

Фармакокинетика и фармакодинамика β -адреноблокатора бисопролола. От механизма действия к клиническим особенностям

О.Д. Остроумова*, Е.А. Смолярчук

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова. Москва, Россия

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a β -adrenoblocker bisoprolol: from mechanisms of action to clinical features

O.D. Ostroumova*, E.A. Smolyarchuk

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Moscow, Russia

Представлены механизмы действия β -адреноблокаторов (β -АБ). Обсуждены особенности фармакокинетики, фармакодинамики, лекарственного взаимодействия высокоселективного β -АБ бисопролола. Приведены данные об эффективности и безопасности его применения при артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, в т.ч. при наличии сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: β -адреноблокатор, бисопролол, артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

The authors discuss the action mechanisms of β -adrenoblockers (β -AB), as well as pharmacokinetics, pharmacodynamics, and drug interaction of a highly selective β -AB bisoprolol. The paper presents the data on bisoprolol effectiveness and safety in arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure, and their combination with other diseases.

Key words: β -adrenoblocker, bisoprolol, arterial hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure.

Механизмы действия и особенности фармакокинетики β -адреноблокаторов

Известно, что существуют β_1 и β_2 -адрено-рецепторы (АР), стимуляция которых приводит к совершенно различным физиологическим эффектам [1]. Стимуляция β_1 -АР приводит к учащению синусового ритма, улучшению внутрисердечной проводимости, повышению возбудимости миокарда, усилению сократимости миокарда (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропные эффекты). Стимуляция β_2 -АР приводит к расслаблению гладких мышц бронхов и сосудов (таблица 1). Способность блокировать влияние медиаторов на β -АР миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов (КМЦ) с уменьшением образования циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) определяют фармакодинамику β -адреноблокаторов (β -АБ).

Антиишемический эффект этой группы (гр.) препаратов обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на β_1 -АР и, как следствие, уменьшение частоты (ЧСС) и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие). Возможными механизмами действия β -АБ при ишемии миокарда являются улуч-

шение перфузии миокарда за счет уменьшения конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и, соответственно, увеличения градиента давления, обуславливающего коронарную перфузию во время диастолы, удлинение диастолы (отрицательное хронотропное действие) [1].

При развитии острой ишемии миокарда на фоне АГ значение приобретают антигипертензивные свойства этих препаратов.

Антиаритмическое действие β -АБ повышает порог возникновения фибрилляции желудочков (ФЖ) и позволяет в определенной степени (ст.) предотвращать фатальные аритмии в острой стадии инфаркта миокарда (ИМ). β -АБ выделены в отдельный (II) класс антиаритмических средств. Антиаритмическая активность β -АБ основана на их способности устранять адренергические влияния на сердце, при этом [1]:

- уменьшается ЧСС — отрицательное хронотропное действие;
- снижается автоматизм синусового узла, АВ-узла и системы Писа-Пуркинье, предсердий и желудочков — отрицательное батмотропное действие;
- сокращается продолжительность потенциала дейс-

©Коллектив авторов, 2011

e-mail: Ostroumova.olga@mail.ru

Тел.: (495) 303-02-54, 303-9307

[Остроумова О.Д. (*контактное лицо) — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Смолярчук Е.А. — профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней].

твия и рефрактерного периода в системе Гиса-Пуркинье — укорачивается интервал QT;

- ухудшается проводимость АВ-узла и увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода АВ-узла; удлиняется интервал PQ — отрицательное дромотропное действие.

В антиаритмическом эффекте β -АБ могут играть роль их угнетающее влияние на центральную нервную систему: уменьшение симпатической импульсации, идущей к сердцу, антиишемическое действие, улучшение метаболизма миокарда и мембраностабилизирующие свойства, которые, однако, проявляются при использовании очень больших — выше терапевтических — доз β -АБ [1].

Антигипертензивное действие β -АБ обусловлено [1]:

- уменьшением ЧСС и силы сердечных сокращений — отрицательное хроно- и инотропное действие, снижением сердечного выброса (СВ);
- снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и синокаротидного синуса;
- центральным угнетением симпатического тонуса;
- блокадой постсинаптических периферических β -АБ;
- конкурентным антагонизмом с катехоламинами за рецепторное связывание;
- повышением уровня простагландинов в крови.

Влияние на β_2 -АР определяет значительную часть побочных эффектов (ПЭ) и противопоказаний к применению, например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов [1]. Особенностью кардиоселективных β -АБ, в частности, бисопролола, атенолола, метопролола, по сравнению с неселективными, например, пропранололом, является большее сродство к β_1 -АР сердца, чем к β_2 -АР. Поэтому при использовании в небольших и средних дозах эти препараты оказывают менее выраженное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов [1]. Индекс ci/β_1 к ci/β_2 , характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 для атенолола и бетаксалол, 1:20 для метопролола, 1:75 для бисопролола (рисунок 1) [2].

