

МЕСТО БИСОПРОЛОЛА В ТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

А.А. Кириченко
Кафедра терапии РМАПО, Москва

Применение блокаторов β-адренорецепторов приводит к уменьшению риска смерти и тяжелых сосудистых осложнений у больных артериальной гипертензией (АГ), острыми и хроническими формами ишемической болезни сердца (ИБС). Особенно значимо влияние лечения с использованием β-адреноблокаторов на риск развития фатальных желудочковых аритмий у пациентов с высоким риском внезапной смерти. Высокоселективный β₁-адреноблокатор без собственной симпатомиметической активности бисопролол характеризуется высокой биодоступностью, длительным периодом полувыведения, сбалансированным клиренсом. В клинических исследованиях показана эффективность терапии бисопрололом, выражающаяся в снижении показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АГ и ИБС.

Ключевые слова: β-адреноблокаторы, бисопролол, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, сахарный диабет

В настоящее время β-адреноблокаторы (β-АБ) занимают одно из центральных мест в лечении различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, положительно влияя на их клинические проявления, улучшая качество жизни больных, снижая риск и частоту кардиоваскулярных осложнений.

Фармакологические свойства

Бета-АБ обладают высокой аффинностью к соответствующим рецепторам на клеточных мембранах и блокируют положительные ино- и хронотропные эффекты катехоламинов [1]. Наиболее хорошо охарактеризованы β₁- и β₂-адренорецепторы. Первые из них расположены в основном в сердечной мышце, а β₂-адренорецепторы локализируются преимущественно в сосудах и легких. В физиологических условиях соотношение β₁/β₂-адренорецепторов в левом (ЛЖ) или правом желудочке сердца составляет 70–80/30–20 %. Препараты, действующие более избирательно на β₁-адренорецепторы, относятся к кардиоселективным β-АБ. Степень кардиоселективности у β-АБ различна и составляет 1,8 : 1,0 для пропранолола, 1 : 35 для атенолола и бетаксолола, 1 : 20 для метопролола и 1 : 75 для бисопролола [2–4].

Поскольку бисопролол в терапевтических дозах почти не блокирует воз-

действие эндогенных катехоламинов на β₂-адренорецепторы, он в меньшей степени, чем неселективные β-АБ, влияет на кровоток в коже, печени, почках, не оказывает существенного влияния на тонус мускулатуры бронхов, кровоток и гликолитические процессы в скелетных мышцах, вследствие чего не снижает переносимости физических нагрузок. В рекомендуемых дозах (до 10 мг) препарат практически не вызывает таких неблагоприятных метаболических эффектов, как гипогликемия, гипокалиемия, увеличение уровня липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов плазмы [5, 6]. Вместе с тем необходимо отметить, что свойство селективности является относительным и дозозависимым, поэтому в дозе 20 мг и выше бисопролол уже начинает блокировать β₂-адренорецепторы бронхов, сосудов и др.

Бисопролол обладает свойством амфифильности – способностью растворяться как в липидах, так и в воде. Биодоступность препарата высокая. После приема внутрь всасывается 80 % бисопролола; 20 % метаболизируется при “первом прохождении” через печень, с белками плазмы связывается 30 % препарата. Максимальная концентрация достигается через 2–4 часа. Период полувыведения составляет 9–12 часов, удлиняется при нарушении функции почек (например, при клиренсе креатинина менее 40 мл/мин в 3 раза), в пожи-

лом возрасте, при заболеваниях печени (при циррозе увеличивается до 21,7 часа). Более 98 % препарата экскретируется почками (50 % в неизменном виде, остальное количество в виде неактивных метаболитов), 2 % выводятся с фекалиями. Препарат секретируется в грудное молоко (менее 2 %) [7]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [8, 9].

Ниже будут подробно рассмотрены вопросы, в т. ч. дискуссионные, применения бисопролола при артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Что касается целесообразности использования этого препарата при хронической сердечной недостаточности, то здесь между специалистами достигнут консенсус.

