



И.И. Князькова

И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Терапевтическая эффективность бисопролола у больных со стабильной стенокардией

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в течение многих лет является главной причиной смертности населения экономически развитых стран. Одной из форм ИБС является стабильная стенокардия, которая длительное время может протекать без развития осложнений.

Вместе с тем результаты исследований показали, что смертность при хронической ИБС сопоставима со смертностью пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ОИМ). Продемонстрировано, что прогноз пациентов со стенокардией ассоциируется с тяжестью коронарной недостаточности, распространением коронарного атеросклероза и нарушением функции левого желудочка. Существенно, что только 40-50% больных знает о наличии у них стабильной стенокардии, тогда как в 50-60% случаев болезнь остается нераспознанной. Отмечено, что в 82% случаев стабильной стенокардией ассоциируется с другой патологией сердечно-сосудистой системы. Так, в комбинации с артериальной гипертензией (АГ) – у 70% пациентов, с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) – у 46% женщин и 22% мужчин, с нарушениями ритма сердца – у 63% больных; 43% пациентов со стабильной стенокардией имеют в анамнезе инфаркт миокарда (ИМ). Кроме того, стабильная стенокардия может наблюдаться у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, у пациентов с поражением периферических артерий атеросклеротического происхождения, у лиц с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ). Следует выделить тот факт, что в современных условиях появились новые возможности для диагностики и лечения, а следовательно, изменилась и клиническая картина самого заболевания. Кроме того, в задачу специалиста входит не только коррекция симптомов и причин болезни, но и определение долгосрочного прогноза хронической ИБС для выбора оптимальной тактики ведения пациента.

Патофизиологической основой стенокардии является ишемия миокарда, обусловленная дисбалансом между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. Частота сердечных сокращений (ЧСС) является одним из наиболее важных параметров, определяющих потребность миокарда в кислороде. При повышении ЧСС уменьшаются относительная продолжительность диастолы и, следовательно, – время коронарной перфузии, что приобретает особое значение в условиях ишемии. Результаты крупных эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС в виде тахикардии является независимым фактором риска, повышающим общую смертность, риск внезапной смерти и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Эта зависимость сохраняется как в общей популяции, так и в отдельных субпопуляциях: у больных пожилого возраста, у пациентов с АГ, ИМ, СД, после реваскуляризации. Установлено, что ЧСС в покое является прогностическим фактором у пациентов с ИБС и ХСН. Отмечена высокая корреляция между ЧСС и последующими коронарными событиями. Так, A. Diaz и соавт. показали, что относительный риск смерти пациентов со стабильной ИБС повышается на 1/3 при ЧСС >83 уд/мин по сравнению с лицами с ЧСС <62 уд/мин независимо от фракции выброса левого желудочка, степени поражения коронарных артерий и медикаментозной терапии. В клинических исследованиях доказаны преимущества β -блокаторов при ИБС, в частности снижение частоты сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ИМ.

β -Адреноблокаторы используются для лечения больных со стенокардией напряжения с 60-х годов XX в. В настоящее время общепризнано, что β -адреноблокаторы без

внутренней симпатомиметической активности являются базисными препаратами для лечения всех форм ИБС при отсутствии противопоказаний. Применение β -адреноблокаторов приводит к уменьшению количества и продолжительности приступов стенокардии и эпизодов безболевой ишемии миокарда, уменьшению потребности в приеме короткодействующих нитратов, улучшению переносимости физической нагрузки. Антиишемический эффект β -адреноблокаторов реализуется за счет уменьшения потребности миокарда в кислороде, снижения ЧСС и силы сердечных сокращений в результате блокады β -адренергических рецепторов миокарда. Одновременно β -адреноблокаторы снижают конечное диастолическое давление в левом желудочке и увеличивают градиент давления, обеспечивая улучшение перфузии миокарда во время диастолы. Кроме того, при ИБС β -адреноблокаторы оказывают положительное влияние, проявляющееся в антиаритмической, в том числе антифибрилляторной, активности и антиагрегантном действии.

