

β-блокаторы сохраняют свои позиции в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы

В.И.Маколкин

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Как известно, эссенциальная артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) ассоциируется со сложной картиной структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что выражается в развитии гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и изменении его формы (ремоделирование), утолщении стенок крупных артерий, ремоделировании небольших мышечных артерий (что приводит к увеличению отношения «стенка/просвет»), уменьшении количества и удлинению небольших артерий и артериол (феномен «рарефикации»), а также нарушении микроциркуляторного русла. Одни из них связаны с начальными стадиями развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ), другие являются адаптивной реакцией на возникшие изменения гемодинамики. Клиницистам давно известно, что у лиц, длительно страдающих АГ, с гораздо большей частотой (по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели АД) развиваются инфаркт миокарда, мозговой инсульт, изменения сосудов глазного дна и хроническая почечная недостаточность.

Важность снижения АД известна врачам давно. Так, в исследовании HDFP [1] при 5-летнем наблюдении за 10 940 больными (в возрасте 30–69 лет) с ДАД>90 мм рт.ст., получавшими «систематическое» лечение «старыми» препаратами по так называемой «ступенчатой» схеме (хлорталидон или триамтерен, резерпин или метилдопа, гидралазин, гуанетидин) было показано снижение смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний на 17% по сравнению с больными, леченными «обычным» методом. Повторное обследование спустя 12 лет показало, что ГЛЖ в группе систематически леченных была менее выраженной.

Ситуация в лечении АГ изменилась в лучшую сторону с появлением эффективных антигипертензивных препаратов – диуретиков и β-адреноблокаторов. β-адреноблокаторы представляют достаточно большую группу лекарственных препаратов, основной механизм действия которых заключается в блокаде адренорецепторов, препятствуя действию на них медиатора (норадреналина), а также циркулирующих в крови катехоламинов. β-адреноблокаторы в качестве антигипертензивных препаратов включены в международные (ЕОК/ЕОГ, JNS-7) и отечественные рекомендации (третий пересмотр 2008 г.), посвященные диагностике и лечению АГ. Эти препараты продолжают оставаться и в документе, посвященном пересмотру рекомендаций ЕОК/ЕОГ (2007 г.) [2].

Исторически один из первых препаратов этой группы – пропранолол, сразу получил широкое распространение. Пропранолол – неселективный короткодействующий препарат, не обладающий вазодилатирующим эффектом, оказался весьма эффективным при лечении АГ, стабильной формы ИБС, суправентрикулярных нарушениях ритма. Однако со временем выявились некоторые негативные его свойства. К числу подобных относились:

- невозможность использования при заболеваниях периферических артерий, сопровождающихся сужением их просвета, синдроме Рейно;
- усиление уже имеющейся обструкции дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких);
- неблагоприятное влияние на показатели углеводного обмена у больных сахарным диабетом;
- отрицательное влияние на липидный обмен;
- снижение мозгового кровотока у пожилых лиц;
- возможное развитие эректильной дисфункции.

Эти свойства препаратов пропранолола, а также пиндолола и окспренолола (препараты первой генерации, блокирующие не только β₁-рецепторы, но и β₂-рецепторы), не позволяли применять их при систематическом лечении АГ, если у больных было что-либо из вышеперечисленного. Все это обусловило дальнейшее совершенствование β-адреноблокаторов, что свелось к получению кардиоселективных препаратов (блокирующих преимущественно β₁-рецепторы), а также препаратов длительного действия (препараты 2–3 генерации). Затем были получены препараты, обладающие вазодилатирующим действием (3-я генерация).

2-я генерация β-адреноблокаторов была представлена высококардиоселективными препаратами, перечень которых весьма обширен: это бисопролол, метопролол (тарtrat и сукцинат), бетаксол, а также чрезвычайно распространенный в мире водорастворимый атенолол, который по неясным причинам в литературе стал рассматриваться как классический представитель этой группы препаратов. Атенлол использовался в качестве препарата сравнения в клинических испытаниях других антигипертензивных препаратов (антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину II). На основе результатов больших многоцентровых исследований (MRC I, MRC Old, IPPPSH, HER, HAPPHY, LIFE, ELSA, INVEST, ASCOT-BPLA, STOP, STOP-2 и др.) формировалось мнение о нецелесообразности применения β-адреноблокаторов (а, по существу, атенолола) у больных АГ. Данные этих исследований нашли отражение в Европейских рекомендациях (2007 г.), где сказано, что β-адреноблокаторы не рекомендуются применять при АГ у лиц с множественными метаболическими факторами риска, включая метаболический синдром и его большие компоненты – ожирение, нарушение углеводного обмена, высокий риск развития сахарного диабета. Не рекомендуется также сочетать у таких пациентов β-адреноблокаторы с тиазидными диуретиками, так как это способствует нарушениям липидного обмена. Однако в рекомендациях не указано к каким конкретно β-адреноблокаторам это относится, хотя (если косвенно судить по приводимым исследованиям) речь идет об атенололе. Правда, в 4–5 строках говорится, что способность негативно влиять на метаболические показатели не относится к препаратам 3-й генерации – небивололу и карведилолу. В пересмотре Европейских рекомендаций (2009 г.) отношение к применению β-адреноблокаторов при АГ все еще остается сдержанным.