Кардиоселективность — одна из основных клинически значимых фармакокинетических характеристик β -АБ, обуславливающих безопасность — низкую частоту ПЭ, данного класса препаратов. Чем выше степень кардиоселективности, тем меньше риск развития ПЭ: бронхоспазма, негативного влияния на углеводный и липидный обмены [1].

Таким образом, благодаря высокой кардиоселективности риск развития ПЭ, связанных со стимуляцией β_2 -АР, при применении бисопролола наименьший.

Препараты из группы β -АБ отличаются также и по другим характеристикам — биодоступности, липофильности, периоду полувыведения, путям выведения (таблица 2) [1]. Для лечения больных АГ существенное значение имеет такая характеристика как липофильность, поскольку только липофильные препараты проникают через клеточные мембраны и способны оказывать помимо антигипертензивного дополнительного органопротективный эффект.

Значение такой фармакокинетической характеристики как период полувыведения для клинической практики трудно переоценить, поскольку именно она определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомен-

дациям сейчас для лечения АГ рекомендованы только пролонгированные препараты, т. е. препараты с длительным периодом полувыведения, к которым относится и бисопролол [3].

Оптимальный фармакокинетический профиль — основа многих положительных клинических эффектов — во многом обусловил интерес научной общественности и практикующих врачей к бисопрололу.

Фармакологический профиль бисопролола

Фармакодинамика. Бисопролол — высокоселективный β_1 -АБ. Результаты исследований, в которых использовали связывание меченых лигандов с различными тканями, включая ткани органов человека, показали, что сродство бисопролола к β_1 -АР в 100 раз выше, чем к α_2 -АР [1]. Результаты исследований на животных и на человеке свидетельствуют, что бисопролол является высокоселективным β_1 -АБ, не обладающим внутренней симпатомиметической активностью. Его гемодинамическое действие заключается в снижении ЧСС в покое и при физической нагрузке (ФН), в снижении СВ и незначительном (обычно в первые дни курса лечения) повышении общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). С другой стороны, в терапевтически рекомендуемых дозах (5–10 мг/сут.) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении β_2 -АР и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, опосредованных блокадой β -АР [1].

Действие на β_1 -АР оказывается клинически значимым в следующих случаях: у больных сахарным диабетом (СД) применение бисопролола позволяет избежать гипогликемии, которая развивается вследствие блокады β_2 -АР в случае применения неселективных β -АБ; у больных с сосудистыми заболеваниями использование бисопролола позволяет избежать блокады β_2 -АР, при которых ингибируется сосудорасширяющий эффект эндогенного адреналина, в результате чего усиливается сужение сосудов, опосредованное α -АР.

Фармакокинетика. Фармакокинетика бисопролола отличается от фармакокинетики других селективных β -АБ и характеризуется двумя положительными свойствами: наличие длительного периода полувыведения, что позволяет назначать этот препарат один раз в сут., и сбалансированный клиренс (Кр), что позволяет применять его при лечении больных с сопутствующим нарушением функции печени и/или почек.

После приема *per os* препарата $T_{1/2}$ составил 11 ч, экскреция бисопролола с мочой — 55,1 %, почечный Кр — 140 мл/мин, общий Кр (ОКр) — 256 мл/мин. По этим данным был определен внепочечный (метаболический) Кр. Он равен 116,6 мл/мин, что свидетельствует о сбалансированном выведении бисопролола из плазмы. Для бисопролола характерна почти полная абсорбция препарата в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ). Абсолютная биодоступность бисопролола составила 88 %, т. е. эффект первого прохождения был незначительным и составлял < 10 % [1].

Связывание бисопролола с белками плазмы составляет ~ 35 % (слабое связывание). На связывание с белками не влияет наличие у больных нарушенной функции почек и печени [1].

Внепочечный (метаболический, печеночный) Кр препарата составляет ~ 100 мл/мин, что служит причиной очень низкого эффекта первого прохождения через печень [1].

Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы изучали при введении препарата в дозе 5–40 мг/сут. Анализ

Таблица 1

Основные эффекты, связанные со стимуляцией β -АР

β_1 -АР	β_2 -АР
Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромotropное действие.	Расширение сосудов скелетных мышц, печени.
Снижение моторики и тонуса желудочно-кишечного тракта.	Снижение тонуса мышц бронхов.
Снижение тонуса миомерия.	Повышение выброса ренина в почках.
Повышение выброса инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы.	Увеличение липолиза.
	Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени.