В рекомендациях по диагностике и лечению стенокардии Европейского общества кардиологов отмечено, что для симптоматической и антиишемической терапии, эффективного уменьшения симптомов стенокардии и ишемии миокарда рекомендуется начинать лечение с β -адреноблокаторов (класс I, уровень доказательств А). β -Адреноблокаторы должны использоваться в качестве первой линии терапии у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, стенокардией, ассоциированной с АГ, ИБС, осложненной ХСН, с немой (безболевой) ишемией миокарда, ишемией миокарда при нарушении ритма сердца.

В соответствии с международными рекомендациями последних лет, при стенокардии эффективные дозы β -адреноблокаторов подбирают с учетом клинических данных и степени снижения ЧСС. Согласно американским рекомендациям, считается, что снижение ЧСС до 55-60 уд/мин при приеме этих препаратов должно ассоциироваться с антиишемической эффективностью. В отдельных случаях у больных с тяжелой стенокардией ЧСС в покое может быть снижена до 50 уд/мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада. К сожалению, в реальной клинической практике врачи рассматривают развитие брадикардии (ЧСС <60 уд/мин) как побочное действие и нежелательное явление. В результате больные получают так называемую субоптимальную терапию.

Существует ошибочное мнение, что при правильном дозировании любой β -адреноблокатор может быть эффективен при стенокардии, АГ и аритмии. Однако между препаратами этой группы имеются клинически важные фармакологические различия, такие как селективность относительно β -адренорецепторов, различия по липофильности, наличию свойств частичного агониста β -адренорецепторов, а также различия по фармакокинетическим свойствам, определяющим стабильность и продолжительность действия в клинических условиях.

Бисопролол (Конкор) является высокоселективным β -адреноблокатором, избирательность его действия относительно β_1 -рецепторов существенно превосходит таковую метопролола и атенолола – наиболее известных селективных β -адреноблокаторов. Препарат не

обладает собственной симпатомиметической активностью. Период полувыведения бисопролола (Конкора) составляет 10-12 ч, это позволяет назначать его однократно в сутки. Пик действия бисопролола (Конкора) наступает через 2-3 ч после приема. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола (Конкора), поэтому его можно назначать как до, так и после еды. Нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию бисопролола (Конкора) в крови, лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата.

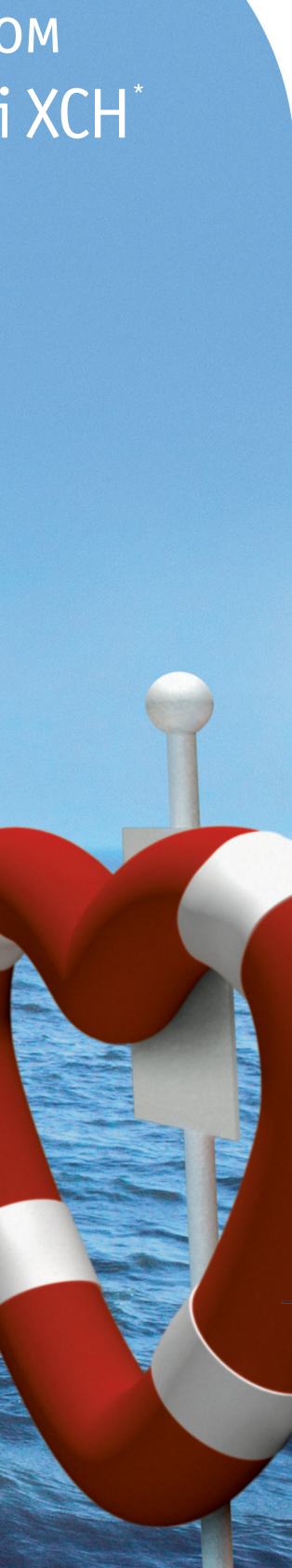
Эффективность бисопролола (Конкора) у пациентов с ИБС доказана результатами ряда клинических исследований. В рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании у больных со стабильной стенокардией установлено, что после приема бисопролола (Конкора) в дозе 5-20 мг терапевтический эффект препарата сохраняется в течение 24 ч. Эффект бисопролола (Конкора) через 24 ч после его введения почти не уменьшался по сравнению с эффектом препарата, регистрируемым через 4 ч после его приема. Большая продолжительность эффекта является следствием длительного периода полувыведения препарата. Подтверждено антиангинальное действие бисопролола (Конкора) в течение 24 ч не только при однократном приеме препарата, но и на фоне длительного его применения.

