудности создавали для многих пациентов финансовые проблемы. В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке имеется несколько хороших генерических препаратов, адекватных по биодоступности, эффективности и безопасности. Один из таких дженериков – Бисогамма®, по данным А.М.Шилова [5], оказывает многоплановое действие на больных АГ. Помимо прямого влияния на структуры сердечно – сосудистой системы, он нормализует реологические свойства крови, снижает агрегационную активность тромбоцитов, повышает электрофоретическую подвижность эритроцитов, уменьшает индекс атерогенности, что способствует снижению периферического сопротивления сосудов и нормализации АД. От себя добавим, что это – свидетельства торможения активности самого атеросклеротического процесса.

### Литература

- 1 Flemmer, M. C.; Vinik, A.I. Evidence-based therapy for type 2 diabetes. The best and worst of times. Postgrad Med 2000,107(5):27-47
- 2 The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. Eur Heart J. 1985;6:199-226.
- 3 Herlitz J, Hartford M, Pennert K, et al. Goteborg Metoprolol Trial: clinical observations. Am J Cardiol. 1984;53(13):37D-45D.
- 4 Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, Curtis JP, Foody JM, Sedrakyan A, Krumholz HM. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. Arch Intern Med. 2004 Jul 12;164(13):1389-94

Поступила 07/07 – 2011