результатов исследования плазмы крови и мочи показал, что в этом диапазоне доз изменения фармакокинетических характеристик бисопролола носят линейный характер [1].

Таким образом, фармакокинетические параметры бисопролола качественно отличаются от таковых у остальных β -АБ. Хорошо известно, что биодоступность многих липофильных β -АБ достаточно низкая вследствие выраженного эффекта первого прохождения через печень, и что гидрофильные β -АБ часто обладают еще меньшей биодоступностью вследствие еще меньшей абсорбции в кишечнике. В то же время бисопролол почти полностью абсорбируется и благодаря слабо выраженному эффекту первого прохождения через печень его абсолютная биодоступность составляет > 90 % [1].

Выведение. ~ 50 % принятой *per os* дозы препарата выводится почками в неизменном виде, в то время как оставшиеся 50 % превращаются в неактивные метаболиты и выводятся с мочой [1]. Следовательно, почечный Кр составляет > 50 % от ОКр бисопролола. С фармакокинетической точки зрения такой сбалансированный ОКр препарата является идеальным.

Фармакокинетический профиль бисопролола у больных с нарушением функции печени. Максимальная и минимальная равновесные концентрации бисопролола в плазме крови у здоровых лиц не отличались от таковых у больных острым гепатитом. Площадь под фармакокинетической кривой, ОКр, объем распределения и период полувыведения бисопролола не различались у больных с циррозом печени и у здоровых добровольцев [1]. У больных с выраженным снижением функции печени фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения [1].

Благодаря уникальному сбалансированному ОКр возможен однократный прием бисопролола в течение сут. всеми больными, даже при наличии выраженных нарушений функции печени и, следовательно, у таких пациентов одноразовый ежедневный прием препарата не должен подвергаться коррекции. У больных с нарушениями функции печени легкой и средней ст. коррекция доз не требуется. При терминальной стадии печеночной недостаточности не следует превышать дозу 10 мг/сут. [1].

Фармакокинетический профиль бисопролола у больных с нарушенной функцией почек. Как при регулярном, так и при однократном приеме максимальная концентрация бисопролола в плазме крови незначительно повышалась у больных со сниженной функцией почек, но без анурии [1]. У больных с нарушением функции почек средней ст. фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения. Только в случае выраженных нарушений функции почек и у больных с анурией период полувыведения препарата может возрастать в > 2 раза [1].

Благодаря уникальному сбалансированному ОКр возможен однократный прием бисопролола в течение сут. всеми больными, даже при наличии выраженных нарушений функции почек и, следовательно, у таких пациентов одноразовый ежедневный прием препарата не должен подвергаться коррекции. У пациентов с нарушением функции почек легкой или средней ст. коррекция суточной дозы бисопролола не требуется. Для больных с выраженным снижением функции почек — клиренс креатинина (ККр) < 20 мл/мин, не следует превышать суточную дозу 10 мг [1].

Фармакокинетический профиль бисопролола у лиц пожилого возраста. Период полувыведения бисопролола составляет 10-12 ч как у молодых, так и у пожилых (69-80 лет) больных АГ. ОКр и элиминационный период полужизни бисопролола у пациентов разных возрастных подгрупп не различаются [1]. Это позволяет назначать бисопролол пожилым больным без специального подбора начальной дозы.

Влияние приема пищи на фармакокинетику бисопролола. В одном из исследований участники получали обычный легкий завтрак, в другом — более плотный завтрак. При этом площадь под фармакокинетической кривой, ОКр плазмы крови, экскреция препарата с мочой (0 — 48 ч) и период полувыведения в этих исследованиях оставались почти идентичными. Относительная биодоступность бисопролола в случае его приема вместе с пищей по сравнению с приемом натощак составила 97 % [1]. Следовательно, фармакокинетика бисопролола не зависит от действия пищи, поэтому его можно принимать как натощак, так и после еды без изменения параметров биодоступности препарата.