В настоящее время также общепризнанно, что базисными препаратами лечения ИБС являются β -адреноблокаторы, назначение которых больным, перенесшим острый инфаркт миокарда (вне зависимости от того, имеется на данный момент стабильная стенокардия (СС) или приступов болей в данный период нет) является обязательным, так как снижает вероятность развития повторного инфаркта миокарда. Хотя и не имеется больших исследований в отношении предотвращения коронарных катастроф у больных СС (ранее не переносивших инфаркт миокарда), имеются все основания полагать, что эти препараты способствуют более благоприятному течению ИБС. Таким образом, назначение β -адреноблокаторов у больных СС не только оказывает доказанный антиишемический эффект, но и благоприятно влияет на прогноз. Так, в исследовании TIBBS [3] было показано, что у больных ИБС со 100% ликвидацией ишемических эпизодов такие осложнения (инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть) наблюдались в 17,5%, тогда как при не 100% ликвидации эпизодов ишемии вышеуказанные осложнения встречались в 32,3% ($p=0,008$). Аналогичные данные были получены и в российской части многоцентрового исследования АТР – Angina Treatment Pattern [4].

Среди высокоселективных β -адреноблокаторов 2-го поколения имеется препарат бисопролол, весьма положительно зарекомендовавший себя как при лечении артериальной гипертонии, так и стабильной формы ишемической болезни сердца, чему посвящена достаточно обширная литература. В настоящее время на фармацевтическом рынке имеется несколько генерических форм бисопролола. Один из наиболее часто применяемых препаратов бисопролола – БИСОГАММА®, производимая немецкой компанией Верваг Фарма ГмбХ и Ко. в виде таблеток, покрытых оболочкой и содержащих 5 и 10 мг бисопролола. При приеме внутрь из ЖКТ всасывается более 90% препарата. Бисопролол – амфотильный препарат, так как выводится двумя равноценными путями: 50% – почками и 50% – печенью. Период полувыведения составляет 10–12 ч, а максимальная концентрация в крови достигается через

1–3 ч. Индекс селективности препарата Бисогамма® один из наиболее самых высоких в классе β -адреноблокаторов – 75:1. Это обеспечивает большую безопасность применения препарата у больных с сопутствующими поражениями печени и почек, пожилых больных. Вероятность лекарственного взаимодействия также не высока.

Как уже упоминалось выше, антигипертензивному и антиишемическому действию бисопролола посвящена весьма обширная литература. Так, в исследовании BISOMET [5] продемонстрирован высокий антигипертензивный эффект бисопролола, в исследовании BIMS [6] сравнение действия бисопролола с ателололом у курящих гипертоников показало большую эффективность бисопролола (80%), нежели ателолола (52%). Более высокий антигипертензивный эффект бисопролола по сравнению с нифедипином показан в работе [7]. Дозозависимый эффект бисопролола в отношении повышенного АД был продемонстрирован в работе [8]. Уже упоминалась высокая антиангинальная активность бисопролола (исследования TIBBS [3], АТР [4]).

Большое количество исследований посвящено препарату Бисогамма®: именно его антигипертензивному и антиишемическому действию, а также влиянию на метаболические показатели. Так, в работе [9] 80 больным с АГ I–II степеней в возрасте 45–65 лет назначалась Бисогамма® в дозе 2,5–10 мг однократно в течение 6 мес. Через 4 нед и 6 мес от начала лечения систолическое АД (САД) снижались на 13,6 и 15,0% от исходного уровня соответственно; диастолическое АД (ДАД) в эти же сроки снизилось на 17,4 и 21,3%. Таким образом, в среднем по группе были достигнуты целевые уровни АД: САД – 132,1±4,5 мм рт.ст. и ДАД – 84,1±3,5 мм рт.ст. В другом исследовании [10] 30 больным с I и II степенью повышения АД Бисогамма® назначалась в дозе 5–10 мг (при необходимости добавлялся гидрохлоротиазид в дозе 25 мг). Было показано снижение АД до целевых величин в 80% случаев, причем при добавлении гидрохлоротиозида целевые величины АД отмечены в 93,3% (что лишний раз свидетельствует об эффективности комбинации β -адреноблокатор + диуретик). Другие клинические исследования [11], также проведен-