Гипотензивное действие

Несмотря на то что в последние десятилетия в клиническую практику были внедрены новые классы препаратов, β-АБ наряду с диуретиками по-прежнему занимают лидирующее положение среди антигипертензивных лекарственных средств. Гипотензивное действие бисопролола основано на снижении сердечного выброса, уменьшении частоты

(ЧСС) и силы сердечных сокращений, снижении секреции и концентрации ренина в плазме, угнетающем влиянии на сосудодвигательные центры. Установлена дозозависимость гипотензивного действия бисопролола. При 2–3-месячном лечении больных легкой и умеренной АГ бисопрололом в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое артериальное давление (АД) снижалось на 10–12, 14 и 18–20 % соответственно. По мере возрастания дозы увеличивалось и число пациентов с уровнем диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. [10–12].

Благоприятные фармакокинетические свойства препарата позволяют назначать его при лечении АГ один раз в сутки. При длительном применении бисопролол вызывает обратное развитие гипертрофии ЛЖ. В сравнительном рандомизированном исследовании, продолжавшемся 6 месяцев, на фоне приема бисопролола в дозах до 20 мг/сут достоверно уменьшился индекс массы миокарда ЛЖ [13].

В специальном исследовании изучали эффективность применения комбинации бисопролола и гидрохлоротиазида у 512 больных мягкой и умеренной АГ. Каждый из препаратов назначали в нескольких дозах (бисопролол – от 2,5 до 40,0 мг, гидрохлоротиазид – от 6,25 до 25,00 мг). Комбинированная терапия этими препаратами в минимальных дозах хорошо переносится больными и приводит к снижению диастолического АД до 90 мм рт. ст. и ниже у 61 % больных [14].

При сравнении выраженности гипотензивного эффекта бисопролола у молодых (до 60 лет) и пожилых людей (старше 60 лет) значимых различий обнаружено не было, хотя доля пациентов с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых (83,8 против 76,1 %). Также большее число пожилых пациентов отвечало на низкие дозы препарата (60,0 против 53,7 %). Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых больных существенно не различалась [15].

В рандомизированном двойном слепом 4-недельном исследовании BISOMET 87 пациентов с АГ полу-

чали либо 10 мг бисопролола, либо 100 мг метопролола один раз в сутки. Эффекты β-АБ в отношении систолического АД и ЧСС на фоне физической нагрузки через 3 и 24 часа после введения препарата сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 часа после приема эффект бисопролола значимо превосходил таковой метопролола, хотя через 3 часа существенных различий в действии препаратов не наблюдалось. Остаточный эффект бисопролола через 24 часа по отношению к его 3-часовому уровню (86–93 %) был выше, чем у метопролола (53–66 %). На основании результатов исследования был сделан вывод: однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным снижением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Это сопровождалось надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового интервала после приема препарата [16].

Гипотензивный эффект бисопролола сравнивали и с эффектом дигидропиридиновых блокаторов кальция. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании больные АГ получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки. Было установлено, что по гипотензивному действию и переносимости бисопролол существенно превосходит нифедипин [17].

Монотерапия бисопрололом приводила к уменьшению числа ангинозных приступов у 89 % и их полному исчезновению у 56 % пациентов со стенокардией напряжения.

Применение при ИБС

Целесообразность применения бисопролола – селективного β₁-АБ без внутренней симпатомиметической активности при стенокардии напряжения обусловлена его способностью снижать потребность миокарда в кислороде вследствие уменьшения ЧСС и силы сердечных сокращений и улучшать доставку кислорода

к миокарду (повышать перфузию миокарда) в результате увеличения времени диастолической перфузии, перераспределения коронарного кровотока к субэндокардиальным отделам, торможения стимулированной катехоламинами агрегации и адгезии тромбоцитов, а также сдвига кривой диссоциации оксигемоглобина вправо [18, 19].

