

Кардиоселективный бета-адреноблокатор – бисопролол в лечении кардиологических больных

А.Н. Бритов

ГНИЦ профилактической медицины
Росмедтехнологий, Москва

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 как системного, так и регионального (органный) кровообращения. Еще в 50-х годах прошлого столетия, когда изучение влияния симпатической нервной системы (СНС) на функционирование сердца и сосудов начало изучаться особенно интенсивно, известный кардиолог В. Рааб писал «Симпатическая нервная система и её нейгормоны, являющиеся агентами, вызывающими расходование кислорода и понижение работы сердца, с одной стороны, и парасимпатическая холинергическая система, способствующая сохранению кислорода и повышению эффективности работы сердца, с другой стороны, поддерживают энергетический гомеостаз. Нарушение в равновесии этих систем, возникающее при чрезмерном или недостаточном образовании этих нейгормонов, а также при их активации или инактивации, вызывает значительные изменения в обмене веществ в миокарде. Наиболее вредные для организма условия создаются при комбинации повышенной активности адренергической системы, вызывающей гипоксию сердца, с неадекватным коронарным кровоснабжением и неадекватной антагонистической регуляцией со стороны холинергической системы» [1].

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 сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). Это повышение задержки натрия за счёт повышенной его реабсорбции в почечных канальцах. Это повышение функции ренин – ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), одного из главных гуморальных механизмов регуляции уровня артериального давления (АД). Это снижение концентрации брадикинина – гуморального, вазодилатирующего фактора. Это 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 как сократительная функция миокарда, так и повышение ОПСС. Это эндотелиальная дисфункция, т. е. снижение продукции эндотелий-зависимых сосудорасширяющих факторов (в первую очередь оксида азота, NO) и одновремен-

ное повышение эндотелий-зависимых сосудосуживающих факторов (в первую очередь эндотелина-1). Это, наконец, возможно врождённая, но, безусловно, провоцируемая перееданием и ожирением, резистентность тканей к инсулину и как следствие гиперинсулинемия, которая по принципу замкнутого круга усугубляет ожирение и может инициировать как АГ, так и инсулин-независимый сахарный диабет. По-существу, эти же механизмы инициируют и в дальнейшем усугубляют хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

Принципы профилактики и терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) основываются на современных представлениях о роли факторов риска (ФР). Если такие ФР, как возраст, наследственная предрасположенность не могут быть скорректированы, то в отношении основных внешне-средовых факторов такая коррекция в принципе возможна. Всякая терапия или вторичная профилактика ССЗ должна начинаться с модификации образа жизни пациента. Меры по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в т. ч. и получающим медикаментозную терапию. Они позволяют: снизить АД; уменьшить потребность в антигипертензивных лекарственных препаратах и максимально повысить их эффективность; благоприятно повлиять на другие имеющиеся факторы риска, например, гиперхолестеринемию, ожирение, неадекватную физическую активность; осуществить первичную профилактику эссенциальной артериальной гипертензии (ЭАГ) и снизить риск сердечно-сосудистых расстройств, осложнений, таких как ХСН.

Коротко говоря, мероприятия по изменению образа жизни сводятся к диетической коррекции, оптимизации двигательной активности, сокращению потребления алкоголя и отказу от курения. Следовать здоровому смыслу в соблюдении диеты и двигательной активности – основные составляющие здорового образа жизни, что в равной мере можно советовать и для контроля ЭАГ, и для предупреждения ишемической (коронарной) болезни сердца и мозга.

Если нормализация АД или нивелирования симптомов другой сердечно-сосудистой патологии путём модификации образа жизни не достигнуто, то следует назначать пациенту лекарственную терапию, не отказываясь от продолжения немедикаментозного лечения. При этом следует соблюдать следующие принципы:

- применять относительно низкие дозы кардио- и вазоактивных средств на начальном этапе лечения с целью уменьшения неблагоприятных побочных эффектов. Если имеется хорошая реакция на низкую дозу соответствующего препарата, но эффективность лечения, например, контроль АД, все еще недостаточна, целесообразно увеличить дозировку того же препарата при условии его хорошей переносимости;
- применять препараты длительного действия, обеспечивающие эффективное воздействие при однократном ежедневном приёме, что улучшает приверженность больного к лечению;
- использовать эффективные комбинации препаратов с целью максимального и быстрого лечебного эффекта при условии хорошей их 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 при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения его дозировки или добавления другого лекарства;

- комбинировать препараты, корректирующие все основные факторы риска: антигипертензивные, гиполипидемические, антиангинальные, антиаритмические, антикоагулянты и/или дезагреганты, гипогликемические, снижающие аппетит или препятствующие полной абсорбции жира.