Таблица 2

Особенности фармакокинетики некоторых β -АБ

Препарат	Биодоступность (%)	Липофильность	Период полувыведения, ч.	Метаболизм, пути выведения
Атенолол	40-60	—	3-6	Почки
Бетаксалол	80-90	++	16-22	Печень/почки
Бисопролол	90	++	10-12	Печень/почки
Метопролол	40-50	+	3-6	Печень
Надолол	30-50	—	14-24	Почки
Карведилол	22-24	+++	6-7	Печень
Пропранолол	20-30	+++	3-5	Печень

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Вследствие слабого связывания бисопролола с белками вероятность лекарственных взаимодействий в результате вытеснения препарата из соединений с белками отсутствует. Не было выявлено статистически значимого влияния бисопролола на фармакокинетику дигоксина, теофиллина или гидрохлортиазида [1]. Не отмечено изменения протромбинового времени у здоровых добровольцев в том случае, если бисопролол назначали одновременно с низкими дозами варфарина [1]. Изучение лекарственного взаимодействия у 10 больных с постинфарктными желудочковыми тахикардиями показало, что комбинированное применение бисопролола и прокаинамида обеспечивает удлинение рефрактерных периодов желудочков, клинически проявляющееся улучшением состояния больных. При этом была отмечена хорошая переносимость такого комбинированного лечения [1]. Однако следует соблюдать осторожность при комбинации бисопролола с противоаритмическими препаратами. В такой ситуации необходимы врачебное наблюдение и электрокардиографический (ЭКГ) контроль.

Бисопролол усиливает действие других антигипертензивных препаратов (АГП): диуретики (Д), антагонисты кальция дигидропиридинового ряда (ДАК), ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА), α -АБ, агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР) [1].

При сочетании с сердечными гликозидами потенцируется влияние на проводимость и ЧСС — отрицательное хроно- и дромотропное действие [1]. Следует тщательно оценить необходимость совместного применения таких препаратов. Необходимы также тщательное врачебное наблюдение и контроль ЭКГ. Сочетание бисопролола (также как и других β -АБ) с АК типа верапамила и дилтиазема противопоказаны из-за потенцирования влияния на проводимость, сократимость, сердечный ритм: опасность асистолии, АВ-блокады высокой степени, брадикардии, коллапса, развития сердечной недостаточности (СН) [1,3].

Эффективность и безопасность бисопролола**Антигипертензивная эффективность бисопролола.**

Коэффициент отношения остаточного эффекта к максимальному (Т/Р) является показателем, который отражает способность АГП, предназначенного для приема один раз в сут., обеспечивать эффективный контроль АД в течение 24 ч после приема суточной дозы. Минимальный рекомендуемый уровень Т/Р составляет 50 % (Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) [1,3]. Для бисопролола 10 мг 1 раз в сут. он составляет 91,2 %. Это свидетельствует о том, что однократный прием бисопролола в сут. позволяет эффективно контролировать АД в течение сут. [4], что и было подтверждено в клинических исследованиях. Сходные результаты получены при изучении антигипертензивной эффективности бисопролола 5 мг/сут. в течение 2 нед. [5].

АД при ФН на фоне лечения бисопрололом. Для сравнения влияния бисопролола и метопролола на уровень АД на пике ФН в двойном слепом, рандомизированном исследовании 87 больным АГ до и после лечения 10 мг/сут. бисопролола (n=44) или 100 мг/сут. метопролола (n=43) проведена велоэргометрия [6]. У каждого пациента велоэргометрия была выполнена через 3 ч и через 24 ч после приема последней дозы препарата, уровень ФН составлял 50, 75 и 100 Ватт. Результаты этого исследования свидетельствуют о достоверно большей эффективности бисопролола по сравнению с метопрололом в отношении уровня систолического АД (САД)

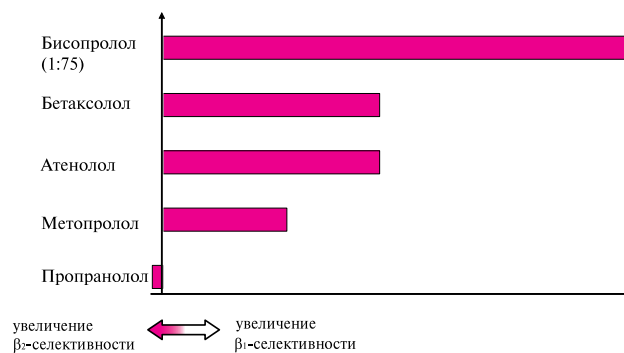


Рис. 1. Кардиоселективность некоторых β -АБ.

и ЧСС на пике ФН через 24 ч после приема последней дозы препарата в % по отношению к соответствующим данным через 3 ч после приема (рисунки 2) (таблица 3).

Таким образом, длительное (в течение 24 ч при однократном приеме) действие бисопролола позволяет эффективно контролировать уровень АД и ЧСС не только в покое, но и на фоне ФН.

Эффективность бисопролола при длительном применении. На практике крайне важно сохранить достигнутый контроль АД АГП в течение длительного времени.

Эффективность бисопролола при длительном применении продемонстрирована в исследовании [7], в котором приняли участие 102 пациента с АГ. Больные получали 5–10 мг бисопролола в виде монотерапии в течение 36 мес. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что достигнутый антигипертензивный эффект на фоне монотерапии бисопрололом остается стабильным в течение, как минимум, 3 лет наблюдения.

