

БИСОПРОЛОЛ — ВЫСОКОСЕЛЕКТИВНЫЙ БЕТА-АДРЕНО-БЛОКАТОР С ПОЗИЦИИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины
Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Бисопролол — высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины

Ю.В. Лукина*, С.Ю. Марцевич

Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росмедтехнологий. 101990 Москва, Петроверигский пер., 10

Рассматриваются данные доказательной медицины по селективному бета-адреноблокатору бисопрололу, обосновывающие применение этого препарата у пациентов с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями: артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма. В дополнительных разделах обсуждаются вопросы использования дженериков бисопролола, а также применение данного бета-адреноблокатора у курящих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, бисопролол, сердечно-сосудистые заболевания.

РФК 2010;6(1):103-107

The bisoprolol — a high selective beta-blocker according to evidence based medicine

Yu.V.Lukina*, S.Yu.Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine of Rosmedtechnology. Petroverigsky per. 10, Moscow, 101990 Russia

Data of the evidence based medicine about bisoprolol treatment of patients with cardiovascular diseases (arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure, rhythm disorders) are presented. Implementation of bisoprolol generics as well as bisoprolol usage in smoking cardiovascular patients is also discussed.

Key words: beta-blockers, bisoprolol, cardiovascular diseases.

Rational Pharmacother Cardiol 2010;6(1):103-107

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jlukina@gnicpm.ru

Введение

Эра бета-адреноблокаторов берет свое начало в 60-х годах прошлого столетия. В настоящее время бета-адреноблокаторы находят применение в лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Способность этих препаратов улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском сыграла немаловажную роль в том, что открытие бета-адреноблокаторов было отмечено Нобелевской премией в области медицины.

Бисопролол — селективный бета-адреноблокатор

Бета-адреноблокаторы (ББ) подразделяются на две большие группы: неселективные — оказывающие блокирующее действие на оба типа бета-адренорецепторов, и селективные — вызывающие преимущественную блокаду бета-1-адренорецепторов. Популярными в прошлом ББ с внутренней симпатомиметической активностью, за счет которой снижается отрицательный хронотропный эффект препаратов, в на-

стоящее время не находят широкого применения. Это связано с тем, что в крупных международных исследованиях было доказано: улучшение прогноза при применении ББ связано с их ритм-урежающим эффектом.

Бисопролол — один из самых высокоселективных ББ. Селективность бисопролола фумарата к бета-1-адренорецепторам более чем втрое превосходит таковую у метопролола сукцината. Достоинствами бисопролола также являются высокая эффективность, длительный период полувыведения, что делает достаточным однократный прием препарата в день и тем самым обеспечивает удобство приема лекарства, высокую приверженность лечению у пациентов при длительном назначении препарата. Высокая селективность бисопролола определяет сравнительно редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость препарата даже пациентами с относительными противопоказаниями к их назначению. За счет избирательной блокады бета-1-адренорецепторов бисопрололом в терапевтических дозах (при увеличении доз селективность ББ утрачивается) препарат практически не оказывает влияния на гладкую мускулатуру бронхов, периферических артерий, углеводный и липидный обмены [1].

Двойной путь выведения бисопролола позволяет назначать его и пациентам с нарушениями почечной или печеночной функций. Кроме того, бисопролол меньше взаимодействует с другими сердечно-сосудистыми препаратами, что делает возможным их совместное на-

Сведения об авторах:

Лукина Юлия Владимировна, к.м.н., ст.н.с. отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, ассистент кафедры доказательной медицины ММА

Марцевич Сергей Юрьевич, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии ГНИЦ ПМ, профессор кафедры доказательной медицины ММА

значение. Прием пищи также не влияет на фармакологическую активность препарата, поэтому принимать бисопролол можно до, во время и после еды, что обеспечивает дополнительное удобство для пациентов при лечении бисопрололом.

Перечисленные свойства позволяют использовать бисопролол при лечении многих сердечно-сосудистых заболеваний, а эффективность и безопасность этого ББ была подтверждена целым рядом крупных сравнительных рандомизированных исследований, составляющих базу доказательной медицины.