На выбор препарата оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются следующие:

- наличие нескольких факторов риска у конкретного больного, наличие поражений органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и сахарного диабета;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать использование 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. Применительно к АГ, если согласиться с рекомендациями лечить всех больных, чье АД остаётся на уровне, равном или выше 140/90 мм рт. ст., то в случае безуспешной попытки корректировать его немедикаментозными подходами придётся предписать постоянный приём лекарств дополнительно миллионам людей. Такой подход представляется достаточно радикальным. Стоит ли все это дополнительных средств и усилий?

Важно выявить преимущества, равно как и недостатки раннего медикаментозного вмешательства в процесс лечения гипертонии. 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. Но возможно некоторые врачи не вполне адекватно оценивают эффективность лечения, они не воспринимают данные о снижении случаев КБС, как результат только антигипертензивного лечения. Наибольшие споры в этом плане касаются гипертонии 1-й степени (мягкой), при которой индивидуальный риск в ближайшие годы оказаться «жертвой» инфаркта миокарда или другого проявления КБС действительно не столь велики. 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.

На сегодняшний день в распоряжении врача имеются следующие группы антигипертензивных препаратов:

1. диуретики;
2. блокаторы бета-адренергических рецепторов (бета-блокаторы; ББ);
3. блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК);
4. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ);
5. блокаторы рецепторов к ангиотензину II;
6. препараты центрального механизма действия (агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР));
7. периферические вазодилататоры;

8. блокаторы альфа-адренергических рецепторов. Результатами многоцентровых клинико-фармакологических исследований доказана эффективность представителей первых пяти групп антигипертензивных средств.

В данной статье внимание будет сосредоточено на одной из основных групп, лекарственных препаратов, применяемых в кардиологии (не только для лечения АГ), на β -адреноблокаторах (ББ).

Показанием к применению ББ являются основные «кардиологические» синдромы: артериальная гипертония, коронарная недостаточность, многие нарушения сердечного ритма, особенно желудочковые, и сердечная недостаточность (СН). Их применение необходимо для больных с ГЛЖ сердца, с симптомами КБС, в первую очередь стенокардии, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, при нарушениях сердечного ритма [2–5]. 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. Антагонисты β_2 -адренорецепторов ингибируют позитивные влияния катехоламинов в отношении инотропизма и хронотропизма сердца. Антагонисты β_1 -адренорецепторов способствуют релаксации гладко-мышечного слоя сосудистой стенки [5, 7]. Селективность ББ зависит от их способности блокировать или только β_1 -рецепторы (кардиоселективные) или β_1 - и β_2 -рецепторы, при этом выраженность селективности у различных препаратов значительно варьирует. Так, если принять способность блокировать β_1 -рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для атенолола – 9, бисопролола (Бисогамма) – 12. По другим данным, бисопролол имеет 14-кратную β_1 -селективность, а скажем тимолол – 26-кратную β_2 -селективность. 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 [8]. Поэтому при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться. Кардиоселективность не столько обеспечивает терапевтический эффект, сколько может уменьшать выраженность нежелательных и побочных эффектов.

Повышение тонуса симпатической нервной системы у больных МС и сахарным диабетом как будто делает оправданным применение ББ при данной патологии. Однако длительное время применять β -блокаторы, особенно короткодействующие (пропранолол) и не обладающие кардиоселективностью (избирательным действием в отношении β_1 -адренорецепторов), 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 селективных β_1 -блокаторов эта проблема стала находить решение. В исследовании UKPDS было убедительно показано, что селективный β_1 -адреноблокатор атенолол по антигипертензивной активности не уступал ингибитору АПФ каптоприлу. Одна из групп, 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, проходивших лечение в 20 специализированных клиниках Великобритании. Средний возраст больных составлял 56 лет, 55 % мужчин, средний

уровень артериального давления на момент включения в исследование – 160/94 мм рт. ст. [9].