Возможности применения бисопролола у пожилых пациентов. Бисопролол одинаково эффективно снижает АД, как у пожилых, так и у молодых пациентов [8]. На фоне монотерапии бисопрололом нормализация диастолического АД (ДАД) может быть достигнута у 80 % больных АГ > 60 лет [9].

АК являются препаратами выбора для лечения АГ у пожилых пациентов, однако бисопролол у данного возрастного контингента больных обладает лучшей переносимостью. У пожилых (>60 лет) больных АГ бисопролол в дозе 10 мг один раз в сут. был также эффективен в отношении снижения АД, как и нифедипин ретард в дозе 20 мг дважды в сут., однако частота ПЭ в гр. бисопролола была значительно меньше [10].

Антигипертензивная эффективность бисопролола у курильщиков. Бисопролол обладает высокой антигипертензивной эффективностью у курящих пациентов, в отличие от других β -АБ (атенолола). Это продемонстрировано в рандомизированном, двойном слепом, перекрестном исследовании BIMS (Bisoprolol International Multicenter Study), где первые 4 нед. участники получали плацебо, а затем в течение 8 нед. 10–20 мг/сут. бисопролола или 50–100 мг/сут. атенолола. Оценивали % пациентов, достигнувших уровня ДАД < 95 мм рт.ст. Обнаружено, что в гр. некурящих пациентов антигипертензивная эффективность обоих препаратов была примерно одинаковой. В то же время среди курильщиков процент больных, достигнувших целевого значения ДАД, был значительно больше в гр. бисопролола по сравнению с гр. атенолола [11].

Эффективность бисопролола у больных с хронической СН (ХСН). Эффективность бисопролола при ХСН под-

Таблица 3

Эффект бисопролола и метопролола через 24 ч после приема последней дозы (в % к эффективности через 3 ч после приема) по данным пробы с ФН

Параметр	Уровень нагрузки	Бисопролол n=44	Метопролол n=43	Достоверность между группами
САД	100 Ватт	86	63	0,02
ЧСС	100 Ватт	90	53	0,001

тверждена в международных исследованиях CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) и CIBIS II. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CIBIS участвовал 641 пациент с ХСН III-IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА) с фракцией выброса (ФВ) < 40 % [12]. Бисопролол добавляли к традиционной терапии вазодилататорами и Д, начальная доза составляла 1,25 мг/сут., и ее увеличивали в течение месяца до 5 мг/сут. максимально. В дальнейшем больные наблюдались течение 2 лет раз в 3 мес. Согласно полученным данным, на фоне лечения бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу декомпенсации СН — 19,1 % vs 28 % в гр. плацебо, у 21 % пациентов СН перешла в более низкий ФК (по сравнению с 15 % в гр. плацебо). У пациентов без постинфарктного кардиосклероза, с дилатационной кардиоопатией, с ЧСС > 80 уд./мин летальность достоверно снижалась на 47 %, 53 % и 42 %, соответственно.

В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CIBIS II приняли участие 2647 амбулаторных пациентов в возрасте 18-80 лет, страдающих ХСН III-IV ФК с ФВ < 35 % [13]. Исследование происходило на базе > 200 центров 18 Европейских стран, и было завершено преждевременно в марте 1998г в связи с высокой достоверностью полученных результатов. Подбор дозы (от начальной — 1,25 мг/сут. до максимально переносимой, но не более 10 мг/сут.) происходил в течение 6 мес., параллельно пациенты получали традиционную терапию ИАПФ, Д и, при необходимости, сердечными гликозидами. Срок наблюдения составил 1-3 года. Основные конечные точки исследования CIBIS II были:

- первичные: общая смертность (ОС)
- вторичные: сердечно-сосудистая смертность, частота госпитализаций, смертность или госпитализации, связанные с обострениями сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), необходимость прекращения терапии.

Основным результатом исследования явилось то, что в гр. пациентов, получавших бисопролол, отмечено снижение ОС на 34 % ($p < 0,0001$), внезапной смерти (ВС) — на 44 %

