

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БИСОПРОЛОЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ СЕРДЕЧНО-ЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Г.Н.Гороховская, М.М. Петина*

Московский государственный медико-стоматологический университет.
127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Эффективность бисопролола у больных артериальной гипертензией с сопутствующей сердечно-легочной патологией

Г.Н.Гороховская, М.М. Петина*

Московский государственный медико-стоматологический университет. 127473, Москва, Делегатская ул., 20/1

Рассматривается применение бета-адреноблокаторов в современной кардиологической практике, особенно их преимущества в лечении больных артериальной гипертензией, ассоциированной с ишемической болезнью сердца. Более детально обсуждаются особенности применения бисопролола, обусловленные его фармакокинетикой и фармакодинамикой. Представлены его преимущества у больных хронической сердечной недостаточностью и хронической обструктивной болезнью легких. Все данные подтверждаются результатами известных рандомизированных клинических исследований.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, бета-блокаторы, бисопролол.

РФК 2009;4:58-64

Bisoprolol efficacy in patients with arterial hypertension associated with cardiopulmonary diseases

G.N. Gorokhovskaya, M.M. Petina*

Moscow State University of Medicine and Dentistry. Delegatskaya ul. 20/1, Moscow, 127473 Russia

Beta-blockers application in modern cardiologic practice is reviewed with focus on beta-blocker advantages in treatment of patients with arterial hypertension associated with ischemic heart disease. Bisoprolol usage specifics caused by its pharmacokinetics and a pharmacodynamics are specially considered. Bisoprolol advantages in patients with chronic heart failure and a chronic obstructive pulmonary disease are presented. All data are supported by results of randomized clinical trials.

Key words: arterial hypertension, ischemic heart disease, beta-blockers, bisoprolol.

Rational Pharmacother. Card. 2009;4:58-64

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): mariapetina@mail.ru

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах мира. Это обусловлено большой распространенностью и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений при АГ. Многочисленные международные исследования доказали связь между уровнем артериального давления (АД) и высоким риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), инфаркта миокарда, мозговых инсультов, хронической сердечной недостаточности (ХСН), сердечно-сосудистой и общей смертности.

Ежегодно из-за болезней системы кровообращения в России умирает около 1,3 миллионов человек, что составляет 56% всех случаев смертности. А по оценкам ВОЗ, в преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России АГ занимает первое место, что послужило ключевым аргументом для отнесения ее к социально-значимым заболеваниям [1].

Наиболее частой ассоциацией сердечно-сосудистых заболеваний является сочетание АГ и ишемической болезни сердца (ИБС). При сочетании АГ и ИБС риск преждевременной смерти и осложнений не просто суммируется, а возрастает многократно, что позволяет обозначить это сочетание как «смертельный дуэт» [2]. В связи с этим вопросы коррекции АД, эффективного ведения пациентов с АГ, особенно при ее ассоциации с ИБС, можно с полным правом отнести к приоритетным задачам врачей как первичного звена здравоохранения,

так и стационаров [3-4].

Очевидно, что в «дуэте» АГ и ИБС чрезвычайно актуальным становится использование эффективной медикаментозной терапии, которая может предупредить развитие осложнений.

Бета-адреноблокаторы в кардиологической практике

При ассоциации АГ и ИБС европейские и российские эксперты к препаратам 1-й линии относят бета-адреноблокаторы (БАБ) [5-6]. Эта группа препаратов в течение многих лет с успехом применяется в клинической практике. Бета-адреноблокаторы используют для лечения АГ, стабильной и нестабильной стенокардии, нарушений сердечного ритма, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [6-9].

Эти препараты обладают выраженным антиангинальным действием и улучшают прогноз жизни. В многочисленных исследованиях показано, что БАБ существенно снижают вероятность повторного инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти и увеличивают продолжительность жизни у пациентов, перенесших ИМ. Бета-адреноблокаторы значительно улучшают прогноз жизни и в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью. В ряде контролируемых клинических исследований установлена высокая профилактическая эффективность БАБ после инфаркта миокарда [10]. По сводным данным 25 выборочных клинических исследований, при длительном

применении БАБ у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда, общая смертность снижается на 22%, частота внезапной смерти — на 32%, частота нефатального повторного инфаркта миокарда — на 27%. Причем при назначении БАБ в первые сутки после инфаркта миокарда достигается наибольший кардиопротективный эффект [11].