По результатам контролируемых двойных слепых исследований, продолжавшихся 6 или 24 нед, эффективная суточная доза бисопролола (Конкора) у большинства больных составила 5 мг. В дозе 10 мг препарат оказывал несколько более выраженное влияние на толерантность к физической нагрузке и на частоту возникновения приступов стенокардии. Анализ 11 исследований по изучению эффективности и безопасности бисопролола (Конкора) у пациентов со стабильной стенокардией показал, что препарат в дозе 10 мг оказывает максимальный эффект относительно уменьшения депрессии сегмента ST и увеличения продолжительности выполнения физической нагрузки (на 20-45%). Частота приступов стенокардии при лечении бисопрололом (Конкором) уменьшается в среднем на 50-98%.

В открытом неконтролируемом исследовании длительностью более 1 года установлено, что применение бисопролола (Конкора) в дозе 5-20 мг 1 раз в сутки является безопасным и высокоэффективным. Оценка проводилась по данным пробы с дозированной физической нагрузкой, регистрации частоты приступов стенокардии в неделю и случаев побочных эффектов и рутинных лабораторных тестов. При оценке эффективности бисопролола (Конкора) по способности уменьшать ишемическую депрессию сегмента ST на ЭКГ при физической нагрузке, а также увеличивать толерантность к физической нагрузке не выявлено различий в его действии в дозах 10 и 20 мг.

В другое исследование вошло 236 амбулаторных пациентов (158 мужчин и 78 женщин), из них 32,5% были курильщиками. После периода «вымывания» (1 нед) пациентам назначали 10 мг бисопролола (Конкора) однократно в сутки в течение 2 нед, после чего дозу можно было корректировать до 5, 15 или 20 мг в соответствии

Продолжение на стр. 14.



ВІВНІСТЬ

тіями,

КОВОЮ

1986;8[suppl 1]:96-9. 3. Van de

епторів. Показання: артеріальна
у Конкор по 5 мг) на добу. При
препарату Конкор КОР по 2,5 мг)
максимальна добова доза – 20 мг
іпінати лікування раптово, курс
требу міокарда в кисні завдяки
і подовження діастолі. Чинить
ї. Запаморочення, головний біль
або нерухомості кінцівок, ознаки
22/01/02, №UA/3322/01/03 від
х працівників, для розміщення

CONC-FPA-082013-001

**И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии
Харьковского национального медицинского университета**

Терапевтическая эффективность бисопролола у больных со стабильной стенокардией

Продолжение. Начало на стр. 13.

с клиническим статусом (эффективность, толерантность). Частота приступов стенокардии в течение 4-недельного периода лечения бисопрололом (Конкором) уменьшалась у 89% больных. При этом у 56% больных приступы стенокардии не регистрировались. Частота положительных результатов не зависела от возраста и статуса курения.

В многоцентровом двойном слепом с параллельными группами исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) проведено сравнение антиангинального и антиишемического эффектов бисопролола (Конкора) и нифедипина. В исследовании 330 пациентов со стабильной стенокардией напряжения с положительным результатом теста с физической нагрузкой и наличием двух и более эпизодов транзиторной ишемии в течение 48 ч холтеровского мониторирования рандомизировали на прием бисопролола (Конкора) (n=161) или нифедипина замедленного высвобождения (n=169). Во время 1-й фазы пациенты получали бисопролол (Конкор) в дозе 10 мг/сут или нифедипин по 20 мг 2 раза в сутки. Во 2-ю фазу дозы препаратов удваивались (бисопролол – Конкор 20 мг/сут, нифедипин 40 мг 2 раза в сутки). Длительность каждой фазы составила 4 нед. Прием бисопролола (Конкора) в дозе 10 мг/сут приводил к снижению частоты эпизодов ишемии (за 48 ч – с 8,1 до 3,2) наряду с уменьшением общей продолжительности ишемии (с 99,3 до 31,2 мин). При этом в группе нифедипина количество эпизодов ишемии и общая их продолжительность за 48 ч снижались с 8,3 до 5,9 и с 101 до 72,6 мин – соответственно. По этим показателям бисопролол (Конкор) оказался эффективнее нифедипина (p<0,0001). Лечение бисопрололом (Конкором) приводило к снижению ЧСС на 13,7 уд/мин по сравнению с исходными значениями (p<0,001), тогда как в группе сравнения ЧСС не изменялась. Удвоение дозы препаратов во 2-й фазе исследования оказывало незначительный аддитивный эффект. Под влиянием бисопролола (Конкора) снижался утренний пик эпизодов ишемии (на 68% в период с 8:00 до 8:59). Таким образом, у пациентов со стабильной стенокардией напряжения бисопролол (Конкор) по сравнению с ретардной формой нифедипина оказывал более выраженное антиангинальное и антиишемическое действие наряду со снижением ишемических атак в утренние часы.