Бисопролол при артериальной гипертонии

Согласно Рекомендациям по лечению пациентов с артериальной гипертонией (АГ), к препаратам первой линии относятся ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину 2, антагонисты кальция, диуретики и ББ. Некогда оспаривавшие первое место среди наиболее эффективных антигипертензивных препаратов с диуретиками, в настоящее время ББ постепенно уходят на второй план. Позиции ББ как препаратов первого выбора при лечении АГ пошатнулись после публикации результатов ряда мета-анализов. В последних были продемонстрированы меньшая эффективность ББ в профилактике мозговых инсультов, их неблагоприятное влияние на процессы метаболизма, увеличение новых случаев сахарного диабета при лечении ББ по сравнению с другими антигипертензивными препаратами [2,3].

Результатами данных публикаций стало исключение ББ из средств первой линии в лечении неосложненной АГ Национальным институтом здоровья и клинического качества Великобритании (NICE) совместно с Британским обществом по изучению АГ [4].

Несмотря на бурные дискуссии, ББ сохранили свои позиции одного из основных антигипертензивных препаратов, особенно при ряде клинических ситуаций и сопутствующих заболеваний (перенесенный инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, тахикардия, глаукома, беременность) [5], хотя предпочтение в настоящее время отдается селективным ББ.

Антигипертензивное действие бисопролола связано со снижением сердечного выброса, уменьшением ЧСС, снижением секреции и концентрации ренина в плазме, а также с воздействием на сосудодвигательные центры [1].

В ряде рандомизированных исследований с использованием различных методик заслепления показано, что бисопролол в дозе 5-10 мг однократно в сутки способствует достижению уровня АД менее 140/90 мм рт.ст. у 60-88% больных АГ 1-й и 2-й степени. Результаты суточного мониторинга АД подтвер-

ждают высокую антигипертензивную эффективность, пропорциональную дозе бисопролола и сохраняющуюся в течение 24 часов. Кроме того, бисопролол в течение суток снижает АД и ЧСС во время физической нагрузки [6,7].

В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET 87 пациентов, страдающих АГ, были рандомизированы в 2 группы – принимавшие бисопролол 10 мг в сутки (n=44) или метопролол в дозе 100 мг в сутки (n=43). Через 24 часа после последнего приема ББ в группе бисопролола систолическое АД при нагрузке 100 Вт на велоэргометре оставалось сниженным до 86% от максимального 3-часового эффекта бисопролола, а в группе метопролола – лишь до 63% (p=0,02) [8].

Подтвердилось и благоприятное влияние терапии бисопрололом на состояние органов-мишеней при АГ. Бисопролол оказался столь же эффективным в способности уменьшать гипертрофию левого желудочка у пациентов с АГ, как и ингибитор АПФ эналаприл [9].

Бисопролол при хронической сердечной недостаточности

В настоящее время необходимость использования ББ у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) подтверждена результатами огромного числа рандомизированных клинических исследований. Более 20 лет наблюдений и около 20 тысяч пациентов в более чем 30 многоцентровых рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов группы ББ в снижении смертности у больных ХСН любой этиологии. Однако необходимо помнить, что всего четыре представителя класса ББ подтвердили свою эффективность в этих исследованиях: бисопролола фумарат, метопролола сукцинат, карведилол и небиволлол.

С патогенетической точки зрения, благоприятное влияние ББ при терапии пациентов с ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и снижением активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий.

Именно с бисопрололом было проведено исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study), в котором впервые оценили влияние терапии ББ на прогноз жизни у больных ХСН. Исследование CIBIS было рандомизированным, плацебо-контролируемым. В исследование был включен 641 пациент с ХСН III-IV ФК (по классификации NYHA) различной этиологии. Дозу бисопролола титровали с 1,25 мг до 5 мг, наблюдение проводилось в течение 2 лет. По результатам иссле-

дования общая смертность была несколько ниже в группе бисопролола, однако статистически значимого различия между группами выявлено не было. Однако при анализе групп больных ХСН ишемического генеза и в группе пациентов с застойной кардиомиопатией эффективность терапии бисопрололом была доказана: в подгруппах приема бисопролола общая смертность была более чем в 2 раза ниже по сравнению с подгруппой плацебо [10].