Как известно, основной механизм действия БАБ заключается в блокаде бета-адренорецепторов, что препятствует действию на них циркулирующих в крови катехоламинов. Антигипертензивное действие препаратов обусловлено уменьшением сердечного выброса, снижением активности ренина, центральными эффектами (со стороны ЦНС), блокадой пресинаптических бета-адренергических рецепторов, что ведет к снижению выброса норадреналина. Помимо этого, они снижают венозный тонус, уменьшают объем циркулирующей крови, изменяют чувствительность барорецепторов, ослабляют прессорное действие катехоламинов при физической нагрузке и действии стресса [12].

Антиишемическое действие БАБ связано с уменьшением потребности миокарда в кислороде путем снижения частоты, силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и систолического АД, удлинением диастолы и увеличением миокардиальной перфузии [13-14]. У больных хронической сердечной недостаточностью и постинфарктным ремоделированием миокарда БАБ уменьшают размеры желудочков и увеличивают фракцию выброса, поскольку снижают частоту сердечных сокращений. Они также улучшают миокардиальную энергетику путем ингибирования продукции катехоламинов, высвобождения свободных жирных кислот из жировой ткани, регуляции функции бета-адренергических рецепторов и снижения миокардиального оксидативного стресса [15-16]. Антиаритмический эффект БАБ — результат основных кардиоэлектрофизиологических эффектов. Среди последних — снижение частоты сердечных сокращений, снижение спонтанного запуска эктопических водителей ритма, замедление проводимости и возрастание рефрактерного периода AV-узла, снижение симпатической активности и миокардиальной ишемии, улучшение барорефлекторной функции и профилактика катехоламин-индуцируемой гипокалиемии [17]. К другим механизмам БАБ относят ингибицию апоптоза, ингибицию агрегации тромбоцитов, снижение механического напряжения на атеросклеротических бляшках, регуляторное действие на миокардиальную генную экспрессию, собственную антиоксидативную активность и ингибицию пролиферации гладкомышечных сосудистых клеток [18].

Именно все перечисленные выше свойства БАБ позволяют:

- достичь целевого уровня АД;
- снизить ЧСС до оптимального;
- снизить риск развития инфаркта миокарда;
- снизить риск развития внезапной кардиологической смерти;
- снизить риск развития инсульта;
- снизить риск развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности.

Таким образом, БАБ являются оптимальным средством для лечения сочетанных форм АГ и ИБС.

В настоящее время существует более десятка доступных для клинициста БАБ. Последние различаются между собой по степени селективности в отношении β_1 -адренорецепторов (рецепторы, расположенные в сердце), наличию или отсутствию внутренней симпатомиметической активности, наличию дополнительных свойств (способности вызывать вазодилатацию), продолжительности действия [19]. Кардиоселективность — одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик, обуславливающих низкую частоту побочных эффектов данного класса препаратов. Бета-адреноблокаторы отличаются также и по другим характеристикам: биодоступности, липофильности, периоду полувыведения и путям выведения. Такая характеристика, как липофильность, имеет существенное значение при лечении больных АГ, поскольку только липофильные препараты способны проникать через клеточные мембраны и оказывать помимо гипотензивного еще и органопротективный эффект. Значение такой фармакокинетической характеристики, как период полувыведения, трудно переоценить, так как именно он определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомендациям, для лечения АГ рекомендованы только пролонгированные препараты. Перспективы БАБ в кардиологии связаны с применением кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов и стоящего особняком карведилола (неселективного β, α адреноблокатора). Это связано с тем, что они практически не влияют на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, а также оказывают менее выраженное влияние на липидный и углеводный обмен. Их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях. Такие данные были получены при использовании метопролола замедленного высвобождения, бисопролола, карведилола, небиволола [7].

Бисопролол в современной кардиологии

В современной литературе достаточно много внимания уделяется высокоселективному БАБ бисопрололу, который весьма положительно зарекомендовал себя при лечении АГ, а также ишемической болезни сердца.