Прогностическая значимость эпизодов ишемии миокарда, выявленных на ЭКГ, оценивалась в исследовании TIBBS follow up, в котором приняли участие пациенты из исследования TIBBS. Вероятность неблагоприятных исходов была существенно ниже, если на фоне лечения устранялись эпизоды ишемии миокарда. Риск сердечно-сосудистых событий (сердечная или несердечная смерть, ИМ, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, необходимость в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике) в течение года в группе бисопролола (Конкора) была достоверно меньше, чем при лечении нифедипином (22,1 и 33,1% соответственно; p=0,033). Следовательно, у пациентов со стенокардией бисопролол (Конкор) оказывает не только антиангинальное действие, но и улучшает прогноз заболевания.

Двойные слепые перекрестные исследования показали, что по антиангинальной эффективности бисопролол (Конкор) в дозе 5-10 мг/сут не уступает атенололу в дозе 100 мг/сут и верапамилу в дозе 240-360 мг/сут. Продemonстрировано, что бисопролол (Конкор) в дозе 10 мг более эффективно предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам (p<0,05), чем изосорбида динитрат в дозе 20 мг 3 раза в сутки и нифедипин.

Антиангинальная эффективность β-адреноблокаторов может существенно различаться, это подтверждается данными ряда сравнительных исследований. Так, в исследовании, включавшем 105 пациентов со стабильной стенокардией напряжения, сравнивалось антиишемическое и антиангинальное действие двух кардиоселективных β-адреноблокаторов – бисопролола (Конкора) и метопролола. После 2 нед использования плацебо пациенты в течение 8 нед получали бисопролол (Конкор) (53 больных) в дозе от 5 до 10 мг 1 раз в сутки или метопролол (52 больных) в дозе от 50 до 100 мг/сут (двукратный прием). Исследование продемонстрировало высокую эффективность обоих препаратов с некоторым (статистически недостоверным) преимуществом бисопролола (Конкора). При этом побочные эффекты в 1,5 раза чаще наблюдались при использовании метопролола.

В двойном слепом перекрестном исследовании курящих и некурящих пациентов с ИБС рандомизировали на прием бисопролола (Конкора) в дозе 5-10 мг однократно в сутки или пропранолола в разовой дозе 40-80 мг 4 раза в сутки. Установлено, что у курящих пациентов с ИБС по сравнению с некурящими антиангинальная эффективность бисопролола (Конкора) и пропранолола снижалась. Курящим больным для достижения желаемого антиангинального эффекта в 2 раза чаще, чем некурящим, требовалось увеличение дозы β-адреноблокаторов до максимальной: 10 мг/сут бисопролола (Конкора) и 320 мг/сут пропранолола. При сравнении регулярного лечения β-адреноблокаторами отмечено более выраженное влияние обоих препаратов на гемодинамические показатели (ЧСС, систолическое и диастолическое артериальное давление – АД) у некурящих больных. У курящих пациентов с ИБС побочные эффекты обоих препаратов разнились на 30% чаще, чем у некурящих. Наиболее часто регистрировались побочные эффекты со стороны органов дыхания и периферических сосудов. Независимо от статуса курения пропранолол достоверно усиливал бронхообструкцию, тогда как бисопролол (Конкор) не оказывал отрицательного воздействия на параметры бронхиальной проходимость.