Информация о препарате

Бисогамма® («Верваг Фарма ГмбХ и Ко КГ») Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг

ФАРМАКОДИНАМИКА

Бисопролол является селективным β -адреноблокатором, обладает избирательностью действия на β_1 -адренергические рецепторы без внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующих свойств.

В зависимости от тонуса симпатической системы уменьшает частоту и силу сердечных сокращений, замедляет атриовентрикулярную проводимость, снижает выделение ренина почками. Тормозит активность β_2 -адренергических рецепторов и незначительно уменьшает тонус гладкой мускулатуры.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

При приеме внутрь из желудочно-кишечного тракта всасывается более 90% бисопролола. Пища не влияет на всасывание препарата. Во время первого прохождения через печень метаболизируется до 10% введенной дозы. Связывается белками плазмы крови до 30%. Выводится двумя равноценными путями (50% превращается в печени в неактивные метаболиты, другие 50% выводятся почками в неизменном виде). Период полувыведения бисопролола 10–12 ч. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–3 ч.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертонзия; ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стенокардии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка препарата вначале должна быть низкой и возрастать постепенно. В каждом отдельном случае она назначается индивидуально в соответствии с показателями пульса и терапевтическим эффектом.

Таблетку принимают, не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, утром натощак.

Начальная доза составляет 5 мг/сут. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг/сут. Максимальная доза может достигать 20 мг/сут. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек максимальная суточная доза – 10 мг.

Продолжительность лечения не ограничена по времени и зависит от вида и тяжести заболевания. Не рекомендуется резкая отмена препарата. Коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется.

Разделы: Противопоказания, Беременность и период лактации, Побочное действие, Дозирование при печеночной или почечной недостаточности, Передозировка, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению.

ные в российских клиниках, подтвердили высокую антигипертензивную активность препарата Бисо-гамма®. Следует отметить, что препарат не влиял на липидный спектр крови. Как известно, в течение длительного времени старались избегать назначения β-адреноблокаторов в качестве антигипертензивных препаратов у больных сахарным диабетом (СД). Однако повышение риска гипогликемических состояний на фоне приема данной группы препаратов связано с подавлением гликогенолиза и глюконеогенеза через воздействие на β₂-рецепторы печени. Очевидно, что чем выше степень кардиоселективности препарата, тем ниже риск указанного осложнения, и это в полной мере относится к бисопрололу. С другой стороны, повышение уровня глюкозы крови при длительном применении некоторых β-адреноблокаторов (в частности, атенолола) объясняют увеличением периферического сосудистого сопротивления. Однако современные селективные β-адреноблокаторы не усугубляют нарушения углеводного обмена. В работе [12] 92 больным с I и II степени повышения АД и увеличенной массой тела назначался кардиоселективный препарат – Бисо-гамма® по нарастающей схеме в зависимости от клинического эффекта от 2,5 мг до 10,0 мг однократно в течение 4 мес. Через 4 мес были достигнуты целевые значения САД и ДАД. Уровень глюкозы натощак не претерпел изменений (6,3±0,42 ммоль/л до начала лечения и 5,46±0,21 ммоль/л после лечения). Между тем все еще остается неясным, опасен ли вызванный лекарствами СД также сильно, как и обычный диабет. Кроме того, больные с впервые выявленным диабетом (лекарственным) не имеют большую частоту сердечно-сосудистых осложнений как во время, так и несколько лет спустя исследования [13, 14]. Таким образом, мнение о том, что СД является абсолютным противопоказанием для назначения препаратов из класса β-адреноблокаторов не находит подтверждения с позиций доказательной медицины. Бисопролол положительно себя зарекомендовал и при лечении больных, у которых сердечно-сосудистая патология сочеталась с бронхообструктивными заболеваниями (в частности, с бронхиальной астмой). В исследовании [15] было показано, что назначение бисопролола в дозе 10 мг/сут не сопровождалось увеличением сопротивления дыхательных путей (в отличие от атенолола в дозе 100 мг/сут). Естественно, что при назначении даже высококардиоселективного препарата необходим тщательный контроль не только клинического состояния больных, но и параметров внешнего дыхания (при условии адекватной терапии бронхолегочного заболевания).

