

А.Н. Бриттов, ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, г. Москва

Кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол в лечении кардиологических больных

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 СНС на функционирование сердца и сосудов начало изучаться особенно интенсивно, известный кардиолог В. Рааб писал: «Симпатическая нервная система и ее нейгормоны, являющиеся агентами, вызывающими расхождение кислорода и понижение работы сердца, с одной стороны, и парасимпатическая холинергическая система, способствующая сохранению кислорода и повышению эффективности работы сердца, с другой, 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».

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 счет повышенной его реабсорбции в почечных канальцах. Это — повышение функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, 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, то есть снижение продукции эндотелийзависимых сосудорасширяющих факторов (в первую очередь оксида азота, NO) и одновременное повышение эндотелийзависимых сосудосуживающих факторов (прежде всего эндотелина-1). Наконец, это — возможно, врожденная, но, безусловно, провоцируемая переизбытком и ожирением резистентность тканей к инсулину и, как следствие, гиперинсулинемия, которая по принципу замкнутого круга усугубляет ожирение и может инициировать как артериальную гипертензию (АГ), так и инсулиннезависимый сахарный диабет. По-существу, эти же механизмы инициируют и в дальнейшем усугубляют хроническую сердечную недостаточность (ХСН).

Терапия или вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний должна начинаться с модификации образа жизни пациента.

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 эссенциальной АГ, и для предупреждения ишемической (коронарной) болезни сердца и мозга.

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

- Применение относительно низких доз 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.

- Применение препаратов длительного действия, обеспечивающих эффективное воздействие при однократном ежедневном приеме, что улучшает приверженность больного к лечению.

- Использование эффективной 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.

- Проведение полной замены одного класса препарата на другой при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения его дозировки или добавления другого лекарства.

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

Вопрос о том, когда начинать медикаментозное лечение, является проблемой не только медицинской, но и экономической. Применительно к АГ, если согласиться с рекомендациями о лечении всех больных, чье АД остается на уровне, равном или выше 140/90 мм рт. ст., то в случае безуспешной попытки корригировать его немедикаментозными подходами придется предписать постоянный прием 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 гипертензии.

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 гипертензии I 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 гипертензия I 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:

- диуретики;
- блокаторы бета-адренергических рецепторов (β-блокаторы — ББ);
- блокаторы медленных кальциевых каналов;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- блокаторы рецепторов к ангиотензину II;
- препараты центрального механизма действия (агонисты имидазолиновых рецепторов);
- периферические вазодилататоры;
- 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 ББ.

Показанием к применению ББ являются основные «кардиологические» синдромы:

- артериальная гипертензия;
- коронарная недостаточность;
- многие нарушения сердечного ритма, особенно желудочковые;
- сердечная недостаточность.

Их применение необходимо для больных с гипертрофией левого желудочка сердца, с симптомами КБС, в первую очередь стенокардии, у лиц, перенесших инфаркт миокарда, при нарушениях сердечного ритма. 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 β₂-адренорецепторов ингибируют позитивные влияния катехоламинов в отношении инотропизма и хронотропизма сердца. Антагонисты β₁-адренорецепторов способствуют релаксации гладко-мышечного слоя сосудистой стенки. Селективность ББ зависит

от их способности блокировать или только β₁-рецепторы (кардиоселективные), или β₁- и β₂-рецепторы, при этом выраженность селективности у различных препаратов значительно варьирует. Так, если принять способность блокировать β₁-рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для атенолола — 9, бисопролола — 12. По другим данным, бисопролол имеет 14-кратную β₁-селективность, а, скажем, тимолол — 26-кратную β₂-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. Поэтому при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться.

Кардиоселективность не столько обес- печивает терапевтический эффект, сколько может уменьшать выраженность не- желательных и побочных эффектов.

Повышение тонуса симпатической нервной системы у больных метаболическим синдромом и сахарным диабетом как будто делает оправданным применение ББ при данной патологии. Однако длительное время применять ББ, особенно короткодействующие (пропранолол) и не обладающие кардиоселективностью (избирательным действием в отношении β₁-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 β₁-блокаторов эта проблема стала находить решение. В исследовании UKPDS было убедительно показано, что селективный β₁-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 АД на риск развития осложненного сахарного диабета. Под наблюдением находилось 1148 больных сахарным диабетом, проходивших лечение в 20 специализированных клиниках Великобритании. Средний возраст больных составлял 56 лет, средний уровень АД на момент включения в исследование — 160/94 мм рт. ст., 55% пациентов были мужчинами.

После рандомизации группу интенсивного контроля АД (желательный уровень менее 150/85 мм рт. ст.) составили 758 больных; 358 из них в качестве основного антигипертензивного препарата получали β-адреноблокатор атенолол по 50-100 мг/сут или 400 больных — ингибитор АПФ каптоприл по 25-50 мг 2 раза в сутки. Группу традиционной антигипертензивной терапии (желательный уровень АД менее 180/105 мм рт. ст.) составили 390 больных, которые не получали ингибиторов АПФ или β-адреноблокаторов.

Больным, у которых на фоне интенсивной терапии β-адреноблокатором или ингибитором АПФ не удавалось добиться желательного уровня АД, назначали антигипертензивные препараты других классов в комбинации. Препараты, не относящиеся к классам β-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ, составляли

Продолжение на стр. 86.

А.Н. Бриттов, ГНИЦ профилактической медицины Росмедтехнологий, г. Москва

Кардиоселективный бета-адреноблокатор бисопролол в лечении кардиологических больных

Продолжение. Начало на стр. 85.