Бисопролол удачно сочетает достоинства жирно- и

водорастворимых бета-адреноблокаторов: высокую эффективность, длительный период полувыведения и небольшое число побочных эффектов. Этот препарат имеет 2 пути элиминации: почечную экскрецию и печеночный метаболизм, что обеспечивает большую безопасность применения у больных с сопутствующим поражением печени и почек, пожилых пациентов, а также низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами [20]. Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [21,22]. Весьма существенно то обстоятельство, что при лечении ишемической болезни сердца с помощью БАБ частоту сердечных сокращений (ЧСС) следует снижать до 60/мин и даже меньше (при хорошей переносимости). Однако в реальной клинической практике этого не происходит, поскольку врачи рассматривают снижение ЧСС до 60 в минуту как побочное и нежелательное явление препарата. В результате пациенты получают «субоптимальную» терапию, которая уменьшает приступы стенокардии, но не приводит к полному избавлению от них, поэтому такая терапия не может быть признана удовлетворительной.

Способность бисопролола улучшать прогноз жизни больных ИБС, предупреждать развитие ИМ, снижать риск развития инсульта и сердечной недостаточности у больных артериальной гипертонией доказана в ряде крупных клинических исследований. Так, рандомизированное контролируемое исследование TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) было посвящено сравнению эффективности бисопролола с нифедипином замедленного высвобождения [23]. В этом исследовании принимали участие 30 центров из 7 европейских стран. В него были включены 330 пациентов со стабильной стенокардией (положительная велоэргометрическая проба более двух ишемических эпизодов, в том числе и безболевых, по данным 48-часового мониторирования ЭКГ). На первом этапе исследования (продолжительность 4 недели) 161 пациент получал бисопролол 10 мг 1 раз в день, а 169 – нифедипин ретард (медленного высвобождения) 20 мг 2 раза в день [23]. По истечении 4 недель исследования оказалось, что количество ишемических эпизодов за 48 ч мониторирования у получавших бисопролол сократилось в среднем с 8,1 до 3,2, а у получавших нифедипин – лишь с 8,3 до 5,9. Столь же значительными оказались различия в продолжительности ишемии: на фоне приема бисопролола продолжительность депрессии сегмента ST сократилась с 99,3 до 31,9 мин, а на фоне нифедипина – со 101,0 мин только до 72,6 мин. Удвоение дозы препаратов в последующие 4 недели существенно не повлияло на результаты

лечения (дополнительный положительный эффект был незначительным). Преимущество бисопролола перед нифедипином продемонстрировано также при дальнейшем наблюдении за пациентами, включенными в исследование, в течение года. Частота осложнений (к ним относили смерть, ИМ, госпитализацию по поводу нестабильной стенокардии, необходимость в аортокоронарном шунтировании или ангиопластике) в группе бисопролола составила 22,1%, а в группе нифедипина – 33,1%. В исследовании TIBBS продемонстрировано, что прогноз заболевания был существенно лучше в том случае, если на фоне лечения устранялись эпизоды ишемии миокарда [24].

В России также проводились многоцентровые исследования, в которых оценивалась эффективность бисопролола при ИБС. В одном из них в 1991–1992 гг. (участие принимали два российских и один украинский центр) сравнивалось антиишемическое и антиангинальное действие двух кардиоселективных БАБ – бисопролола и метопролола: 105 пациентов со стабильной стенокардией напряжения после 2-х недель использования плацебо в течение 8 недель получали бисопролол (53 больных) от 5 до 10 мг 1 раз в сутки или метопролол (52 больных) от 50 до 100 мг в сутки (двукратный прием) [25]. Исследование продемонстрировало высокую эффективность обоих препаратов с некоторым (статистически недостоверным) преимуществом бисопролола. Однако побочные эффекты при использовании метопролола выявлялись в 1,5 раза чаще [25].

Проведено несколько сравнительных исследований эффектов бисопролола у больных АГ. По своей антигипертензивной активности бисопролол не только не уступает другим бета-блокаторам, но по ряду показателей превосходит их. Так, результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMED показали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на частоту сердечных сокращений и уровень систолического АД при физической нагрузке [26]. Таким образом, бисопролол предпочтительнее метопролола в лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. Кроме того, остаточный эффект бисопролола через 24 часа по отношению к 3-часовому его уровню (86-93%) был выше, чем у метопролола (53-66%). На основании этого был сделан вывод, что однократный прием бисопролола (10 мг) гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным уменьшением в течение суток и сохранением суточного ритма АД. Также после приема бисопролола надежно снижалась ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода [26].

В настоящее время в мире большое внимание уде-

ляется борьбе с курением, лечению артериальной гипертонии у курильщиков. По данным исследования BIMS, бисопролол и атенолол в лечении АГ у курильщиков оказались эффективными в 80% и 52% случаев, соответственно [27].