После рандомизации группу интенсивного контроля артериального давления (желательный 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 или 400 больных – ингибитор АПФ каптоприл по 25–50 мг 2 раза в сутки. Группу традиционной антигипертензивной терапии (желательный уровень артериального давления < 180/105 мм рт. ст.) составило 390 больных. Больные этой группы не получали ингибиторов АПФ или β-адреноблокаторов.

Больным, у которых на фоне интенсивной терапии β-адреноблокатором или ингибитором АПФ не удавалось добиться желательного уровня артериального давления, назначали антигипертензивные препараты других классов в комбинации. Препараты, не относящиеся к классам β-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ, составляли основу медикаментозной терапии больных из группы обычного контроля артериального давления. При необходимости больным этой группы последовательно назначали фуросемид, 20 мг/сутки (максимальная доза – 40 мг 2 раза в сутки), нифедипин пролонгированного действия, 10 мг 2 раза в сутки (максимальная суточная доза – 40 мг), метилдофа, 250 мг 2 раза в сутки (максимальная доза – 500 мг) и празозин, 1 мг 3 раза в сутки (максимальная доза – 5 мг).

У большинства больных за 9 лет исследования удалось снизить артериальное давление до желательного уровня до 144/82 и 154/87 мм рт. ст. соответственно. Монотерапия β-адреноблокатором 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 2 стадии (на 34 %);
- снижения остроты зрения на 3 линии по таблице the Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (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 т. ч. в плане влияния на обмен глюкозы и липидов [10].

Положительный эффект терапии селективными и неселективными β-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] [11], Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) [12] и Goteborg Metoprolol Trial [13]). Так, согласно результатам одного из таких исследований, проведенных у 2723 больных сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца, смертность среди больных, получавших в течение 3 лет ББ, не превышала 7,8 % (по

сравнению с 44 % среди больных, принимавших антигипертензивные препараты других классов).

Известно, что смертность от инфаркта миокарда среди больных сахарным диабетом достоверно выше, чем среди больных других категорий (25 и 8 % соответственно). Вместе с тем, результаты анализа подгрупп свидетельствуют о том, что эффективность терапии ББ у перенесших инфаркт миокарда больных сахарным диабетом даже несколько выше, чем у лиц, не имеющих этого заболевания.

В последние годы на фармацевтическом рынке появились высокоселективные препараты ББ: бисопролол, бетаксолол, метопролол, небиволол. Препаратом с высоким индексом кардиоселективности является бисопролол. Он имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении β₁-рецепторов, чем даже атенолол и метопролол.

Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим СД 2 типа изучена, в частности, H.U. Janka и соавт. [14] После двух недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 часа после приема препарата или плацебо, при этом достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не получено. Таким образом, на фоне лечения бисопрололом у больных с сахарным диабетом не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств.

В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН), 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. Повышенный уровень фактора некроза опухоли-α (TNF-α) коррелирует с плохим прогнозом хронической сердечной недостаточности. Катехоламины ингибируют продукцию TNF-α, а ББ – бисопролол отключает этот эффект [15, 16]. Другим механизмом действия бисопролола является увеличение под его влиянием плазменного уровня натрийуретических пептидов, 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 ($r = 0,49$, $P = 0,035$) [17].

В исследовании CIBIS-II [18] 2647 пациентов, которые нуждались в терапии ББ в связи с СН, были распределены на три терции в соответствии с окончательной переносимой больными дозой бисопролола: низкая доза (1,25, 2,5 или 3,75 мг/день, $n = 434$), средняя доза (5 или 7,5 мг/день, $n = 328$) и большая доза (10 мг/день, $n = 565$). Исследование было плацебо-контролируемым, указанные дозы плацебо получали 234, 278 и 808 больных соответственно. Группа, толерантная только к низким дозам, была старше, имела СН более высокого функционального класса и большую частоту сопутствующих заболеваний. Попытки прекращения лечения ассоциировались с «синдромом отмены», т. е. очень резким увеличением смертности в группе, которая до этого лечилась бисопрололом (отношение шансов (ОШ) = 2,13, 95 % доверительный интервал (CI) = 1,43–3,17, $p = 0,0002$). Сравнение же общей смертности групп бисопролола и плацебо показало высокую эффективность первого при всех уровнях суточной дозы (при низких дозах: ОШ = 0,66, 95 % CI = 0,48–0,92), (при средних дозах ОШ = 0,33, 95 % CI = 0,21–0,51), (при высоких дозах: ОШ = 0,59, 95 % CI = 0,40–0,89).