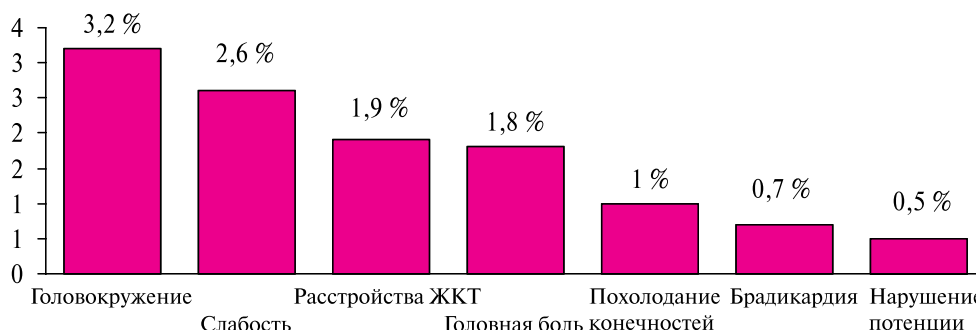
($p < 0,0011$), общего числа госпитализаций — на 20 % ($p < 0,006$), госпитализаций в связи с утяжелением симптомов СН — на 36 % ($p < 0,0001$) [13].

Таким образом, у больных с СН различной этиологии бисопролол в добавлении к традиционной терапии (Д, сердечные гликозиды, ИАПФ) снижает риск ВС, частоту повторных госпитализаций, улучшает качество жизни больных.

Эффективность бисопролола у больных ИБС.

Наибольший интерес в эпоху медицины доказательств вызывает контролируемое, рандомизированное, двойное слепое исследование TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study), в котором в 30 центрах европейских стран оценивалась эффективность бисопролола в качестве антиангинального средства у 330 больных стабильной стенокардией напряжения, положительным нагрузочным тестом и, по меньшей мере, двумя эпизодами преходящей ишемии миокарда при 48-часовом ЭКГ-мониторировании [14]. После 10-суточного периода плацебо больные в течение 4 нед. получали терапию бисопрололом в дозе 10 мг/сут. или ретардированным нифедипином в дозе 20 мг 2 раза в сут. (I фаза). Во II фазе исследования пациенты получали удвоенные дозы препаратов в течение еще 4 нед. (бисопролол — 20 мг/сут., нифедипин-ретард 40 мг 2 раза в сут.).

Согласно полученным данным, на фоне терапии бисопрололом в дозе 10 мг/сут. количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,1 \pm 0,6$ до $3,2 \pm 0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторирования — с $99,3 \pm 10,1$ до $31,9 \pm 5,5$ мин. На фоне лечения нифедипином количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,3 \pm 0,5$ до $5,9 \pm 0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 ч мониторирования — с $101,6 \pm 9,1$ до $72,6 \pm 8,1$ мин, причем различия, как по сравнению с исходным уровнем, так и между гр. было статистически значимыми. Удвоение доз лекарственных средств во II фазе исследования принесло незначительный дополнительный результат. В результате наблюдения за пациентами в течение года выяснилось, что частота коронарных событий — смерть, острый ИМ, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, была достоверно ниже у пациентов, получавших бисо-



Примечание: Зарегистрированные нежелательные явления в исследовании 2012 пациентов с АГ на терапии бисопрололом 5 и 10 мг/сут.
Рис. 2 Побочное действие бисопролола [16].

пролол, по сравнению с гр. нифедипина: 22,1 % и 33,5 % соответственно.

Следовательно, бисопролол является высокоэффективным средством выбора для лечения больных ИБС.

Органопротективные эффекты бисопролола. В настоящее время терапию, имеющую целью только снижение уровня АД, вряд ли можно назвать адекватной. Известно, что наличие поражения органов-мишеней: сердце, почки, сосуды, головной мозг, значительно ухудшает прогноз заболевания [3].

Влияние бисопролола на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМЛЖ). ГМЛЖ является наиболее характерным поражением сердца при АГ. Ее наличие у пациентов с АГ ассоциируется с увеличением риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смертности по сравнению с больными без ГМЛЖ при одинаковом уровне АД [3]. Поэтому способность препарата вызывать обратное развитие ГМЛЖ является одним из основных критериев выбора АГП. Показано, что выживаемость больных, получавших АГП, которые не только хорошо снижали АД, но и вызвали регресс ГМЛЖ, значительно выше, чем пациентов, лечившихся медикаментами, также хорошо снижавшими АД, но не вызывавшими регресс ГМЛЖ [3].

β -АБ уступают другим классам АГП по способности вызывать регресс ГМЛЖ, а ИАПФ являются наиболее эффективным классом АГП по влиянию на регресс ГМЛЖ. Однако способность бисопролола вызывать обратное развитие ГМЛЖ, оказалась сравнимой с эффектами ИАПФ: на фоне лечения бисопрололом в течение 6 мес. регресс ГМЛЖ выявлен у 11 % пациентов по сравнению с 7 % в гр. эналаприла [15].