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер: установлено, что при назначении препарата 5, 10 и 20 мг/сутки систолическое АД снижалось, соответственно, на 10,14% и 20%. Число пациентов с диастолическим АД < 90 мм рт.ст. увеличивалось по мере возрастания дозы бисопролола [28]. Важно отметить, что бисопролол по своему антигипертензивному действию и по способности вызывать регресс гипертрофии левого желудочка не уступает некоторым ингибиторам АПФ (ИАПФ). Так, сравнительное рандомизированное исследование, продолжавшееся 6 месяцев, показало, что бисопролол в дозе 10-20 мг/сутки вызывает достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с влиянием эналаприла в дозе 20-40 мг/сутки [29].

Прогрессирующий патологический процесс при сердечно-сосудистых заболеваниях завершается развитием сердечной недостаточности. Предотвращению развития сердечной недостаточности и улучшению функции сердца способствуют контроль АД, изменение образа жизни и медикаментозная терапия. Рациональным обоснованием к применению БАБ в лечении ХСН является блокада симпатико-адреналовой системы, которая находится в состоянии хронической гиперактивации у больных с декомпенсацией и определяет высокую смертность этих пациентов. Причем применение БАБ наиболее целесообразно и эффективно у пациентов с клинически выраженной тяжелой ХСН II-IV функционального класса в связи с тем, что активность симпатико-адреналовой системы нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН. Механизм благоприятного влияния БАБ на клиническое течение ХСН связан с уменьшением дисфункции и смерти кардиомиоцитов путем некроза и апоптоза, уменьшением числа гипербинующих кардиомиоцитов, улучшением показателей гемодинамики за счет увеличения зон сокращающегося миокарда, повышением плотности и аффинности β -адренорецепторов, которая резко снижена у больных ХСН.

Эффективность бисопролола у пациентов с ХСН подтверждена рядом клинических исследований. В рандомизированное исследование CIBIS был включен 641 пациент с ХСН III-IV ФК по NYHA с фракцией сердечного выброса менее 40% [30]. Бисопролол добавлялся к традиционной терапии вазодилататорами и диуретиками. Начальная доза препарата (1,25 мг) в течение 2 месяцев максимально увеличивалась до

5 мг/сут. В дальнейшем больные наблюдались в течение 2 лет 1 раз в 3 месяца. На фоне терапии бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной декомпенсации, у 21% пациентов с ХСН снизился ФК класс по NYHA. Хотя бисопролол не оказывал статистически значимого влияния на общую смертность, среди больных с дилатационной кардиомиопатией летальность достоверно снизилась [30]. В рандомизированном двойном слепом контролируемом плацебо исследовании CIBIS II из 1327 больных (средний возраст 61 год), получавших бисопролол, 986 человек исходно имели ХСН III-IV ФК по NYHA и фракцию выброса левого желудочка менее 35% [31]. При этом более половины из них (564 пациента) смогли принимать 10 мг/сут бисопролола, у 152 пациентов была достигнута доза 7,5 мг/сут и у 176 – 5 мг/сут. В этом исследовании постепенное повышение дозы бисопролола с 1,25 мг до 10 мг/сут производилось в течение 6 месяцев. Лечение проводилось на фоне терапии ХСН диуретиками, ИАПФ и другими вазодилататорами. Средний срок наблюдения составил 1,3 года. Прекратить лечение бисопрололом пришлось у 194 пациентов. У пациентов старших возрастных групп, больных с сопутствующим сахарным диабетом, хронической почечной недостаточностью, получавших лечение по поводу сопутствующих заболеваний, были получены те же результаты, что и в целом в исследовании. Так, у пациентов моложе 71 года лечение бисопрололом приводило к уменьшению общей смертности до 11% по сравнению с 16% в группе плацебо, а у больных старше 71 года – с 23% до 16%, соответственно. Относительный риск смерти на фоне лечения бисопрололом в этих возрастных группах не различался (0,69 и 0,68) [31]. Положительный эффект бисопролола не зависел от выраженности сердечной недостаточности и ее этиологии. В этом исследовании была доказана способность бисопролола снижать риск внезапной смерти у больных с умеренной и тяжелой ХСН.