В двойном слепом перекрестном исследовании показано, что бисопролол в дозе 10 мг/сут обладает достоверно большей антиангинальной эффективностью, чем изосорбид динитрат в дозе 60 мг/сут. Бисопролол значимо уменьшал число приступов стенокардии напряжения и обеспечивал увеличение объема выполненной работы во время пробы на велоэргометре [20]. Эти данные подтвердили возможность и целесообразность применения β-АБ в режиме монотерапии у больных стенокардией напряжения. В другом исследовании монотерапия бисопрололом приводила к уменьшению числа ангинозных приступов у 89 % и их полному исчезновению у 56 % пациентов со стенокардией напряжения. Эффект терапии не зависел от возраста и курения. Побочные эффекты, связанные с избыточной β-адренблокадой, развились лишь у 5,1 % больных [21].

Следует отметить, что β₁-АБ рекомендованы в качестве препаратов первой линии для лечения больных стенокардией напряжения не только из-за эффективного устранения клинической симптоматики: показана их

способность снижать риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и смерти [22]. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) оценивали влияние бисопролола на транзиторную ишемию миокарда у больных стабильной стенокардией с верифицированной при проведении тредмил-теста и суточного мониторинга ЭКГ ишемией миокарда [23].

Пациенты в течение месяца получали бисопролол (20 мг/сут) или ретардную форму нифедипина (40 мг/сут), после чего доза удваивалась. Через 4 недели лечения в группе бисопролола число эпизодов ишемии миокарда снизилось с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$, общая продолжительность ишемии уменьшилась с $99,3 \pm 10,1$ до $31,2 \pm 5,5$ минут, достоверно снизилось число

Особое значение имеет применение β -АБ у больных, перенесших ИМ, в т. ч. в случаях появления зубца Q и подъема ST на ЭКГ (STEMI). Бета-АБ входят в основные схемы лечения таких больных. В остром периоде заболевания лекарство вводят внутривенно посредством болюса. В более позднем периоде β -АБ назначают перорально в составе комплексной

терапии. Этот эффект чрезвычайно важен для предотвращения фибрилляции желудочков и внезапной смерти у пациентов групп высокого риска [27]. Клинические исследования продемонстрировали, что у больных, перенесших ИМ, на фоне лечения β -АБ снижение риска смерти составляет в среднем 25 %. Назначение β_1 -АБ для вторичной профилактики ИБС считается предпочтительным, т. к. они реже вызывают побочные эффекты. В соответствии с современными рекомендациями β -АБ в отсутствие противопоказаний должны назначаться всем больным, перенесшим ИМ или острый коронарный синдром. Предпочтение отдается липофильным препаратам без внутренней симпатомиметической активности, а также соединениям с большой продолжительностью действия, за счет которой обеспечивается более надежная антиишемическая защита в течение суток.

В соответствии с современными рекомендациями β -адреноблокаторы в отсутствие противопоказаний должны назначаться всем больным, перенесшим инфаркт миокарда или острый коронарный синдром.

ишемических атак в ранние утренние часы. Оказалось, что риски смерти, нефатального ИМ, нестабильной стенокардии, а также необходимость проведения операций реваскуляризации прямо зависели от эффективности фармакотерапии. Пациенты, у которых полностью устранялась транзиторная ишемия миокарда, имели достоверно более низкий риск смерти по сравнению с больными, у которых сохранялись ишемические эпизоды. Таким образом, в исследовании TIBBS продемонстрирована не только антиишемическая эффективность терапии бисопрололом, но и его положительное влияние на прогноз больных стенокардией. Применение β_1 -АБ в первые часы ИМ может способствовать уменьшению размеров зоны некроза и повреждения сердечной мышцы, снижению смертности и риска реинфарктов. Лечение β_1 -АБ больных, перенесших ИМ, приводит к значимому снижению смертности, в основном связанной с фатальными желудочковыми аритмиями.

Безопасность и эффективность терапии бисопрололом в остром периоде ИМ оценивали в двух пилотных исследованиях. Бисопролол вводили внутривенно в сроки от 6 часов до 3 суток от возникновения ИМ, начиная с 1 мг до максимальной суммарной дозы 5 мг в первые сутки с последующим пероральным приемом в максимальной дозе 10 мг/сут. Показана гемодинамическая безопасность и хорошая переносимость такого режима дозирования [24].