По данным P. de Groote и соавт. [19], применявшим бисопролол в средней суточной дозе $8,8 \pm 2,4$ мг/день, препарат оказывался эффектив-

ным у больных ХСН. Причём авторы отмечали положительную динамику таких показателей, как насыщение крови кислородом, фракции выброса крови левым желудочком. Снизилась сывороточная концентрация норадреналина и натрийуретического гормона, а также диастолический и систолический объёмы левого желудочка сердца.

В.В. Иваненко и соавт. [20] показали благоприятное влияние бисопролола на так называемый спящий миокард у больных сердечной недостаточностью ишемической этиологии даже без одновременного использования ингибиторов АПФ.

Важным фактором, оказывающим влияние на выбор препарата является путь его выведения. Отличительной особенностью бисопролола от атенолола (водорастворимый β -блокатор) и метопролола (жирорастворимый β -блокатор) является его сбаластированный клиренс. Бисопролол выводится из крови двумя равно эффективными путями: 50 % превращается в неактивные метаболиты, а 50 % выводится почками в неизменённом виде. Таким образом, у больных с лёгкими и средней выраженности нарушениями функции почек или печени изменения дозы препарата не требуется. Это особенно актуально для больных с ренальными АГ и с сахарным диабетом, осложнённым нефропатией.

Другим важным отличием бисопролола от ряда других β -блокаторов является его пролонгированное действие. Бисопролол назначается 1 раз в сутки, что облегчает для врача и пациента возможность контролировать АД, симптомы ХСН, нарушения сердечного ритма и обеспечивает антиангинальное действие в течение суток. Это имеет особое значение для больных, вынужденных принимать большое количество различных препаратов в течение дня. По данным И.Е. Чазовой и В.Б. Мычки монотерапия бисопрололом привела к достоверному снижению среднего максимального и минимального АД в ночное время и максимального САД в дневное время, в том числе у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Если до лечения большинство больных относились к категории non-dipper, то после монотерапии бисопрололом суточный индекс стал соответствовать категории dipper [21]. Таким образом, бисопролол имеет очевидные преимущества в лечении пациентов с сочетанной патологией.

Безопасность бисопролола при сахарном диабете убедительно подтвердили I. Heinemann и соавт., не отметив пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо [22]. Также было показано, что бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия, в т. ч. со статинами, в плане уменьшения сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности [23].

Особое значение имеет терапия ББ больных, перенесших инфаркт миокарда, в том числе с появлением зубца Q и подъёмом ST на ЭКГ (STEMI). ББ входят в основные схемы ведения таких больных. В остром периоде заболевания лекарство вводится внутривенно посредством болюса. В более поздний период назначаются ББ перорально, всегда это является частью комплексной терапии. У этой категории больных требуется повышенное внимание к возможным противопоказаниям и/или нежелательным эффектам (брадикардия < 50–60 в мин., снижение систолического АД < 90–100 мм рт. ст., утяжеление СН, требующее в/в введения диуретиков или дигоксина, кардиогенный шок, бронхоспазм, требующий ингаляции бронхолитиков или стероидов, 2–3 степень А-V блокады. Впрочем, ссылки на многоцентровые исследования показывают значимую эффективность включения в терапевтическую схему ведения таких больных β -бло-

каторов [24]. Похожая ситуация с применением ББ у больных с нестабильной стенокардией или с инфарктом миокарда без подъёма ST (UA/NSTEMI) [25]. В этом случае известные американские клиницисты К. Кэннон и Е. Браунвальд рекомендуют включать ББ в схему лечения, однако не советуют начинать лечение у той части больных, у которых имеется декомпенсация СН, вплоть до стабилизации положения. В дальнейшем применение ББ с пролонгированным действием целесообразно, кроме препаратов с внутренней симпатомиметической активностью (например, пиндолол).