В рандомизированном исследовании CIBIS III убедительно показана равноценность использования при ХСН в начале лечения как бисопролола, так и ИАПФ (эналаприл) [32]. Однако в группе пациентов, получавших первичную монотерапию бисопрололом, зафиксирована на 30% более низкая смертность в течение 18 мес, чем в группе больных, получавших первичную монотерапию ИАПФ эналаприлом ($p=0,44$) [32].

В исследовании BISEX (Bisoprolol Experience) у больных ХСН II-III ФК бисопролол в дозах от 1,25 до 10 мг/сут в амбулаторных условиях добавляли к терапии ИАПФ и диуретиками [33]. Это способствовало улучшению клинического состояния больных, снижению ФК сердечной недостаточности (с 2,4 до 1,8)

через 24 недели после начала терапии бисопрололом.

Продemonстрировано также благоприятное влияние бисопролола на так называемый спящий (hibernating) миокард у больных с ХСН ишемической этиологии, даже без одновременного использования при лечении ИАПФ [34].

Уникальные фармакокинетические свойства бисопролола позволяют применять его в лечении широкого круга больных с патологией сердечно-сосудистой системы и сопутствующими заболеваниями. Высокая кардиоселективность бисопролола (более чем втрое превосходящая селективность метопролола сукцината) обеспечивает безопасность применения препарата даже у пациентов с хроническими обструктивными болезнями легких (ХОБЛ).

Так, бисопролол положительно зарекомендовал себя при лечении больных сердечно-сосудистой патологией в сочетании с бронхиальной астмой. Исследование показало, что назначение бисопролола в дозе 10 мг/сутки не сопровождалось увеличением сопротивления дыхательных путей (в отличие от атенолола в дозе 100 мг/сутки) [35]. В исследовании ССР (Cooperative Cardiovascular Project) показано, что риск смерти у больных ХОБЛ, перенесших инфаркт миокарда, в течение двух лет без лечения БАБ составляет 27,8%, а на фоне терапии этими препаратами — 16,8%. Таким образом, назначение БАБ приводит к снижению риска смерти на 40% [36]. Очевидно, чем выше кардиоселективность БАБ, тем безопаснее его применение у пациентов с ХОБЛ, но даже при назначении высокоселективного препарата необходим тщательный контроль не только клинического состояния пациента, но и параметров внешнего дыхания (при условии адекватной терапии бронхо-легочного заболевания).

Известны результаты сравнительного исследования атенолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с изолированной систолической АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [37]. На три группы были рандомизированы 43 пациента (30 человек с сахарным диабетом, 32 — с ХОБЛ). Пациенты первой группы получали атенолол 25 мг дважды в день, второй — метопролола тартрат 25–50 мг дважды в день, третьей — бисопролол 5–10 мг один раз в день. Исследование проводилось в начале терапии и через 8 недель. АД измерялось в ходе суточного амбулаторного мониторинга, качество жизни оценивалось по шкале DISS Disability. Кроме того, определялось содержание глюкозы крови и оценивались параметры внешнего дыхания. Было установлено, что у всех пациентов на фоне терапии происходило достоверное снижение АД и ЧСС. Через 2 часа после приема дозы атенолола и метопролола тартрата выявлялось достоверное уменьшение концентрации глюкозы крови и пиковой скорости

выдоха. В группе бисопролола данные параметры оставались неизменными. При изучении качества жизни было выявлено, что атенолол ухудшал показатели по подшкалам "работа" и "социальная жизнь", метопролол — по подшкале "работа", тогда как бисопролол улучшал оба этих параметра [37]. Таким образом, бисопролол показал себя наиболее безопасным препаратом у данной категории пациентов.

В последние годы сложилось мнение о неблагоприятном влиянии БАБ на метаболические показатели, что нередко является основанием для отказа применения БАБ после инфаркта миокарда у пациентов с сахарным диабетом (СД). В то же время, по данным ряда исследований, применение БАБ у пациентов с СД более эффективно предупреждает развитие повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти, чем у больных без сопутствующих нарушений углеводного обмена [38]. При длительном применении БАБ после развития ИМ у лиц пожилого возраста был сделан аналогичный вывод [39]. Как известно, у пациентов с СД АГ встречается в 2 раза чаще, чем в популяции в целом. Инсулинорезистентность и хроническая гиперинсулинемия стимулируют активность симпатической нервной системы, что приводит к повышению тонуса сосудов, увеличению ЧСС и уровня АД в покое, потере ночного снижения АД. Избыточная продукция норадреналина при СД и повышенная концентрация его в плазме стимулируют апоптоз и некроз кардиомиоцитов, предрасполагают к повреждению сосудов, способствуют снижению порога фибрилляции желудочков. Таким образом, эффективность применения БАБ у пациентов с АГ и сахарным диабетом обусловлена способностью препаратов воздействовать на эти патогенетические механизмы.