Влияние на липидный обмен. Продemonстрировано, что у больных с АГ через 13 мес лечения бисопрололом (Конкором) не отмечено достоверных изменений липидного спектра (общий холестерин (ХС), ХС липопротеинов низкой и высокой плотности (ХС ЛПНП и ХС ЛПВП), триглицериды) по сравнению с исходными данными. В ряде исследований отмечена метаболическая нейтральность наряду с терапевтической эффективностью бисопролола (Конкора). Так, в исследовании включено 96 больных с АГ I-II степени (52 мужчины, 44 женщины) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст в группе составил 32,4±3,5 года) и с избыточной массой тела (индекс массы тела – 31,2±1,3 кг/м²). Бисопролол (Конкор) применялся в качестве монотерапии в дозе 2,5-10 мг/сут (средняя доза – 7,2±0,9 мг/сут) в течение 4 мес. После проведенного лечения были достигнуты целевые уровни АД (систолическое – 136,7±4,8 мм рт. ст., диастолическое – 84,1±2,9 мм рт. ст.). Отмечено снижение индекса атерогенности на 11% (p<0,05), преимущественно за счет достоверного (p<0,01) уменьшения на 14% в подгруппе больных с исходным индексом атерогенности >2,5. Снижение индекса атерогенности произошло в результате суммарного изменения липидного спектра крови в сторону антиатерогенного состава: уровень ХС ЛПВП увеличился на 15,6% (с 0,96±0,04 до 1,11±0,07 ммоль/л; p<0,01), концентрация триглицеридов и ХС ЛПНП снизилась на 23,8% (с 2,1 до 1,6 ммоль/л; p<0,01) и 6,0% (с 3,36 до 3,16 ммоль/л; p<0,05) соответственно. За период 4-месячного наблюдения не было выявлено случаев

изменений уровня глюкозы крови в сторону его патологического увеличения. Кроме того, наблюдалось уменьшение агрегационной активности тромбоцитов на 30% и увеличение электрофоретической подвижности эритроцитов на 27%. Последнее, по мнению авторов работы, опосредовано нормализацией липидного профиля в сторону антиатерогенности. Известно, что нарушение липидного состава эритроцитарных мембран является одной из причин снижения способности этих клеток к деформации, а следовательно, к нарушению их подвижности и в целом к уменьшению текучести крови, что способствует повышению периферического сосудистого сопротивления и АД. Снижение агрегационной активности тромбоцитов к концу исследования косвенно свидетельствует о наличии в тромбоцитарной мембране β-адренорецепторов. Применение β-адреноблокаторов при лечении АГ оказывает эффект «успокоения» тромбоцитов, делая их не чувствительными к катехоламинам.

В исследовании по сравнению влияния длительной (в течение 18 мес) терапии бисопрололом (Конкором) (10 мг/сут), пропранололом (160 мг/сут) и атенололом (100 мг/сут) на уровень ХС ЛПВП только на фоне лечения бисопрололом (Конкором) отсутствовали статистически значимые изменения уровня ХС ЛПВП. В то же время терапия пропранололом и атенололом приводила к достоверному снижению уровня ХС ЛПВП уже через 6 мес лечения, которое далее усугублялось.

Таким образом, благодаря высокой β₁-селективности бисопролол (Конкор) не оказывает влияния на метаболизм липидов.

Целесообразность и безопасность применения бисопролола (Конкора) у больных СД

Основными причинами для резкого ограничения использования β-блокаторов при СД считали то, что эти препараты оказывают негативное влияние на гликемический контроль, повышают риск гипогликемии и маскируют ее проявления. Так, β-блокаторы увеличивают инсулинорезистентность в связи со снижением секреции инсулина, опосредуемой через β₂-рецепторы, и уменьшают периферический инсулинзависимый захват глюкозы. Учитывая влияние сопутствующего приема β-адреноблокаторов на тяжесть гипогликемических состояний, имеются особенности применения препаратов этой группы у больных СД. Неселективные β-адреноблокаторы могут пролонгировать и маскировать гипогликемию, высокоселективные (в частности, бисопролол – Конкор) не имеют таких побочных эффектов.