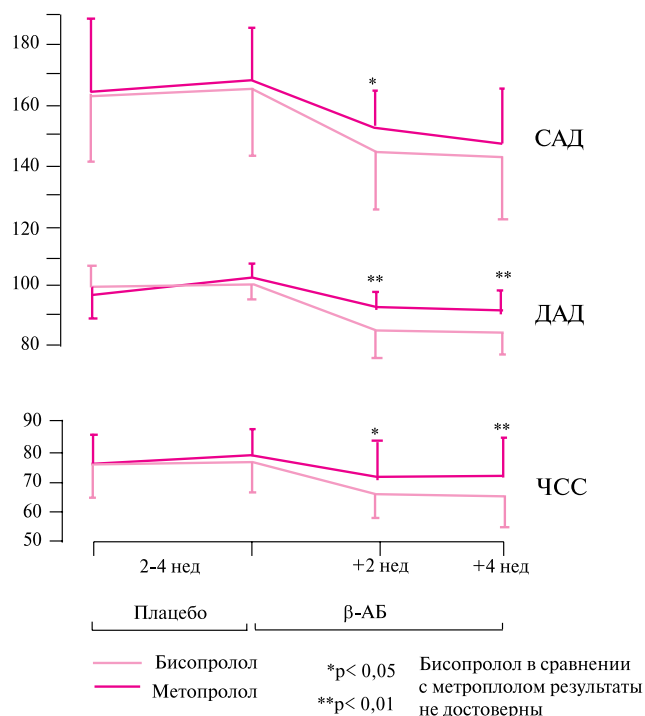
ПЭ бисопролола изучены в ряде исследований, в которых принимало участие > 2 тыс. пациентов. Частота ПЭ составила < 4 %, самым частым было головокружение (рисунок 3) [16].

Следовательно, бисопролол обладает очень хорошей переносимостью, уникальной для β -АБ, что обусловлено его высокой селективностью.

Влияние на липидный обмен. Было показано, что через 13 мес. на фоне лечения бисопрололом у больных АГ отсутствуют статистически значимые изменения в липидном спектре: общий холестерин (ОХС), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛВП), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛНП), триглицериды (ТР), по сравнению с исходными данными [17]. При этом сравнение влияния длительной (в течение 18 мес.) терапии бисопрололом (в дозе 10 мг/сут.), с пропранололом (160 мг/сут.) и атенололом (100 мг/сут.) на уровень ХС ЛВП показало, что только на фоне лечения бисопрололом отсутствуют статистически значимые изменения ХС ЛВП. В то же время терапия пропранололом и атенололом приводит к достоверному снижению ХС ЛВП уже через 6 мес. лечения, которое далее еще более усугубляется [17].

Следовательно, благодаря высокой β_1 -селективности, бисопролол, в отличие от некоторых других β -АБ, не оказывает влияния на метаболизм липидов.

Влияние на углеводный обмен. Целесообразность и безопасность применения бисопролола у больных сахарным диабетом (СД). У больных СД, получавшим β -АБ по поводу АГ и/или ИБС, выявлено высокодостоверное снижение смертности на 36 %, по сравнению с пациентами с СД, которым β -АБ назначены не были [18]. Основными причинами для резкого ограничения использования β -АБ при СД считали то, что они оказывают негативное влияние на гликеми-



Примечание: после 4 нед. лечения, через 24 ч после приема последней дозы препарата эффект бисопролола на ДАД и ЧСС в состоянии покоя, а также на САД и ЧСС во время ФН значительно превосходил таковой метопролола.

Рис. 3 Эффект бисопролола на САД, ДАД и ЧСС по сравнению с метопрололом.

ческий контроль, увеличивают риск гипогликемии и маскируют ее проявления.

Безусловно, указанные нежелательные явления характерны для неселективных β -АБ (пропранолол, атенолол). Ведь β -АБ увеличивают инсулинорезистентность, в связи с уменьшением секреции инсулина, опосредуемой через β_2 -АР, и уменьшают периферический инсулинозависимый захват глюкозы. Поэтому высокоселективные β -АБ, в частности, бисопролол, лишены данных ПЭ.

Бисопролол не оказывает негативных эффектов ни на чувствительность к инсулину, ни на метаболизм глюкозы. У пациентов с СД, получавшим бисопролол, "...не наблюдалось гипогликемии и не требовалось коррекции дозы пероральных сахароснижающих препаратов" [19]. После 2 нед. терапии бисопрололом концентрация глюкозы крови спустя 2 ч после приема препарата или плацебо, практически не отличалась [19].

Влияние бисопролола на бронхиальную проходимость. Возможность применения у больных с бронхообструктивными заболеваниями. Наличие хронических обструктивных заболеваний легких (ХОБЛ) резко ограничивает в клинической практике применение β -АБ. В то же время установлено, что назначение β -АБ пациентам с ХОБЛ, перенесшим ИМ, снижает риск смертности на 40 % по сравнению с аналогичной гр. пациентов, которым β -АБ назначены не были [18]. Лечение селективными β -АБ больных с сопутствующими ХОБЛ вполне безопасно [3].