Исследование CIBIS II окончательно подтвердило высокую эффективность бисопролола у больных ХСН. Исследование было досрочно приостановлено — так велико было преимущество бисопролола. Использование бисопролола у 2600 больных ХСН III-IV функциональных классов (с фракцией выброса левого желудочка менее 35%) в течение 1,3 лет продемонстрировало снижение риска общей смертности на 34% (11,8% против 17,3% в группе, получавшей плацебо) [11].

Полученные в исследовании CIBIS II результаты привели к тому, что ББ потеснили на «олимпе» препаратов, необходимых для лечения ХСН, ингибиторы АПФ, разделив с ними эту вершину. Данные последующего исследования CIBIS III показали, что стартовая монотерапия бисопрололом с последующим переводом на комбинированную терапию с эналаприлом в сравнении с традиционным обратным назначением препаратов (старт — с монотерапии эналаприлом с последующим присоединением бисопролола) обладает такой же эффективностью и безопасностью. В исследовании CIBIS III приняли участие 1010 пациентов старше 65 лет с ХСН II-III ФК (по классификации NYHA) [12]. Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол, другая — эналаприл, затем все пациенты переводились на комбинированную терапию, которая проводилась в течение 18 месяцев. В комбинированную первичную точку исследования были включены смерть и госпитализация по любой причине. Статистически значимых различий по влиянию на первичную конечную точку между группами, получавшими в качестве стартовой монотерапии бисопролол или эналаприл, не было. Однако было выявлено несколько отчетливых тенденций. Так, в группе получавших первые 6 месяцев бисопролол снижение риска смерти к концу года лечения составило 31% ($p=0,06$), а в группе эналаприла наблюдалось более выраженное снижение риска госпитализаций и лечения декомпенсаций ХСН по сравнению с группой ББ. Это еще раз подчеркивает особенность действия ББ — они улучшают прогноз, но уступают ингибиторам АПФ по влиянию на клиническое течение ХСН. Таким образом, была подтверждена гипотеза о свободном выборе начальной терапии у больных ХСН (с ингибитора АПФ или ББ) [12].

Бисопролол при ишемической болезни сердца

Необходимость применения бета-адреноблокаторов при ишемической болезни сердца (ИБС) подтверждается результатами многих клинических исследований. Наряду с нитратами и антагонистами кальция ББ являются основными антиангинальными средствами. Антиангинальная эффективность ББ обусловлена их отрицательным инотропным и хронотропным действием, приводящим к снижению потребности миокарда в кислороде, а за счет удлинения диастолы — к повышению продолжительности перфузии сердечной мышцы.

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола была продемонстрирована в исследовании MIRSA, результаты которого показали, что бисопролол уменьшает суммарную ишемическую нагрузку и улучшает прогноз у пациентов с ИБС [13].

В исследовании TIBBS [14] оценивалось влияние бисопролола в сравнении с нифедипином на транзиторную ишемию у 330 больных стабильной стенокардией с верифицированной по данным тредмил-теста и Холтеровского мониторирования ЭКГ ишемией миокарда. Через 4 недели лечения в группе, принимавшей бисопролол (20 мг/сутки), число эпизодов ишемии миокарда снизилось (с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$); общая продолжительность ишемии миокарда уменьшилась (с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ минут), достоверно снизилось и число ишемических атак в утренние часы. Пациенты, у которых в результате лечения полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Авторы отметили также увеличение вариабельности сердечного ритма на фоне лечения бисопрололом. При этом было показано отсутствие влияния ретардной формы нифедипина (40 мг/сутки) на этот прогностически значимый показатель.

В исследовании J.D. Ferguson и соавт. [15] выявлена большая эффективность бисопролола при сравнении с нифедипином и равная эффективность и лучшая переносимость — при сравнении с амлодипином у пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Было показано, что комбинация антагониста кальция с бисопрололом не имеет существенных преимуществ по сравнению с монотерапией ББ при лечении больных стабильной стенокардией.