Бисопролол (Конкор) не оказывает негативного влияния ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы. Так, в исследовании H.U. Janka и соавт. у пациентов с СД через 2 нед лечения бисопрололом (Конкором) оценивалась концентрация глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо. Достоверных различий в изменении уровня глюкозы в исследуемых группах не отмечено; это позволило авторам заключить, что на фоне лечения бисопрололом (Конкором) у пациентов с СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных сахароснижающих препаратов. Подтверждены эффективность бисопролола (Конкора) и отсутствие негативного влияния на чувствительность тканей к инсулину и метаболизм глюкозы при длительном лечении АГ у больных СД. При приеме бисопролола (Конкора) в дозе 5-10 мг/сут в течение 24 нед не выявлено значимых отличий уровней глюкозы плазмы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}), а также концентраций инсулина после нагрузки глюкозой по сравнению с исходными данными, в то время как уровень систолического, диастолического и среднего АД достоверно снижались.

Преимущества применения β-адреноблокаторов у больных СД, перенесших ИМ, продемонстрированы в ряде исследований. В многоцентровом исследовании, включавшем 2024 пациентов с ОИМ, из которых у 340 отмечали СД, изучалось влияние терапии β-адреноблокаторами на смертность. Установлено, что 1-летняя

смертность у больных СД составила 17 по сравнению с 10% без СД ($p < 0,001$). В то же время у пациентов с СД, которым при выписке из стационара были рекомендованы β -блокаторы, 1-летняя смертность была 10% по сравнению с 23% у лиц с СД, которым β -блокаторы не назначали. У больных без СД, получавших и не получавших β -блокаторы, 1-летняя смертность составила 7 и 13% соответственно. Отмечено, что признаки застоя в легких на рентгенограмме чаще наблюдались у лиц с СД независимо от наличия в схеме лечения β -блокаторов. При этом у пациентов с СД без признаков застоя в легких на рентгенограмме, принимавших и не принимавших β -блокаторы, 1-летняя смертность составила 7 и 17% соответственно ($p < 0,04$). При многофакторном анализе установлено, что у пациентов с СД, включая лиц без признаков застоя в легких на рентгенограмме, терапия β -блокаторами была независимым предиктором 1-летней выживаемости после выписки из стационара.

М. Jonas и соавт. изучили эффективность β -блокаторов у больных хронической ИБС в сочетании с СД, используя базу данных исследования VIP (Bezafibrate Infarction Prevention). Проведен анализ 2723 (19%) пациентов с СД 2 типа, из которых 911 (33%) получали лечение β -блокаторами. За 3-летний период наблюдения отмечено снижение общей смертности на 44% (7,8% против 14,0% в группах, получавших и не получавших препараты соответственно) и уменьшение смертности от сердечно-сосудистых событий на 42% на фоне лечения β -адреноблокаторами. При проведении многофакторного анализа установлено, что лечение β -блокаторами имеет большое значение в улучшении выживаемости (относительный риск 0,58, 90% доверительный интервал (ДИ) от 0,46 до 0,74). Кроме того, в популяции пациентов с СД преимущества лечения β -блокаторами наблюдались у лиц пожилого возраста, у больных с ИМ в анамнезе и у пациентов со снижением функциональных способностей.

Оценка влияния β -блокаторов на гликемический контроль проведена у 125 пациентов с СД 2 типа и ХСН, рандомизированных на прием β_1 -селективного биспролола (Конкора) или неселективного β -блокатора карведилола. Первичной конечной точкой был гликемический контроль по данным HbA1c в исходных условиях и на фоне приема целевой дозы препаратов. Вторичные конечные точки включали микроальбуминурию, изменения липидного профиля и скорости клубочковой фильтрации. Обе группы были сопоставимы по полу, тяжести сердечной недостаточности (по классификации NYHA) и медикаментозной терапии сердечной недостаточности и СД. Средняя продолжительность лечения составила $1,9 \pm 1,1$ года в группе карведилола и $1,4 \pm 1,0$ год в группе биспролола (Конкора) (разница незначима). Отмечено снижение уровня HbA1c в группе карведилола (с $7,8 \pm 0,21$ до $7,3 \pm 0,17$; $p = 0,02$), тогда как при лечении биспрололом (Конкором) этот показатель существенно не изменялся (с $7,0 \pm 0,20$ до $6,9 \pm 0,23$; $p = 0,92$). При этом существенных различий уровня HbA1c в динамике лечения не наблюдалось. Кроме того, значимых изменений липидного профиля или микроальбуминурии в обеих группах не выявлено. Это позволило авторам сделать вывод, что не следует отказываться от назначения β -блокаторов пациентам с СД 2 типа и ХСН.