В широко известном исследовании UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) у пациентов, получавших БАБ, наблюдалась тенденция к уменьшению частоты всех осложнений сахарного диабета, смерти от СД, общей смертности, числа ИМ, инсультов, поражения периферических артерий, микроваскулярных осложнений [40]. У больных СД, перенесших инфаркт миокарда, назначение селективных БАБ приводит к снижению летальности на 40-45%, в то время как у больных ИМ без сопутствующего сахарного диабета — на 23% [41]. Клинические исследования подтвердили эффективность терапии бисопрололом и отсутствие негативного влияния на чувствительность тканей к инсулину и метаболизм глюкозы при длительной терапии больных АГ и СД. Так, при назначении бисопролола в дозе 5-10 мг/сутки в течение 24 недель не выявлено значимых отличий уровня глюкозы плазмы и гликозилированного гемоглобина, а также уровня инсулина плазмы после нагрузки глюкозой по сравнению с исходными показателями, в то время как уровни систо-

лического, диастолического и среднего АД снижались статистически достоверно [42]. В исследовании I. Heinemann и соавт. не отмечалось пролонгирования гликемических состояний на фоне лечения бисопрололом по сравнению с плацебо, что убедительно подтверждает безопасность применения бисопролола при СД [43]. Это особенно важно с учетом метаболического синдрома у больных АГ.

У пациентов с АГ и ИБС нарушение углеводного обмена часто сочетается с дислипидемией. Существует мнение об усугублении БАБ дислипидемии, что ограничивает назначение данного класса препаратов. Неселективные БАБ действительно повышают уровень липопротеидов очень низкой плотности и снижают концентрацию липопротеидов высокой плотности. Однако при использовании селективных БАБ эти изменения незначительны или отсутствуют вовсе. В ряде клинических исследований отмечено отсутствие достоверного влияния бисопролола на метаболизм липидов даже при длительном лечении [44,45].

Также следует отметить, что сочетание АГ и ИБС чаще наблюдается в старших возрастных группах. При назначении лекарственной терапии в пожилом и старческом возрасте практический врач нередко сталкивается со значительными трудностями. При назначении лекарственных средств таким пациентам необходимо учитывать, что общие инволюционные процессы, свойственные старению, изменяют фармакокинетику и фармакодинамику, понижают пороги ответных

реакций. Таким пациентам дозы БАБ и кратность назначения всегда следует подбирать индивидуально, тщательно титруя дозу, ориентируясь на клинический эффект, ЧСС и уровень АД. У больных пожилого и старческого возраста можно подбирать дозу по уровню ЧСС, доводя ее до 55-60 ударов в минуту, при этом желательно, чтобы систолическое АД в начале лечения не снижалось более чем на 15-20% и было ниже 120-110 мм рт.ст. При соблюдении этих правил риск возникновения побочных эффектов бета-адреноблокаторов в данной группе пациентов невелик.

Заключение

Таким образом, бисопролол является препаратом выбора для лечения больных АГ в сочетании с ИБС. Будучи высококардиоселективным препаратом, бисопролол имеет длительный период полувыведения, высокую биодоступность и хорошую переносимость. В клинических исследованиях показана эффективность терапии бисопрололом в снижении показателей сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности при АГ, ишемической болезни сердца, у пациентов с сопутствующей патологией. В настоящее время на российском рынке имеется ряд зарегистрированных препаратов бисопролола, включая дженерик фармацевтической компании Гедеон Рихтер - Бидоп. Их можно рекомендовать к клиническому применению в тех случаях, когда показана терапия бета-блокаторами.