У этой категории больных необходимо обращать повышенное внимание на возможные противопоказания и/или нежелательные эффекты: брадикардию < 50–60 ударов/мин, снижение систолического АД < 90–100 мм рт. ст., утяжеление сердечной недостаточности (СН), требующее внутривенного введения диуретиков или дигоксина, кардиогенный шок, бронхоспазм, требующий ингаляции бронхолитиков или стероидов, II–III степени атриовентрикулярной блокады. Впрочем, ссылки на многоцентровые исследования показывают значимую эффективность включения β -АБ в терапевтическую схему ведения таких больных [25]. Похожая ситуация с применением β -АБ у больных нестабильной стенокардией или ИМ без подъема ST (UA/NSTEMI) [26]. В этом случае известные американские клиницисты Cannon С.Р. и Braunwald Е. рекомендуют включать β -АБ в схему лечения, однако не советуют начинать лечение ими больных, имеющих декомпенсацию СН, вплоть до стабилизации положения. В дальнейшем применение β -АБ с пролонгированным действием целесообразно, кроме препаратов с внутренней симпатомиметической активностью.

Все β -АБ с доказанным влиянием на смертность и риск внезапной смерти являются липофильными. В экспериментах на животных показано, что именно липофильные β_1 -АБ, проникая через гематоэнцефалический барьер, оказывают опосредованное активирующее влияние на блуждаю-

Антиаритмическое действие

Бета-АБ являются средствами выбора в лечении наджелудочковых и желудочковых аритмий. Достижение устойчивой нормосистолии у пациентов с постоянной формой фибрилляции предсердий обеспечивает такое же качество жизни, как и удержание синусового ритма с помощью антиаритмических средств. При сравнении эффективности антиаритмического препарата III класса соталола и бисопролола в удержании синусового ритма у больных пароксизмальной мерцательной аритмией после кардиоверсии оказалось, что в течение года частота рецидивов аритмии у пациентов, принимающих эти препараты, была практически одинаковой (41 и 42 %). В то же время на фоне лечения соталолом в 3,1 % случаев развилась желудочковая тахикардия типа “пируэт”. Проаритмического действия бисопролола выявлено не было. Таким образом, бисопролол, не уступая соталолу по эффективности, оказался более безопасным.

Особенно важное значение β -АБ приобрели в связи с их способностью предотвращать развитие опасных для жизни желудочковых аритмий у

пациентов с высоким риском внезапной смерти (перенесенный ИМ, ХСН, АГ). McAlister F.A. и Тео К.К. опубликовали данные мета-анализа результатов лечения опасных для жизни желудочковых аритмий более чем у 50 тыс. пациентов с высоким риском внезапной смерти. Они показали достоверное и значительное снижение риска внезапной смерти на фоне терапии β-АБ [28]. По данным другого мета-анализа, снижение сердечной смертности у пациентов с высоким риском внезапной смерти на фоне лечения β-АБ составило 30–50 % и оказалось большим, чем при использовании иАПФ [29]. Наиболее эффективны для снижения риска внезапной смерти липофильные β-АБ [27]. В исследовании CIBIS II продемонстрирована способность бисопролола достоверно снижать риск внезапной смерти у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН [30, 31].

Несмотря на высокую эффективность β-АБ, в последние годы делаются неоднократные попытки пересмотреть их место в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Так, например, в Великобритании в июне 2006 г. были опубликованы новые рекомендации по лечению АГ, в которых β-АБ отнесены лишь к четвертой линии антигипертензивных средств. Ограничения в использовании β-АБ связаны с избыточными, неоправданными опасениями по поводу ухудшения течения сопутствующих заболеваний и развития негативных метаболических эффектов – повышения инсулинорезистентности и уровня липидов в плазме крови.

Исследования последних лет показали, что не более трети больных, перенесших ИМ, действительно получают β-АБ, и даже кардиологи назначают их в отсутствие противопоказаний не более чем в половине случаев ИМ [32, 33].