Предполагается, что высокая эффективность β -блокаторов у лиц с СД может быть объяснена с нескольких позиций. Так, прием β -блокаторов способствует восстановлению вегетативного баланса у пациентов с дисфункцией автономной нервной системы — одного из самых частых осложнений СД. Кроме того, препараты этой группы снижают утилизацию свободных жирных кислот миокардом, уменьшая тем самым потребность его в кислороде. Итак, в лечении больных хронической ИБС с сопутствующим СД оптимальным представляется выбор высокоселективных β -адреноблокаторов, так как адекватная β -блокада имеет значение в предотвращении микро- и макрососудистых осложнений, а селективность обеспечивает

метаболическую нейтральность и уменьшает вероятность побочных реакций, особенно у пациентов с инсулинозависимым СД.

Возможность применения у пациентов с бронхообструктивными заболеваниями

Лечение больных ХОЗЛ в сочетании с ИБС представляет определенные сложности, поскольку попытки активного медикаментозного воздействия на одно заболевание связаны с реальной угрозой ятрогенного обострения другого. В частности, применение β_2 -агонистов приводит к повышенному риску неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с ХОЗЛ, одним из которых является тахикардия — сильный независимый фактор риска развития ИБС, а также фатального ИМ, внезапной смерти, сердечно-сосудистой и общей смертности. Доказано, что у пациентов с легочной патологией отмечается склонность к синусовой тахикардии и другим нарушениям ритма сердца, обусловленным гиперактивацией симпатической нервной системы, гипоксией, длительным приемом бронхолитических препаратов. Достижение целевых цифр ЧСС у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ является важным аспектом лечения, так как позволяет замедлить прогрессирование заболеваний и улучшает прогноз жизни пациентов. В то же время β -адреноблокаторы — препараты выбора при лечении ИБС — способны усиливать бронхоспастическую реакцию и ухудшать течение ХОЗЛ.

Получены данные, свидетельствующие о том, что β -адреноблокаторы при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОЗЛ. Показано, что в большинстве случаев польза от их применения существенно превышает риск. В ряде исследований на репрезентативных группах больных применение кардиоселективных β -адреноблокаторов ассоциировалось со снижением смертности у пациентов с ХОЗЛ, перенесших ОИМ или крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство. Так, в исследовании Cooperative Cardiovascular Project β -адреноблокаторы позволили снизить смертность у пациентов с ХОЗЛ, перенесших ИМ, на 40%. В метаанализе, включавшем данные рандомизированных плацебо контролируемых слепых исследований, изучено влияние кардиоселективных β -блокаторов на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), клинический статус и необходимость применения ингаляционных β_2 -агонистов. Анализу было подвергнуто 19 исследований с однократным приемом β -блокаторов и 10 исследований, когда указанная группа лекарственных средств применялась длительно. Установлено, что у больных с легкой и средней степенью тяжести обструкции ОФВ₁ существенно не изменялся как при однократном приеме β -блокаторов (изменение ОФВ₁ составило -5,28%; ДИ от -10,03 до -0,54%), так и при длительном лечении (изменение ОФВ₁ +1,07%; ДИ от -3,3 до +5,44%). Результаты метаанализа позволили заключить, что кардиоселективные β -блокаторы не приводят к заметному ухудшению вентилиционной функции при бронхообструктивном синдроме.

В другом метаанализе, включавшем 11 исследований с однократным приемом β -блокаторов и 8 исследований по длительному применению β -блокаторов в подобных когортах пациентов (Солпитер и соавт., 2003), на фоне приема кардиоселективных β -блокаторов также не отмечено существенных изменений ОФВ₁ или респираторных симптомов по сравнению с плацебо. Значимых изменений указанных показателей не наблюдалось и в подгруппах пациентов с тяжелой ХОЗЛ и обратимой обструкцией дыхательных путей. β -Адреноблокаторы за счет своего основного действия могут снижать повышенную адренергическую активность, отмечающуюся при ХОЗЛ. Таким образом, β -адреноблокаторы — класс лекарственных средств, применение которых у больных ХОЗЛ с сердечно-сосудистой патологией патогенетически оправдано.

