

## Роль кардиоселективного $\beta$ -адреноблокатора (бисопролола) в лечении больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сердечной недостаточностью

А.Н. Бритов

ФГУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Росздрава.  
Москва, Россия

## Cardioselective beta-adrenoblocker bisoprolol in treating hypertensive patients with heart failure

A.N. Britov

State Research Center for Preventive Medicine, Ministry of Health of The Russian Federation. Moscow, Russia

Статья посвящена роли современных бета-адреноблокаторов (ББ) в лечении артериальной гипертонии (АГ). Показанием к их назначению служат не только АГ, но также коронарная болезнь сердца и сердечная недостаточность (СН), а также некоторые формы нарушений сердечного ритма. В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении СН; они противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, т.е. его перегрузке, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. Препаратом с высоким индексом кардиоселективности является антагонист  $\beta_1$ -адренорецепторов — бисопролол; он широко применяется у больных АГ в сочетании с СН. Важной особенностью препарата является то, что при его назначении больным сахарным диабетом не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств. Бисопролол удачно сочетается с препаратами иного механизма действия в плане уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, сердечная недостаточность, сахарный диабет,  $\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол.

The article is devoted to the role of modern beta-adrenoblockers (BB) in arterial hypertension (AH) treatment. Their indications include not only AH, but also coronary heart disease, heart failure (HF), and some cardiac arrhythmias. At present, it is widely accepted that BB are important in HF treatment: they decrease the negative effects of sympathetic myocardial stimulation — myocardial overload, hypertrophy, fibrosis, and apoptosis. Beta-1 antagonist, bisoprolol, is a highly cardioselective agent. Therefore, it is often used in patients with AH and HF. This medication does not provoke hypoglycemia in diabetic individuals, or require oral anti-diabetic medication dosage correction. Concor® can be successfully combined with other medications, to effectively decrease cardiovascular morbidity and mortality.

**Key words:** Arterial hypertension, heart failure, diabetes mellitus, beta-adrenoblockers, bisoprolol.

Артериальная гипертония (АГ) — один из ведущих факторов риска (ФР) тяжелых органических поражений и смертности от них. В настоящее время признано, что эссенциальная АГ (ЭАГ) или гипертоническая болезнь (ГБ) «возникает в ответ на множество факторов, нарушающих внутреннюю уравновешенность и адаптированность кровообращения к условиям жизнедеятельности» [1]. С этим положением вполне можно согласиться, как и с тем, чтобы определение гипертонии «эссенциальная», трактовать как сущ-

ностная от устаревшего перевода латинского «essencia» на русский язык как сущность.

Патофизиология АГ связана главным образом с отклонениями от физиологического равновесия механизмов регуляции уровня артериального давления (АД). Эта одна из самых сложных функций организма зависит от работы сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной систем и почек. Адекватное повышение АД в ответ на физическую (ФН) или эмоциональную нагрузку является нормаль-

© Бритов А.Н., 2005  
e-mail: oganov@online.ru  
Тел.: (095) 921-00-93

ной реакцией организма. Чрезмерное, особенно хроническое повышение АД в ответ на нагрузки той же интенсивности уже можно трактовать как системная АГ. АД — гемодинамический показатель, опосредованный, с одной стороны, сердечным выбросом (СВ), а с другой стороны, общим периферическим сопротивлением сосудов (ОПСС); повышение уровня АД может быть обусловлено каждым из названных механизмов или их сочетанием.

СВ и ОПСС зависят от целого ряда условий. Повышение преднагрузки, т.е. напряжения сердечной мышцы в конце диастолы, и сократительной способности миокарда приводят к росту СВ. Функциональное напряжение и структурная модуляция (гипертрофия) гладкомышечного слоя артерий способствует повышению ОПСС. В свою очередь функциональные или структурные отклонения миокарда и сосудистой стенки связаны с врожденными или приобретенными нарушениями в системе регуляции.

Повышение тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (СНС), который в значительной степени находится под влиянием подкорковых сосудодвигательных образований, в большинстве случаев является основным из известных расстройств регуляции АД. Реализация гиперсимпатикотонии связана с плотностью  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, чувствительных к влиянию, норадреналина и адреналина, соответственно. В свою очередь СНС тесно связана с другими эндогенными факторами, ответственными за повышение СВ и ОПСС: увеличение задержки натрия за счет повышенной его реабсорбции в почечных канальцах; усиление функции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — одного из главных гуморальных механизмов регуляции уровня АД; снижение концентрации брадикинина — гуморального, вазодилатирующего фактора; нарушение мембранного транспорта электролитов, в первую очередь —  $\text{Na}^+$  и  $\text{K}^+$ , что приводит к увеличению внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и, как следствие — внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ , от чего в значительной степени зависит рост ОПСС; эндотелиальная дисфункция, т.е. снижение продукции эндотелий-зависимых сосудорасширяющих факторов, в первую очередь — оксида азота (NO) и одновременное повышение эндотелий-зависимых сосудосуживающих факторов, в первую очередь — эндотелина-1; наконец, возможно врожденная, но, безусловно, провоцируемая перееданием и ожирением, резистентность тканей к инсулину и как следствие гиперинсулинемия, которая по принципу замкнутого круга усугубляет ожирение и может инициировать как АГ, так и сахарный диабет 2 типа (СД-2).