Проблемы безопасности: применение при ХОБЛ, диабете, метаболические эффекты

Применение β-АБ считается противопоказанным у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и бронхиальной аст-

мой. Исследования последних лет свидетельствуют, что лечение пациентов с высоким риском тяжелых сердечно-сосудистых катастроф и ХОБЛ без клинических и инструментальных признаков бронхоспазма высокоселективными β₁-АБ возможно и оправданно. В исследовании ССР (Cooperative Cardiovascular Project) показано, что риск смерти у больных ХОБЛ, перенесших ИМ, в течение двух лет без лечения β-АБ составляет 27,8 %, а на фоне терапии этими препаратами – 16,8 %. Таким образом, назначение β-АБ приводит к снижению риска смерти на 40 % [34]. Chen J. и соавт. провели ретроспективный анализ лечения 54 962 больных, перенесших ИМ. Доля больных ХОБЛ и бронхиальной астмой в этой выборке составила 20 %. Назначение β-АБ ассоциировалось с уменьшением смертности в течение года у больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, до этого не получавших лечения β-АБ (относительный риск [ОР] – 0,85, 95 % доверительный интервал [ДИ] – 0,71–1,0), в той же мере, что и у пациентов без патологии легких (ОР – 0,86, 95 % ДИ – 0,81–0,92). Снижения смертности под влиянием β-АБ не наблюдалось только у пожилых больных ИМ с более тяжелой патологией легких [35]. Очевидно, чем выше кардиоселективность β-АБ, тем безопаснее его применение у пациентов с ХОБЛ. В исследовании, проведенном Терещенко С.Н. и соавт. по изучению возможности применения бисопролола у больных ИМ и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом, не было отмечено ухудшения течения легочного заболевания, достоверно увеличивалась жизненная емкость легких, остальные показатели функции внешнего дыхания не менялись и, что особенно важно, не ухудшалась бронхиальная проходимость [36]. Не обнаружено уменьшения проходимости дыхательных путей при назначении бисопролола пациентам со стенокардией и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом [37], а также при лечении АГ у больных бронхиальной астмой [38].

Нередко основанием для отказа от применения β-АБ после ИМ являет-

ся наличие сахарного диабета (СД). В то же время в ряде исследований убедительно показано, что применение β-АБ у пациентов с СД более эффективно предупреждает развитие повторного ИМ и внезапной смерти, чем у больных без диабета. Так, у пациентов с СД, принимавших β-АБ, смертность в течение года после ИМ была вдвое ниже, чем среди больных СД, которым они не назначались [39]. Аналогичный вывод был сделан и по результатам длительного применения β-АБ после развития ИМ у больных пожилого возраста [40]. При ретроспективном анализе результатов лечения 115 015 больных, перенесших ИМ в возрасте 65 лет и старше, установлено, что применение β-АБ позволяет снизить смертность в течение года на 40 %, в т. ч. и у пациентов с СД [41]. Таким образом, опасения по поводу развития побочных эффектов не должно ограничивать использование β-АБ у больных, перенесших ИМ.

В современных руководствах использование β-АБ у больных СД с АГ существенно ограничивается. Так, в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению АГ (2007) указано, что у пациентов с метаболическим синдромом в отсутствие специальных показаний следует избегать назначения β-АБ, способствующих развитию СД и оказывающих нежелательное влияние на массу тела, чувствительность к инсулину и липидный профиль. Декларируется, что у больных СД типа 2, несмотря на выраженное протективное действие β-АБ на сердечно-сосудистую систему, препараты этой группы и тиазидные диуретики не следует применять на первом этапе лечения, т. к. они могут усугубить инсулинорезистентность и вызвать необходимость в увеличении доз или числа сахароснижающих препаратов.

Как известно, АГ в 2 раза чаще встречается при СД, чем в целом в популяции, от 60 до 80 % больных СД типа 2 имеют АГ, 2/3 пациентов с СД умирают от сердечно-сосудистых осложнений. Инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия стимулируют активность симпатической нервной системы, что приводит к уве-

личению сосудистого тонуса, ЧСС и уровня АД в покое, потере ночного снижения АД. Избыточная продукция норадреналина при СД и увеличение его концентрации в плазме стимулируют апоптоз и некроз кардиомиоцитов, способствуют снижению порога фибрилляции желудочков, предрасполагают к повреждению сосудов, повышают вероятность развития атеромы и разрыва бляшки. Кроме того, норадреналин стимулирует высвобождение ренина из клеток юкстагломерулярного аппарата почек.