В исследовании Н.Ю. Григорьевой проведено сравнение клинической эффективности и безопасности β_1 -адреноблокатора биспролола (Конкора) и антагониста кальция верапамила у 60 больных со стабильной стенокардией в сочетании с ХОЗЛ легкого

и среднетяжелого течения. Целевая доза биспролола (Конкора) (обеспечение 24-часовой защиты от ишемии при ЧСС 58-62 уд/мин при офисном измерении) подбиралась методом титрования и составила 10 мг/сут (средняя суточная доза — $8,3 \pm 2,1$ мг). Лечение проводилось на фоне приема антиагрегантов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков, а также назначенного ранее по уровню ОФВ₁ М-холинэргика ипратропия, доза которого в течение 2-летнего периода наблюдения за больными, включая обострение ХОЗЛ, не изменялась. Через 4 нед лечения достигнуты сопоставимые антиангинальный и антиишемический эффекты, наблюдалось достоверное снижение АД и ЧСС по сравнению с исходными цифрами, однако между группами отмечалось достоверное различие относительно ЧСС в пользу биспролола (Конкора) ($p = 0,023$). В группе биспролола (Конкора) ЧСС при обострении ХОЗЛ практически не изменялась по сравнению с данными в период ремиссии ($60,7 \pm 3,2$ уд/мин). В группе сравнения при обострении ХОЗЛ зарегистрирован достоверный прирост ЧСС с $70,1 \pm 7,3$ до $76,3 \pm 5,1$ уд/мин. Показатели функции внешнего дыхания достоверно не изменялись. Предполагается, что хорошая переносимость биспролола (Конкора) со стороны дыхательной системы объясняется высокой кардиоселективностью (индекс кардиоселективности — 1:75). Через 2 года лечения биспрололом (Конкором) произошло значимое увеличение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) ($p = 0,009$) и снижение среднего давления в легочной артерии (СрДЛА) ($p = 0,021$). При лечении верапамилом наблюдалось увеличение ЭЗВД и уменьшение СрДЛА в первые 4 нед лечения, однако влияние препарата на сосудистую стенку было краткосрочным, и через 2 года лечения достоверной динамики ЭЗВД ($p = 0,071$) и СрДЛА ($p = 0,181$) по сравнению с исходным значением не выявлено. Показатели функции внешнего дыхания несколько ухудшились, однако достоверной разницы в ОФВ₁ между обеими группами не отмечено ($p = 0,154$).

Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ биспролол (Конкор) и верапамил оказывали сопоставимые антиангинальный и антиишемический эффекты без отрицательного влияния на бронхальную проходимость. Однако только при длительном назначении биспролола (Конкора) реализуются долгосрочные сердечно-сосудистые эффекты, такие как улучшение функции эндотелия и снижение давления в малом кругу кровообращения, что свидетельствует о его более высокой клинической эффективности по сравнению с верапамилом.

Биспролол (Конкор) как наиболее кардиоселективный β -блокатор не изменяет сопротивления дыхательных путей даже у пациентов с сопутствующей бронхиальной астмой. Так, S. Chatterjee и соавт. наблюдали больных бронхиальной астмой: изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 и 20 мг биспролола (Конкора) достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо.

В соответствии с международными и отечественными рекомендациями, β -адреноблокаторы относятся к препаратам первого ряда для лечения пациентов со стабильной стенокардией при отсутствии противопоказаний. Критерием эффективности β -адреноблокаторов, включая правильный выбор дозы препарата, является снижение ЧСС в состоянии покоя до 55-60 уд/мин. В клинических исследованиях доказано, что высокоселективный β -адреноблокатор биспролол (Конкор) при однократном приеме в сутки оказывает выраженные антиангинальный и антиишемический эффекты, устраняя или уменьшая клинические проявления ИБС на протяжении 24 ч. Благодаря метаболической нейтральности (отсутствию атерогенного и диабетогенного эффектов), достоверной гипотензивной и дезагрегантной активности биспролол (Конкор) может быть препаратом выбора в программе лечения пациентов со стабильной стенокардией напряжения и при ассоциированных состояниях с СД 2 типа и ХОЗЛ.

Список литературы находится в редакции.