Дозировки бисопролола при АГ и ИБС – 5–10 мг 1 раз в сутки; при хронической сердечной недостаточности рекомендуется титрование дозы от 1,25 мг до 10 мг в течение 12 недель. Следует иметь в виду, что в повседневной практике в достижении целевой дозы β -блокаторов, в т. ч. и бисопролола встречаются трудности. По данным голландских исследователей [26], лечивших 87 больных пожилых больных сердечной недостаточностью (средний возраст 70 лет, фракция выброса в среднем 28 %), через два месяца лечения бисопрололом только 33 % больных получали целевую дозу препарата ($3,1 \pm 2,6$ мг) и 41 % – при выписке. При лечении альфа-бета-блокатором карведилолом результаты были схожими.

Исследование CIBIS-III было нацелено на то, чтобы проверить две стратегии начала терапии СН или кардиоселективным ББ бисопрололом, или ингибитором АПФ пролонгированного действия – эналаприлом [27]. Исследование носило характер слепого, конечными точками (к. т.) были все случаи смерти больных или госпитализация по поводу усугубления СН. Авторы, подчеркивают, что по анализу к. т. ни один из лечебных подходов не уступал другому. Так, смертельный исход или вынужденная повторная госпитализация отмечены в 33,1 и 32,4 % соответственно (ОШ = 0,97, ДИ 0,78–1,21, NS). Современные рекомендации продолжают предлагать начинать терапию СН с ингибиторов АПФ, вслед за чем предлагается добавление ББ (предпочтение кардиоселективным, в т. ч. бисопрололу или комбинированному β_1 -, β_2 - и α -блокатору карведилолу) [28].

Тем не менее, следует помнить, что даже высококардиоселективные бета-блокаторы не всегда безобидны. Канадские исследователи [29] проанализировали риск побочных эффектов в рандомизированных исследованиях, в которых применялись бета-блокаторы или плацебо при лечении сердечной недостаточности, 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), также как и вынужденных госпитализаций из-за усугубления симптомов СН (40 %; 95 % CI 22–58), ухудшения общего состояния больных (52 %; 95 % CI 10–94) и, наконец, общей смертности больных (34 %; 95 % CI 20–49). Эти данные должны в значительной мере «успокоить» врачей при назначении β -блокаторов. Этот элемент терапии для многих категорий больных является жизненно необходимым. Показано, что бисопролол (2,5 мг/день) в комбинации с небольшой дозой гидрохлортиазида (6,25 мг) оказывает хороший антигипертензивный эффект при систолической гипертонии пожилых и нередко является альтернативой другим препаратам, в т. ч. ингибиторам АПФ [30].

В то же время есть данные о допустимости применения бисопролола в качестве антигипертензивного средства у подростков и даже детей [31].

Выполненное на большом материале (197 кардиологических центров включили в одногодичное наблюдение 3091 больных) научно-практическое исследование BRING-UP [32] показало существенное улучшение прогноза при использовании бета-блокаторов: карведилола, метопролола и бисопролола.

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.

Один из наиболее часто применяемых препаратов бисопролола – Бисогамма, производителем немецкой компании Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. в виде таблеток, покрытых оболочкой, по 5 мг и 10 мг бисопролола. Дозировка назначается индивидуально, но начальная доза препарата при АГ и ИБС, как правило, 5 мг. У пациентов с выраженной печёночной или почечной недостаточностью дозировка препарата не должна превышать 10 мг в сутки. При приёме внутрь из ЖКТ всасывается более 90 % бисопролола. Связывание с белками плазмы крови составляет 30 %. Препарат выводится двумя равноценными путями: 50 % почками, 50 % печенью. Период полувыведения составляет 10–12 часов. Максимальная концентрация в крови достигается через 1–3 часа. Противопоказаниями к применению являются почти все противопоказания для β -блокаторов. Индекс селективности бисогаммы один из самых высоких для всего класса препаратов – 75 : 1.