основу медикаментозной терапии больных из группы обычного контроля АД. При необходимости больным этой группы последовательно назначали фуросемид, 20 мг/сут (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 АД 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 II 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 АД, необходимо тщательно контролировать не только уровень глюкозы в плазме крови, но и АД. Оба препарата оказались безопасными, в том числе в плане влияния на обмен глюкозы и липидов.

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), Metoprolol in Acute Myocardial Infarction (MIAMI) и Goteborg Metoprolol Trial). 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% 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 сахарным диабетом 2 типа изучена, в частности, Н.У. Янка и соавт. После двух недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо, при этом достоверные различия в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не получены. Таким образом, на фоне лечения бисопрололом у больных с сахарным диабетом не наблюдается гипогликемия и не требуется коррекция дозы пероральных антидиабетических средств.

В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении ХСН, возникающей в ответ на дисфункцию левого желудочка сердца. Было показано, что ББ противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, то есть его перегрузки, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. Повышенный уровень фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α) коррелирует с плохим прогнозом ХСН. Катехоламины ингибируют продукцию TNF-α, а ББ — бисопролол отключает этот эффект. Другим механизмом действия бисопролола является увеличение под его влиянием плазменного уровня натрийуретических пептидов, этот эффект отмечался у больных как 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).

В исследовании CIBIS-II 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/сут, n=434), средняя доза (5 или 7,5 мг/сут, n=328) и большая доза (10 мг/сут, 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», то есть очень резким увеличением смертности в группе, которая до этого лечилась бисопрололом (отношение шансов (ОШ)=2,13, 95% доверительный интервал (ДИ)=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% ДИ=0,48-0,92, при средних дозах ОШ=0,33, 95% ДИ=0,21-0,51, при высоких дозах: ОШ=0,59, 95% ДИ=0,40-0,89).

По данным Р. de Groot и соавт., применявшим бисопролол в средней суточной дозе 8,8±2,4 мг/сут, препарат оказывался эффективным у больных ХСН. Причем авторы отмечали положительную динамику таких показателей, как насыщение крови кислородом, фракция выброса крови левым желудочком. Снизились сывороточные концентрации норадреналина и натрийуретического гормона, а также диастолический и систолический объемы левого желудочка сердца.

В.В. Иваненко и соавт. 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 ББ) и метопролола (жирорастворимый ББ) является его сбалансированный клиренс. Бисопролол выводится из крови двумя равно эффективными путями: 50% превращается в неактивные метаболиты, а 50% выводится почками в неизменном виде. Таким образом, у больных с легкими 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, осложненным нефропатией.

Другим важным отличием бисопролола от ряда других ББ 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 особенное значение для больных, вынужденных принимать большое количество различных препаратов в течение дня. По данным И.Е. Чазовой и В.Б. Мычки, монотерапия бисопрололом приводила 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 относилось к категории non-dipper, то после монотерапии бисопрололом суточный индекс стал соответствовать категории dipper. 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. Также было показано, что бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия, в том числе со статинами, в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Особое значение имеет терапия ББ больных, перенесших инфаркт миокарда, в том числе с появлением зубца Q и подъемом 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, это всегда 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 ингаляций бронхолитиков или стероидов, 2-3 степень А-V блокады). Впрочем, ссылки на многоцентровые исследования показывают значимую эффективность включения в терапевтическую схему ведения таких больных ББ. Похожая ситуация с применением ББ у больных с нестабильной стенокардией или с инфарктом миокарда без подъема ST (UA/NSTEMI). 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 ХСН 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 ББ, в том числе и бисопролола, встречаются трудности. По данным голландских исследователей, лечивших 87 пожилых больных СН (средний возраст 70 лет, фракция выброса в среднем 28%), через два месяца лечения бисопрололом только 33% больных получали целевую дозу препарата (3,1±2,6 мг) и 41% — при выписке. При лечении α-β-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. Исследование носило характер слепого, конечными точками (к. т.) были все случаи смерти больных или госпитализация по поводу усугубления СН. Авторы подчеркивают, что согласно 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 предлагают начинать терапию СН с ингибиторов АПФ, вслед за чем предлагается добавление ББ (предпочтение кардиоселективным, в том числе бисопрололу или комбинированному β₁- β₂- и α-блокатору карведилолу).

Канадские исследователи проанализировали риск побочных эффектов в рандомизированных исследованиях, в которых применялись ББ или плацебо при лечении сердечной недостаточности, по базе данных MEDLINE за период 1966-2002 годы. Было показано, что лечение повышало абсолютный риск гипотонии (11 д; 95% доверительный интервал ДИ=0-22), головокружений (57 д; 95% ДИ=11-104), брадикардии (38 д; 95% ДИ, 21-54). При этом отсутствовало статистически значимое увеличение риска общего утомления в связи с лечением (3 д; 95% ДИ 2-9).

Но главное, что отметили авторы метаанализа — это снижение случаев прекращения лечения (14 д; 95% ДИ 2-29), так же как и вынужденных госпитализаций из-за усугубления симптомов СН (40 д; 95% ДИ 22-58), ухудшения общего состояния больных (52 д; 95% ДИ 10-94) и, наконец, общей смертности больных (34 д; 95% ДИ 20-49).

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

При использовании ББ следует придерживаться следующих правил. Необходимо учитывать противопоказания: бронхиальную астму, выраженную брадикардию, А-V блокаду 2 и 3 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.

Список литературы находится в редакции.

Статья напечатана в сокращении. «Трудный пациент», № 2-3, 2008 г.