В настоящее время можно с уверенностью сказать, что β-адреноблокаторы (и, в частности, бисопролол) весьма прочно удерживают свои позиции в лечении самой различной сердечно-сосудистой патологии. Бисопролол, будучи высококардиоселективным препаратом, имеет сбалансированный клиренс и длительный период полувыведения, а также хорошую переносимость, следует широко рекомендовать его для применения в реальной клинической практике (О.Д.Остроумова, А.М.Батутина). При выборе безопасного β-адреноблокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких показаны преимущества бисопролола. Целесообразность применения высокоселективных β-адреноблокаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы обоснована также плейотропными эффектами препарата – влияние на перекисное окисление липидов, свойства эндотелия

и эволюцию атеросклероза [16]. Однако несмотря на высокую эффективность β-адреноблокаторов при заболеваниях сердечно-сосудистой системы, эти препараты применяются не так часто, как это необходимо. Так, по данным российского исследования ПРОЛОГ β-адреноблокаторы применяются у 17,6% больных АГ I и II степени [17]; в 2005 г. в Московском регионе препараты этой группы получали только 12% больных стабильной АГ. Причины такого положения весьма разнообразны: со стороны врача – опасение развития побочных эффектов; со стороны больного – низкая информированность об исходах АГ, а отсюда – низкая приверженность к выполнению врачебных рекомендаций. Нередко в практике врача бытует так называемая «субоптимальная терапия», когда врач и больной довольствуются неполным эффектом при назначении невысоких доз препарата. С другой стороны, имеется тенденция к распространению не лучших свойств препаратов 1-й генерации на весь класс β-адреноблокаторов. Проблема «назначать ли при артериальной гипертензии или не назначать» должна решаться отнюдь не категорично: «всегда нет!» или «всегда да!», но с учетом наличия тех или иных факторов риска, сопутствующих заболеваний, и, конечно же, с учетом всех свойств конкретного β-адреноблокатора, а не β-адреноблокатора «вообще» (т. е. как одного из классов антигипертензивных препаратов).

Литература

1. The HDFP cooperative group. Persistence of reduction in blood pressure and mortality of participants in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *JAMA* 1988;259:2113–22.
2. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009;27:2121–2158.
3. Von Armin. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 20–4.
4. Оганов Р.Г., Лепехин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP – Angina Treatment Pattern). *Кардиология*, 2003; 5: 9–15.
5. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J*. 1987; 8: 103–113.
6. Buhtel F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens*. 1986; 4: 144–146.
7. Amabile G., Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J*. 1987; 8: Suppl. M: 65–69.
8. Mengden T., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother*. 1997; 8: 55–67.
9. Шилов А.М. Бисопролол – кардиоселективный β-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертензии. *Фарматека*. 2008; 8.
10. Рашид М.А., Аринина Е.Е. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии у пациентов среднего возраста. *РМЖ*. 2009; 14: 931–935.
11. Кириченко А.А., Флегентова О.Ю., Рязанцев А. и др. Бисо-гамма в постменопаузе у женщин с артериальной гипертензией и кардиалгией. *Врач*. 2005; 8: 64–67.
12. Шилов А.М., Авшалумов А.Ш., Осия А.О. и соавт. Кардиоселективные β-блокаторы при лечении артериальной гипертензии ассоциированной с сахарным диабетом 2 типа. *Трудный пациент*. 2010; 4: 22–26.
13. Kostis J.B., Wilson A.C., Freudenberger R.S. et al. SHEP Collaborative Research Group. Long-term effect of diuretic-based therapy on fa-

tal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J card. 2005; 95: 29–35.

14. Culter J.A., Davis B.R. Thiazide-type diuretics and beta-adrenergic blockers as first-line drug treatments for hypertension. Circulation. 2008; 117: 2691–2704.

15. Остроумова О.Д., Батутина А.М. Выбор безопасного β -адреноблокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. РМЖ. 2003; 9: 548–51.

16. Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Хмельницкая. Плейотропные эффекты β -адреноблокаторов в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология. 2009; 6: 66.

17. С.А. Шальнова, С.Ю. Марцевич, А.Д. Деев, Н.П. Кутишенко, Р.Г. Оганов. Артериальная гипертония в России: исследование «ПРОЛОГ» как способ доказательства возможностей современной терапии. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2005; 1: 4–8.