Постмаркетинговые клинические исследования препарата Бисогамма проходили в нескольких

российских клиниках. На кафедре терапии РМАПО (А.А. Кириченко, О.Н. Флегентова) изучалась эффективность препарата у женщин в постменопаузе с кардиалгией и АГ. В исследование были включены 29 женщин, средний возраст ($53,7 \pm 1,04$ года), получавших препарат в суточной дозе 5 мг. Продолжительность постменопаузы составила $2,6 \pm 0,9$ года. У всех наблюдалась мягкая или умеренная АГ. Продолжительность наблюдения составила 3 месяца. Общее самочувствие пациенток оценивалось ежемесячно, данные инструментальных методов обследования – исходно и через 1 и 3 месяца терапии. Методы исследования включали оценку болевого синдрома в груди, оценку вегетативного статуса, оценку психического статуса, оценку качества жизни (по соответствующим опросникам). Кроме того, пациентам проводились фотоплетизмография, доплеровское сканирование плечевой артерии, исследовали агрегацию тромбоцитов.

Терапия бисогаммой привела к значительному достоверному снижению АД и уменьшению выраженности гиперсимпатикотонии. Отмечено уменьшение тонуса артериол и улучшение вазомоторной реакции на манжеточную пробу. Терапия бисогаммой привела к значительному достоверному снижению уровня АД и урежению ЧСС. На этом фоне отмечено значительное субъективное улучшение состояния: снижение частоты приливов, уменьшение потливости, нервозности, головной боли. Произошло достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома в груди (по ВАШ). К концу 3 месяца терапии выраженность гиперсимпатикотонии и болевого синдрома в груди стала еще меньше.

Н.Е. Шаркова, Л.С. Пак, А.И. Мартынов провели исследование препарата бисогамма у больных метаболическим синдромом с АГ. В исследование были включены 30 пациентов, средний возраст которых составил $57,4 \pm 3,9$ года. У всех пациентов имелось ожирение (индекс массы тела > 27 кг/м²) по абдоминальному типу и верифицированная АГ I и II степеней. Пациентам назначалась бисогамма в дозе 2,5 мг с последующей титрацией дозы до 10 мг в сутки. На фоне 3-месячной терапии регист-

Информация о препарате

ФАРМАКОДИНАМИКА

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Артериальная гипертензия, профилактика приступов стенокардии.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Дозировка препарата вначале должна быть низкой и возрастать посте-

Бисогамма® (Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко КГ.) Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг; 10 мг

пенно. В каждом отдельном случае она назначается индивидуально в соответствии с показателями пульса и терапевтическим эффектом.

Таблетку принимают, не разжёвывая, запивая достаточным количеством воды, утром натощак или во время завтрака.

Артериальная гипертензия

Начальная доза составляет 5 мг в сутки. При умеренной артериальной гипертензии (I стадия по классификации ВОЗ; диастолическое давление < 105 мм рт. ст.) может быть достаточно 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг в день. Дальнейшее увеличение дозы допускается только в исключительных случаях под контролем врача.

Стенокардия напряжения

Назначается по 5 мг в сутки. При необходимости дозу можно увеличить до 10 мг в день. Дальнейшее увеличение дозы допускается только в исключительных случаях под контролем врача.

Продолжительность лечения не ограничена по времени и зависит от вида и тяжести заболевания. При терапии стенокардии напряжения не следует сразу отменять препарат, дозу необходимо снижать постепенно (в течение 7–10 дней), так как резкая отмена может привести к обострению заболевания.

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

(бисопролол гемифумарат)

Бисогамма

Кардиоселективный бета-адреноблокатор



PHARMA
www.woerwagpharma.ru



рировалось достоверное снижение АД. Авторы подчеркивают, что у 70 % пациентов удалось достигнуть целевых уровней АД. Среднесуточная частота сердечных сокращений снижалась на 16 %. О метаболической нейтральности препарата свидетельствует отсутствие изменений в параметрах липидного и углеводного спектра. Препарат хорошо переносился пациентами.