Применение β-адреноблокаторов у пациентов с сахарным диабетом более эффективно предупреждает развитие повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти, чем у больных без диабета.

Эффективность применения β-АБ для лечения пациентов с АГ и СД объясняется способностью препаратов воздействовать на эти патогенетические механизмы. В исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) было подтверждено, что полезные эффекты антигипертензивного лечения у пациентов без СД распространяются и на группу больных СД [42]. В группе β-АБ наблюдалась тенденция к уменьшению частоты всех осложнений СД, смерти от СД, общей смертности, числа ИМ, инсультов, поражений периферических артерий, микроваскулярных осложнений.

Абсолютно показано назначение селективных β-АБ больным СД, перенесшим ИМ. У этих пациентов очень высокого риска терапия β-АБ приводит к снижению летальности на 40–45 %, в то время как у больных ИМ без СД – на 23 % [39, 41]. Снижение общей и сердечно-сосудистой смертности у больных с клиническими проявлениями атеросклероза коронарных артерий и СД на фоне лечения β-АБ продемонстрировано в исследовании VIP (Bezafibrate Infarction Prevention Study). Из 2723 больных СД типа 2 911 человек получали β-АБ в течение 3 лет наблюдения. В этой группе общая смертность была на 44 %, а смертность от сердечно-сосудистых причин на 42 % меньше по сравнению с группой плацебо [43]. Следует

отметить, что пациенты с СД, получавшие β-АБ, имели меньшую концентрацию глюкозы натощак при одинаковой гипогликемической терапии и меньшую смертность, чем больные, не получавшие β-АБ. В лечении больных с сопутствующим СД оптимальным представляется выбор высокоселективных β-АБ, т. к. адекватная β-адреноблокада вносит вклад в предотвращение микро- и макрососудистых осложнений, а селективность обеспечивает метаболическую нейтральность и уменьшает вероят-

ность побочных эффектов, особенно у больных инсулинозависимым СД.

Эффективность терапии бисопрололом и отсутствие негативного влияния на чувствительность тканей к инсулину и метаболизм глюкозы при длительном лечении больных АГ и СД подтверждены в клинических исследованиях. Так, при назначении бисопролола в дозе 5–10 мг/сут в течение 24 недель не выявлено значимых отличий уровней глюкозы плазмы и гликозилированного гемоглобина, а также уровня инсулина плазмы после глюкозной нагрузки по сравнению с исходными показателями, в то время как систолическое, диастолическое и среднее АД снижались статистически достоверно [44].

Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных АГ с сопутствующим СД типа 2 изучено, в частности, Janka H.U. и соавт. [45]. 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 группах бисопролола и плацебо не получено. Таким образом, на фоне лечения бисопрололом у больных СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств.

Безопасность бисопролола при СД убедительно подтвердили Heinemann I. и соавт. Они не отметили пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо [46]. Также показано, что бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия, в т. ч. со статинами, в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [47].

Неселективные β-АБ могут замедлять возврат вызванного инсулином снижения уровня глюкозы крови к норме и способствовать повышению АД в период гипогликемии. В отличие от них селективные β-АБ, такие как бисопролол, не влияют на скорость возврата уровня глюкозы к норме у больных СД на фоне терапии инсулином или пероральными гипогликемическими препаратами [48].

Еще одно широко распространенное опасение, ограничивающее назначение β-АБ, – усугубление дислипидемии. Неселективные β-АБ действительно повышают уровень липопротеидов очень низкой плотности и снижают концентрацию липопротеидов высокой плотности. Однако эти изменения незначительны или отсутствуют при использовании селективных β-АБ. Данные литературы свидетельствуют об отсутствии достоверного влияния бисопролола на метаболизм липидов даже при длительном лечении [49, 50].