Бисопролол при нарушениях сердечного ритма

ББ относятся к отдельному классу антиаритмических препаратов, однако долгое время считалось, что по антиаритмической эффективности ББ проигрывают препаратам I и III классов. Результаты исследования A. PI-

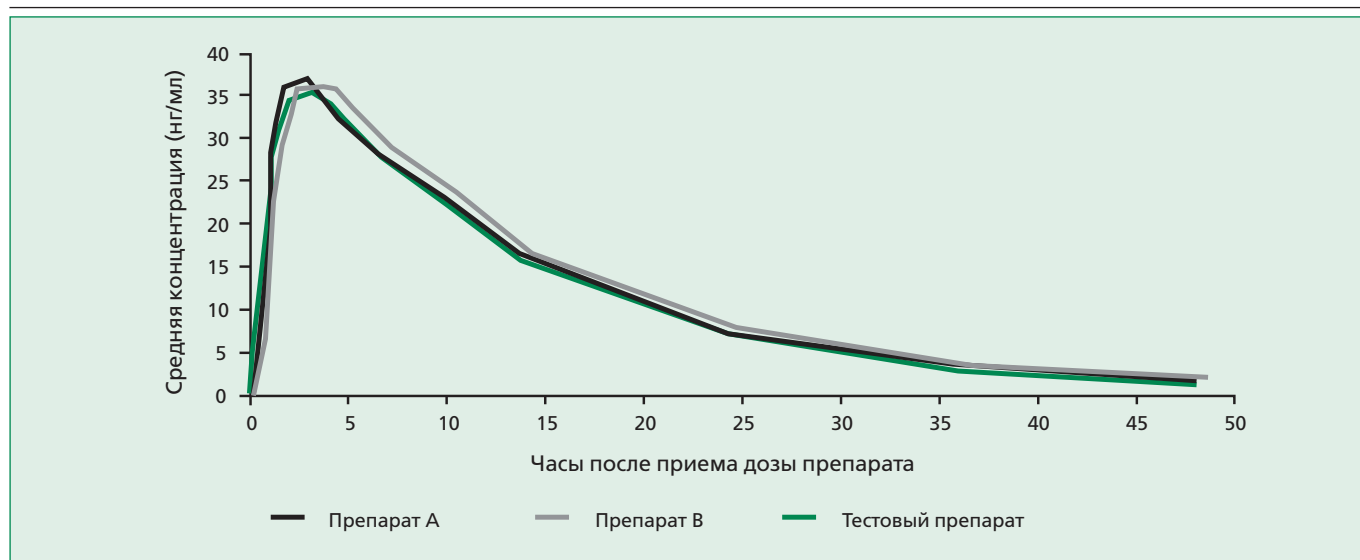


Рисунок. Изменение средней концентрации препаратов бисопролола в плазме крови во времени

еван и соавт. [16] продемонстрировали одинаковую эффективность бисопролола в дозе 5 мг и соталола в дозе 160 мг по способности предотвращать пароксизмы мерцательной аритмии у больных после кардиоверсии. Кроме того, результаты исследования продемонстрировали большую безопасность бисопролола: препарат вызывал меньше побочных эффектов по сравнению с представителем III класса антиаритмических препаратов — соталолом. Высока эффективность ББ и при лечении желудочковых и наджелудочковых экстрасистол как ритм-урежающих средств при постоянной форме мерцательной аритмии [17].

Бисопролол у курящих пациентов с ССЗ

Курение оказывает модифицирующее влияние на эффективность и безопасность лекарственных средств, в том числе и сердечно-сосудистых препаратов, применяемых для лечения кардиологических больных.

В исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicenter Study) сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курящих больных АГ. Бисопролол и атенолол оказались эффективными у этой группы пациентов в 80 и 52 % случаев, соответственно [18].

В двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивалась антиангинальная эффективность селективного и неселективного бета-адреноблокаторов у курящих и некурящих пациентов с доказанной ИБС (стенокардия напряжения). Было выявлено, что бисопролол превосходил по антиангинальной и антиишемической активности пропранолол и в группе курящих, и в группе некурящих. Также селективный ББ превосходил неселективный пропранолол по безопасности в группе курящих пациентов с ИБС, вызывая у них меньше побочных эффектов. У курящих больных ИБС селективный ББ бисопролол в отличие от пропранолола

не оказывает отрицательного действия на параметры спирограммы, характеризующие бронхиальную проходимость, что подчеркивает высокую безопасность бисопролола у курящих пациентов с ИБС [19].