На базе Московской ГКБ № 33 было проведено исследование 80 пациентов с артериальной гипертензией [33]. Целью исследования было изучение гипотензивного эффекта бисогаммы и её влияния на реологические свойства крови, морфофункциональное состояние тромбоцитов и эритроцитов. В исследование включались пациенты (47 мужчин и 33 женщины) с АГ I и II степеней, средний возраст $51,41 \pm 6,3$ года. Длительность АГ составила более 6 лет. Препарат применялся в виде монотерапии в дозе от 2,5 до 10 мг однократно в сутки, в течение 6 месяцев. У всех пациентов исходно, а также через 4 недели и 6 месяцев исследовали агрегационную активность тромбоцитов, электрофоретическую подвижность эритроцитов, липидный спектр и углеводный профиль крови. Толщину комплекса интима-медиа определяли ДЭхоКГ. В результате лечения снижалось САД и ДАД, отмечалась нормализация липидного профиля. Индекс атерогенности в целом по группе снижался преимущественно за счёт увеличения уровня ХС ЛПВП и снижения концентрации ХС ЛПНП. К концу исследования ИА снизился почти в 2 раза. За период 6-месячного наблюдения не было зарегистрировано случаев патологического изменения углеводного профиля крови. Таким образом, исследование показало, что бисогамма помимо прямого влияния на структуры сердечно-сосудистой

системы способствует нормализации реологических свойств крови и липидного профиля.

На кафедре госпитальной терапии Казанского медицинского университета, проводилась работа, целью которой было определение клинической (антиангинальной и гипотензивной) и фармакоэкономической эффективности Бисогаммы в терапии больных с ИБС и АГ (С.З. Табитов). Пациенты основной группы (15 человек) принимали бисогамму в дозе 5–10 мг, контрольная группа (15 пациентов) принимала атенолол в дозе 50–100 мг. Условия включения в исследование: наличие типичной клиники стенокардии 2–3 ФК и АГ 2–3 степени тяжести, отсутствие признаков СН, отсутствие А-V блокады 2–3 ст., отсутствие СССУ, СД. Контрольная группа получала все необходимые препараты, за исключением β -блокаторов. Группа исследования начинала терапию с последующим присоединением других антиангинальных препаратов. Методами контроля эффективности исследования являлись клинические показатели (частота приступов стенокардии, АД), продолжительность стационарного лечения, учёт дополнительных методов лечения в достижении контроля приступов стенокардии и снижения АД, количество таблеток нитроглицерина для купирования приступов. Фармакоэкономическая эффективность вычислялась по коэффициенту К, который равен отношению: Стоимость лечения препаратом/Эффективность лечения. В результате данной работы показано, что гипотензивный эффект на бисопрололе оказался выраженнее. Среднее количество койко-дней в группе бисогамма было меньше, чем в группе атенолола. Важно, что стоимость лечения всеми гипотензивными препаратами в первой группе (бисогамма) была значи-

тельно меньше, чем во второй. Таким образом, бисогамма превосходит атенолол по фармакоэкономическому эффекту благодаря не только превосходящим гипотензивным эффектом, но и наименьшими финансовыми затратами на пребывание пациента в стационаре.

В Нижнем Новгороде О.Е. Вилковой и др. была проведена работа по определению эффективности и переносимости бисогаммы в комплексном лечении больных, страдающих хронической СН с фибрилляцией предсердий. В исследование были включены 25 больных в возрасте от 36 до 87 лет, 9 мужчин и 16 женщин. Все больные имели ХСН I–IV класса. Пациентам назначали бисогамму в дозе 5–10 мг, продолжительность лечения составила 2–3 недели. Исследование контролировалось ЭКГ, ЭхоКГ, пикфлоуметрией, общеклиническими методами исследования. В результате терапии отмечалось достоверное снижение ФК ХСН, достоверное улучшение клинического состояния. Кроме того, бисогамма достоверно снижала АД, нормализовала ЧСС. При этом не отмечено ни одного случая развития гипотонии. Изменений бронхиальной проходимости под влиянием бисогаммы не произошло. Бисогамма хорошо переносилась пациентами.

Итак, кардиологи имеют в арсенале эффективный кардиоселективный β -адреноблокатор, столь необходимый для адекватной терапии различных больных кардиологического профиля. Препарат при грамотном его применении, безусловно, может позволить продлевать жизнь нашим пациентам и положительно влиять на качество их жизни.