Бисопролол, являясь в настоящее время, самым кардиоселективным β -АБ, не изменяет сопротивления дыхательных путей даже у больных с сопутствующей бронхиальной астмой. Наблюдали больных бронхиальной астмой: изменения бронхиальной проходимости на фоне приема 10 и 20 мг/

сут. бисопролола достоверно не отличались от таковых на фоне плацебо [20].

Влияние на потенцию у мужчин. Бисопролол не оказывает отрицательного влияния на потенцию у мужчин. Проведено специальное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование по влиянию бисопролола на сексуальную функцию у мужчин в возрасте 25-70 лет, в котором отмечено улучшение сексуальности по некоторым параметрам (устойчивость эрекции, продолжительность полового акта, сексуальная удовлетворенность) [21].

Возможность применения бисопролола у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей. У больных АГ, страдающих перемежающейся хромотой, на фоне лечения бисопрололом дистанция ходьбы не сокращалась [22]. Отсутствие значимого влияния на периферическое кровообращение позволяет использовать бисопролол у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей.

Дозировка и способ применения. При АГ доза бисопролола составляет 5-10 мг/сут., при ИБС доза бисопролола подбирается индивидуально (2,5-10 мг/сут.) до достижения целевой ЧСС 50-60 уд/мин. При ХСН бисопролол назначается в дополнении к стандартной терапии (ИАПФ, Д) с дозы 1,25 мг/сут. и при возможности (хорошей переносимости) дозу постепенно увеличивают до 10 мг/сут. в течение 1-2 мес.

Литература

1. Клиническая фармакология. Под ред. В.Г.Кукеса, издание 4. Москва, "ГЭОТАР-Медиа" 2008; 392-5.
2. Smith C, Teitler M. Beta-blocker selectivity at cloned human beta1 and beta2 — adrenergic receptors. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13: 123.
3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Ж Систем гипертенз 2010; 3: 5-26.
4. Keim HJ. Behandlung der leichten bis mittelschweren essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol. *Therapiewoche* 1988; 38: 3507.
5. Nakanishi T. Effect of bisoprolol hemifumarate on the diurnal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Current Ther Res* 1992; 5: 779.
6. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8: 103-13.
7. Giesecke HG. Three years experience with bisoprolol in the treatment of mild to moderate hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl 5): S175.
8. Hoffer D, Morgenstern HO. Age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16 (Suppl.5): 184-8.
9. Prager G. Langzeitbehandlung der essentiellen Hypertonie mit Bisoprolol: Eine multizentrische Monotherapiestudie unter Berücksichtigung des Belastungshochdrucks. Merck KGaA, Darmstadt, 1985.
10. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl.M): 65-9.
11. Buhler FR, Berglund G, Anderson OK, et al. Double-blind of the cardioselective b-blockers bisoprolol and atenolol in hypertension: the Bisoprolol International Multicenter Study (BIMS). *J Cardiovas Pharmacol* 1986; 8 (Suppl.11):122.
12. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
13. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
14. Thomas von Arnim for the TIBBS Investigators. Prognostic significance of transient Ischemic episodes; response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) Follow-up. *JACC* 1996; 28(1): 20-4.
15. Gosse P, Roudaut R, Herrero G, Dallochio M. b-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects on left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16(Suppl 5): 145-50.
16. Hoeffler D. Zur monotherapie der hypertonie mit einem lang wirksamen betablocker, *Therapiewoche* 1988; 38: 391.
17. Frithz G, Weiner L. Effects of bisoprolol on blood pressure, serum lipids and HDL-cholesterol in essential hypertension. *Eur J Clinical Pharmacol* 1987; 32: 77-80.
18. Lichtman JH, Krumholz HM, Yun Wang. Risk and Predictors of Stroke After Myocardial Infarction Among the Elderly: Results From the Cooperative Cardiovascular Project. *Circulation* 2002; 3: 1082-7.
19. Janka HU. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 Suppl 11: S96-9.
20. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8: Suppl 11: 74-7.
21. Broekmann CPM. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital ther* 1992; 4: 325.
22. Van de Ven LLM, Van Leeuwen JTM, Smit AJ. The influence of chronic treatment with betablockade and angiotensin converting enzyme inhibition on the peripheral blood flow in hypertensive patients with and without concomitant intermittent claudication. A comparative cross-over trial. *VASA* 1994; 23: 357-62.

Поступила 02/03-2011