Ограничению применения β-АБ способствует и распространенное убеждение пациентов и врачей в том, что на фоне лечения этими препаратами снижается качество жизни. Однако ни в одном исследовании не выявлено большой частоты побочных эффектов β-АБ. Переносимость лечения зависит от фармакологических свойств лекарственного препарата. При сравнении влияния ретардной формы нифедипина и бисопролола на качество жизни пожилых пациентов с АГ выявлено достоверно меньшее число побочных эффектов на фоне лечения бисопрололом. Через 24 недели пациенты, получавшие бисопролол, демонстрировали достоверно более высокое качество жизни по всем шкалам по сравнению

с большими, принимавшими нифедипин [51]. В исследовании COSTAR (Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms) проанализировано влияние побочных эффектов эналаприла, амлодипина, гидрохлортиазида и бисопролола на качество жизни, в т. ч. на сексуальные функции пациентов с АГ. Зависимости частоты и степени сексуальной дисфункции от выбора того или иного препарата не выявлено. Лечение бисопрололом в режиме монотерапии или в сочетании с гидрохлортиазидом не приводило к увеличению риска нарушений потенции [52]. Авторы полагают, что при лечении селективным β-АБ бисопрололом качество жизни стра-

дает минимально, а побочные эффекты терапии развиваются существенно реже, чем обычно принято считать. Эти данные совпадают и с результатами исследований влияния бисопролола на качество жизни больных ИМ [52, 53].

Заключение

Таким образом, терапия β-АБ приводит к уменьшению риска смерти и тяжелых сосудистых осложнений у больных АГ, острыми и хроническими формами ИБС, ХСН. Особенно значимо влияние лечения с использованием β-АБ на риск развития фатальных желудочковых аритмий в группах пациентов с высоким риском вне-

запной смерти. Высокоселективный β₁-АБ бисопролол без собственной симпатомиметической активности обладает высокой биодоступностью, длительным периодом полувыведения, сбалансированным клиренсом, метаболически нейтрален. В клинических исследованиях показана эффективность терапии бисопрололом в снижении показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АГ, стабильной стенокардии, ХСН. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата позволяют применять его для лечения широкого круга пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

- Goldstein S. β-blocking drugs and coronary heart disease. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997;71:219–25.
- Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human beta₁, beta₂ and beta₃ adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2005;144(3):317–22.
- Nuttall SL, Routledge HC, Kendall MJ. A comparison of the beta₁-selectivity of three beta-blockers. *J Clin Pharmacol* 2003;28(3):179–86.
- Brixius K, Bundkirchen A, Bolck B, et al. nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *Br J Pharmacol* 2001;133(8):1330–38.
- Leopold G, Pabst J, Ungethum W, et al. Basic pharmacokinetics of bisoprolol, a new highly beta₁ selective adrenoceptor antagonist. *J Clin Pharmacol* 1986;26:616–21.
- Leopold G, Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:35–43.
- Brode O-E. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:21–33.
- Leopold G. Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl. 11):S16–S20.
- Cheung WK, Begg E, Dutta A, et al. Dose proportionality of bisoprolol in man. *Pharm Res* 1988;5(Suppl.):S159.
- Mengden T, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:55–67.
- Кириченко А.А., Флегентова О.Н., Рязанцев А. и др. Бисогамма в постменопаузе у женщин с артериальной гипертензией и кардиалгией // *Врач*. 2005. № 8. С. 33–37.
- Шилов А.М. Бета-блокатор второго поколения в практике лечения артериальной гипертензии // *Фарматека*. 2008. С. 8–12.
- Gosse P, Roudaut R, Herrero G, et al. β-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):145–50.
- Frishman W, Bryzinski B, Coulson L, et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–68.
- Van der Ven LL, et al. Age-dependent differences in the efficacy and tolerability of different classes of antihypertensive drugs. *Clin Drug Invest* 1997;1:16–22.
- 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;8:103–13.
- 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.
- Сидоренко Б.А. β-блокаторы: современные аспекты применения в кардиологии // *Кардиология*. 1998. № 2. С. 84–96.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2192–97.
- van de Ven LL, Vermeulen A, Tans JG, et al. Which drug to choose for stable angina pectoris: a comparative study between bisoprolol and nitrates. *Int J Cardiol* 1995;47(3):217–23.
- Nerol I, Plaza L, Rodrigp F. Bisoprolol in the treatment of chronic stable angina pectoris. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):S208–12.
- Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable angina). *Circulation* 1999;99(21):2829–48.
- Weber F, Schneider H, von Arnim T, et al. Heart Rate variability and ischemia 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.
- de Muinck ED, Lie KI, von Mengden HJ, et al. bisoprolol pilot studies in myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):S196–200.
- Antman EM. ST-elevation myocardial infarction: management. In book: "Braunwald's Heart Disease", 8-th edition 2008;51:1233–99.

26. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction. *Item Ch.* 53:1319–51.
27. Hjalmarson A. cardioprotection with beta-adrenoreceptor blockers. Does lipophilicity matter? *Basic Res Cardiol* 2000; 95(Suppl. 1):141–45.
28. MacAlister FA, Teo KK. Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death. *Drugs* 1977;54(2):235–52
29. Brand DA, Newcomer LN, Freiburger A, et al. Cardiologist's practices compared with practice guidelines: use of beta-blocade after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1432–36.
30. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
31. Funk-Bentano C, Lancart R, Lehenzey JY, et al Predictors of medical events in patients enrolled in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II); a study of the interaction between beta-blocker therapy and occurrence of critical events using analysis of competitive risks. *Am Heart J* 2000; 139:262–71.
32. Hjalmarson A. Prevention of sudden cardiac death with beta-blockers *Clin Card* 1999;22(Suppl. 5):V11–5.
33. Ellerbeck EF, Jencks SF, Randorf MJ, et al. Quality of care for Medicare patients with acute myocardial infarction: A for-state pilot study from the cooperative cardiovascular project. *JAMA* 1995;273:1509–14.
34. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blocade on mortality in high-risk and low – risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:489–97.
35. Chen J, Redfort MJ, Wang Y, et al. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *J Amer Coll Cardiol* 2001; 7:1950–56.
36. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Сивков В.И. и др. Применение селективного бета-адреноблокатора бисопролола у больных острым инфарктом миокарда и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом //Кардиология. 2000. № 9. С. 42–44.
37. Dorow L, Bethge H, Tonnesmann U. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolo on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:143–47.
38. Chatterjee SS. the cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc pharmacol* 1986;8(Suppl. 1):74–77.
39. Kjekus JK, Gilpin E, Cali G, et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990; 11:43–50.
40. Forman DE, Gutierrez Bernal JL, Wei JJ. Management of acute myocardial infarction in the very elderly. *Am J Med* 1992; 93:315–26.
41. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. *JACC* 1999;34:1388–94.
42. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in tipe 2 diabetes: UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703–13.
43. Jonas M, Reicher-Reiss H, Boyko V, et al. Usefulness of beta-blocker therapy in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus and coronary artery disease. Bezafibrate infarction prevention (BIP) Study Groop. *Amer J Cardiol* 1996;77:1273–77.
44. Owada A, Suda S, Hata T, et al. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2001;23(4):305–16.
45. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8(Suppl. 11):S96–99.
46. 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.
47. 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;148(6):1047–52.
48. Vulpis V, Antonacci A, Prandi P, et al. The effect of bisoprolol and atenolo on glucose metabolism in hypertensive patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Minerva Med* 1991;82:189–93.
49. Fogari R, Zoppi A, Tettamanti F, et al. Beta-blocker effects on plasma lipids in antihypertensive therapy: importance of the duration of treatment and lipid status before treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16(Suppl. 5):S76–S80.
50. Frithz G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32:77–80.
51. Bulpitt CJ, Connor M, Schulte M, et al. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients : effect on quality of life. *J Hum hypertens* 2000;14(3):205–12.
52. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, et al. Self reported sexual dysfunction in men and women treated with bisoprolol, hydrochlorothiazide, enalapril, amlodipine, placebo or bisoprolol/hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 1999;1(1):22–26.
53. Bulpitt CJ, Connor M, Schulte M, et al. Bisoprolol and nifedipine retard in elderly hypertensive patients : effect on quality of life. *J Hum hypertens* 2000;14(3):205–12.