Литература

1. Рааб В. [Raab W.] Адренергическо-холинергическая регуляция обмена веществ и функций сердца (Патофизиологические и клинические наблюдения). В книге «Достижения кардиологии», Медгиз, 1959; 67–140.
2. Prichard B.N.C., Gillam P.M.S. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension // Br. Med. J. 1964; II: 725–7.
3. Глезер М.Г., Глезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. М.: Авиценна 1996; 564.
4. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни // РМЖ. 1998; 6: 19: 1228–37.
5. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Бета-адреноблокаторы. В книге Кардиология. Национальное руководство / Под редакцией Ю.Н. Беленкова и Р.Г. Оганова, Москва, ГЭОТАР-Медма, 2007; 377–395.
6. Schaefers R.F., Poller U., Ponicke L. et al. Influence of adrenoceptor and muscarinic receptor blockade on the cardiovascular effects of exogenous noradrenaline and of endogenous noradrenaline released by infused tyramine. // Naunyn-Schmidberg Arch Pharmacol. 1997; 335: 239–29.
7. Schaefers R.F., Nurenberger J. et al. Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alpha-methylnoradrenaline in humans // J Pharmacol Exp Ther. 1999; 289: 918–925.
8. Baker J.G. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta1, beta2 and beta3 adrenoceptors // Br J Pharmacol. 2005; Feb; 144: 3: 317–22.
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38 // BMJ. 1998; 317: 703–713.
10. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38,39 // Brit. Med. J. 1998; 317: 703–713, 713–719.
11. 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.
12. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial // Eur Heart J. 1985; 6: 199–226.
13. Herlitz J., Hartford M., Pennert K. et al. Goteborg Metoprolol Trial: clinical observations // Am J Cardiol. 1984; 53: 13: 37D–45D.
14. Janka H.U., Ziegler A.G., Disselhoff G., Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics // J Cardiovasc Pharmacol. 1986; 8: Suppl 11: S96–9.
15. von Haehling S., Genth-Zotz S., Bolger A.P. et al. Effect of noradrenaline and isoproterenol on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in whole blood from patients with chronic heart failure and the role of beta-adrenergic receptors // Am J Cardiol. 2005; 95: 7: 885–9.
16. Burniston J.G., Tan L.B., Goldspink D.F. (Beta)2-Adrenergic receptor stimulation in vivo induces apoptosis in the rat heart and soleus muscle // J Appl Physiol. 2005; 98: 4: 1379–86.
17. Balati B., Phung H., Pousset F. et al. Relationships between the antihypertensive effects of bisoprolol and levels of plasma atrial natriuretic peptide in hypertensive patients // Fundam Clin Pharmacol. 2002; Oct; 16: 5: 361–8.
18. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II) // Eur Heart J. 2003; 24: 6: 552–9.
19. de Groote P., Delour P., Lamblin N. et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure // Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2004; Jul; 53: 4: 167–70.
20. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и соавт. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии // Кардиология. 2004; 44: 7: 57–61.
21. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром, MTDIA MEDICA, 2004; 400.
22. Heinemann I., Heise T., Ampudia J., et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity // Europ. Heart J. 1995; 25: 595–600.
23. Schouten O., Poldermans D., Visser L. et al. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study // Am Heart J. 2004; Dec; 148: 6: 1047–52.
24. Antman E.M. ST-elevation myocardial infarction: management. In book: «Braunwald's Heart Disease», 8-th edition, 2008; Ch. 51: 1233–1299.
25. Cannon C.P., Braunwald E. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction // Item, Ch. 53: 1319–1351.
26. Galatius S., Gustafsson F., Atar D., Hildebrandt P.R. Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure – a randomized comparison // Cardiology. 2004; 102: 3: 160–5.
27. Mann J.M.L. Management of heart failure patients with reduced ejection fraction. In book: «Braunwald's Heart Disease», 8-th edition, 2008; Ch. 25: 611–640.
28. Hunt S.A., Abraham W.T., Chin M.H. et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart failure in the Adults: A report of ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines, Circulation, 2005, v.112:e154.
29. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. 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.
30. Benetos A., Adamopoulos C., Argyriadis P. et al. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly // J Hypertens. 2002; Feb; 20: Suppl 1: S21–5.
31. Sorof J.M., Cargo P., Graepel J. et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial // Pediatr Nephrol. 2002; 17: 5: 345–50.
32. Maggioni A.P., Sinagra G., Opasich C. et al. - Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience // Heart. 2003; 89: 3: 299–305.
33. Шилов А.М. Бета-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертонии // Фарматека. 2008; 8.