Литература

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 1 декабря 2004 г. № 715 «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».
2. Миргородская О.В., Волкова Э.Г., Левашов С.Ю., Карауловская Н.Н. Смертность населения Челябинской области от основных хронических неинфекционных заболеваний. Популяционное здоровье. 2004;1(1):13-5.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008;7(6):3-32.
4. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2007;28(12):1462-536.
5. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Секция артериальной гипертензии ВНОК. М., 2004.
6. López-Sendón J., Swedberg K., McMurray J. et al. Task Force On Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25(15):1341-62.
7. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Секция хронической ишемической болезни сердца ВНОК. М., 2008.
8. Рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Комитет ВНОК. М., 2001.
9. Steinmann E., Pfisterer M., Burkart F. Acute hemodynamic effects of bisoprolol, a new beta 1 selective adrenoceptor blocking agent, in patients with coronary artery disease. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8(5):1044-50.
10. Марцевич С.Ю., Толпыгина С.Н. Бета-адреноблокаторы. В: Беленков Ю.Н., Оганов Р.Г. Кардиология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. С.377-397.
11. Марцевич С.Ю., Коняхина И.П., Алимова Е.В. и др. Сравнение эффективности карведилола и атенолола у больных со стабильной стенокардией напряжения. Тер арх 2001;(1):41-3.

12. Frishman W.H., Lazar E.J., Gorodokin G. Pharmacokinetic optimization of therapy with beta-adrenergic-blocking agents. *Clin Pharmacokinet* 1991;20(4):311-8.
13. Волкова Э.Г., Левашов С.Ю., Габрин В.А. и др. Научно обоснованные подходы в предупреждении повторного инфаркта миокарда и инсульта. *Популяционное здоровье*. 2005;2(1):13-7.
14. Smith S.C., Blair S.N., Bonow R.O. et al. AHA/ACC Scientific Statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 2001;104(13):1577-9.
15. Tamargo J.L., Delpon E. Optimization of beta-blockers' pharmacology. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5:S10-8.
16. Dargie H.J. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357(9266):1385-90.
17. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24(1):13-5.
18. Cruickshank J.M., Prichard B.N.C. Beta-adrenoceptors. In: Cruickshank JM, Prichard BNC, editors. *Beta-blockers in clinical practice*. London: Churchill Livingstone; 1996. P.9-86.
19. Марцевич С.Ю. Дебюты ишемической болезни сердца: стратегия диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2002;(1):76-83.
20. Brode O.E. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:21-33.
21. Dutta A., Lanc R., Begg E., et al. Dose proportionality of bisoprolol enantiomers in humans after oral administration of the racemate. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:829-36.
22. Leopold G., Balanced pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986;8 Suppl 11:S16-S20.
23. von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(1):231-8.
24. Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigation Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study. *Eur Heart J* 1999;20(1):38-50.
25. Шубик Ю.В. Конкор в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Пособие для врачей*. М.: ПКИ Северо пресс, 2003.
26. 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 (BISOMED). *Eur Heart J* 1987;8 Suppl M:103-13.
27. Bühler FR., Berglund G., Anderson O.K., et al. Double-blind comparison of the cardioselective beta-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986;8 Suppl 11:S122-7.
28. Mengden T., Vetter W., The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:55-67.
29. Gosse P., Roudaut R., Herrero G., Dallochio M. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 Suppl 5:145-50.
30. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994;90(4):1765-73.
31. Simon T., Mary-Krause M., Funck-Brentano C. et al. Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroup analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* 2003;24(6):552-9.
32. Willenheimer R., Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. *Br J Cardiol* 2005;12:448-54.
33. Schuchert A., BISEX Investigation. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. *Eur J Heart Fail* 2005;7(4):604-11.
34. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л., Лопатин Ю.М. Влияние бета1-адреноблокатора бисопролола на восстановление функции гибернирующего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология* 2004;(7):57-61.
35. Батутина А.М., Остроумова О.Д. Выбор безопасного бета-блокатора у больных с сопутствующими хроническими обструктивными заболеваниями легких: преимущества бисопролола. *РМЖ* 2003;11(9):548-51.
36. Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality in high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339(8):489-97.
37. Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертонией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких. *Тер арх* 2003;75(8):43-7.
38. Kjekshus J., Gilpin E., Cali G. et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1990;11(1):43-50.
39. Forman D.E., Bernal J.L., Wei J.I. Management of acute myocardial infarction in the very elderly. *Am J Med* 1992;93(3):315-26.
40. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317(7160):703-13.
41. Chen J., Marciniak T.A., Radford M.J. et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(5):1388-94.
42. Owada A., Suda S., Hata T., Miyake S. 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.
43. Heinemann L., 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. *Eur J Clin Invest* 1995;25(8):595-600.
44. 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: S76-80.
45. Frithz G., Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;32(1):77-80.