Дженерики бисопролола

Оригинальным препаратом бисопролола фумарата, зарегистрированного в России, является Конкор (Мерк КГаА), хорошо зарекомендовавший себя в современной кардиологической практике. В последнее время бисопролол стал производиться рядом фармацевтических компаний в виде препаратов-дженериков. Использование дженериков позволяет значительно снизить затраты на лечение. В результате более низкой стоимости дженерики доступны большему числу пациентов. Для регистрации дженериков в России обязательна оценка соответствия количественного и качественного состава, фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) дженерических и оригинальных препаратов. Исследования по биоэквивалентности препаратов проводятся на здоровых добровольцах. В качестве примера приведем результаты рандомизированного одностороннего слепого трехнаправленного перекрестного исследования по однократному применению препарата у 24 здоровых мужчин-испытуемых с оценкой биоэквивалентности бисопролола фумарата (таблетки 10 мг, покрытые пленочной оболочкой) производства компании Сандоз (Серия № BV530002, тестовая) и двух зарегистрированных форм бисопролола фумарата (таблетки 10 мг) производства компании Е. Мерк: Германия (референтный препарат А) и Швейцария (референтный препарат В), соответственно (Pharmascult 1996). При анализе полученных результатов исследования доверительные интервалы для всех оцениваемых параметров соответствовали утвержденным

границам нормы для определения биоэквивалентности. Это подтверждает биоэквивалентность исследуемого бисопролола компании Сандоз («Биол») двум зарегистрированным референтным препаратам. Биоэквивалентность таблеток по 10 мг можно применить и к таблеткам по 1,25; 2,5; 3,75; 5 и 7,5 мг бисопролола фумарата, так как на концентрационных кривых прослеживается линейная дозовая зависимость ОПК (рис.).

Заключение

Таким образом, доказательная база бисопролола, основанная на результатах многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследований, подтверждает многонаправленное действие бисопролола. Доказаны его высокая эффективность и безопасность при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, способность не только облегчать симптомы этих заболеваний, но и улучшать прогноз здоровья и жизни у пациентов.

Литература

1. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд., перераб. и доп. М.: МИА; 2005.
2. Dahlöf B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized study against atenolol. *Lancet* 2002;359(9311):995-1003.
3. Dahlöf B., Sever P., Wedel H. et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366(9489):895-906.
4. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care. NICE/BHS, 2006. Sudbury, UK: The Lavenham Press Ltd.; 2006. Available on <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/HypertensionGuide.pdf>
5. Herlitz J., Dellborg M., Karlson B.W. et al. Long-term mortality after acute myocardial infarction in relation to prescribed dosages of a beta-blocker at hospital discharge. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000;14(6):589-95.
6. Weiner L., Frithz G. Antihypertensive effects of bisoprolol during once daily administration in patients with essential hypertension. A dose-ranging study with parallel groups. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;29(5):517-21.
7. Weiner L., Frithz G. Dose-effect relationship and longterm effects of bisoprolol in mild to moderate hypertension *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S106-12.
8. 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 Suppl M:103-13.
9. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dalocchio M. Beta-blockers vs. angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5):S145-150
10. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90(4):1765-3.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353(9146):9-13.
12. Willenheimer R., Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. *Br J Cardiol* 2005;12(6):448-54.
13. de Muinck E.D., Buchner-Moell D., van de Ven L.L., Lie K.I. Comparison of the safety and efficacy of bisoprolol versus atenolol in stable exercise-induced angina pectoris: a Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris (MIRSA). *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;19(6):870-5
14. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999; 20 (1): 38-50.
15. Ferguson J.D., Ormerod O., Lenox-Smith A.J. Bisoprolol alone and in combination with amlodipine or nifedipine in the treatment of chronic stable angina. *Int J Clin Pract* 2000;54(6):360-3.
16. Plevan A., Lehmann G., Ndrepepa G. et al. Maintenance of sinus rhythm after electrical cardioversion of persistent atrial fibrillation; sotalol vs bisoprolol. *Eur Heart J* 2001;22(16):1504-10.
17. Singh B.N. CIBIS, MERIT-HF, and COPERNICUS trial outcomes: do they complete the chapter on beta-adrenergic blockers as antiarrhythmic and antifibrillatory drugs? *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001;6(2):107-10.
18. Bühler F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S122-7.
19. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Шальнова С.А., Кутишенко Н.П. Антиангинальная эффективность β -адреноблокаторов у курящих и некурящих больных ишемической болезнью сердца. *Врач* 2004;(9):36-42.

Поступила 27.01.2010
Принята в печать 08.02.2010