**Принципы антигипертензивной терапии** основываются на современных представлениях о том, что ЭАГ имеет собственные ФР. Если такие ФР, как возраст, наследственная предрасположенность не могут быть скорректированы, то в отношении

основных внешнесредовых ФР такая модификация в принципе возможна. Всякая терапия или вторичная профилактика должны начинаться с изменения образа жизни пациента. Меры по изменению образа жизни рекомендуются всем больным, в т.ч. и получающим медикаментозную терапию. Они позволяют: снизить АД; уменьшить потребность в антигипертензивных лекарственных препаратах и максимально повысить их эффективность; благоприятно повлиять на другие ФР; осуществить первичную профилактику ЭАГ и снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО).

**Немедикаментозные методы снижения АД** применимы при любой степени повышения АД, а также к тем, чье АД считается нормальным. В последнем случае речь идет о первичной профилактике ЭАГ, поскольку эти методы направлены не на снижение АД, а на предупреждение его повышения. Меры по изменению образа жизни сводятся к диетической коррекции, оптимизации двигательной активности, сокращению потребления алкоголя и отказу от курения. Следовать здравому смыслу в соблюдении диеты и двигательной активности — основные составляющие здорового образа жизни, что в равной мере можно советовать не только для контроля ЭАГ, но и для предупреждения ишемической (коронарной) болезни сердца (ИБС, КБС) и мозга и для профилактики практически любых хронических неинфекционных заболеваний.

**Принципы лекарственной терапии.** Если не удастся нормализовать АД путем изменения образа жизни, то следует назначать пациенту лекарственное лечение, не отказываясь от продолжения немедикаментозной терапии. При этом следует соблюдать следующие принципы:

- применять низкие дозы антигипертензивных средств на начальном этапе лечения, начиная с наименьшей дозировки препарата с целью уменьшения неблагоприятных побочных эффектов; если имеется хорошая реакция на низкую дозу препарата, но контроль АД все еще недостаточен, целесообразно увеличить дозу этого препарата при условии его хорошей переносимости;
- применять препараты длительного действия, обеспечивающие эффективное снижение АД в течение 24 часов при однократном ежедневном приеме; это снижает вариабельность АД в течение суток за счет более мягкого и продолжительного эффекта, а также улучшает приверженность больного лечению;
- использовать эффективные комбинации низких и средних доз антигипертензивных препаратов с целью максимального снижения АД и хорошей переносимости; при неэффективности первого препарата и опасения возникновения побочных эффектов предпочтительнее добавление малой

дозы второго препарата, чем повышение дозировки исходного; перспективно использование фиксированных комбинаций малыми дозами;

- проводить полную замену одного класса препарата на другой класс препаратов при низком эффекте или плохой переносимости без увеличения его дозировки или добавления другого лекарства;
- комбинировать антигипертензивные препараты с лекарствами, корригирующими другие ФР, прежде всего с дезагрегантами, гиполипидемическими и гипогликемическими средствами, препаратами снижающими аппетит или препятствующими полной абсорбции жира.

**Рекомендации для индивидуального выбора антигипертензивного препарата.** В случаях неосложненной АГ при отсутствии установленных показаний для назначения других антигипертензивных средств предпочтение следует отдавать диуретикам и  $\beta$ -адреноблокаторам. При наличии установленных показаний для лечения больных АГ можно использовать лекарства из современных классов антигипертензивных препаратов. На их выбор оказывают влияние многие факторы, среди которых наиболее важными являются:

- наличие других ФР у данного больного, в т.ч. компонентов метаболического синдрома (МС);
- наличие поражений органов-мишеней, клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек и СД;
- наличие сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать или ограничивать назначение антигипертензивного препарата того или иного класса;
- индивидуальные реакции больных на лекарства различных классов;
- вероятность взаимодействия с препаратами, которые пациент использует по другим поводам;
- социально-экономические факторы, включая стоимость лечения.

Проблема, когда начинать медикаментозное лечение, является не только медицинской, но и экономической. Если согласиться с рекомендациями лечить всех больных, чье АД остается на уровне  $\geq 140/90$  мм рт.ст., то в случае безуспешной попытки скорректировать его немедикаментозными подходами придется назначить 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 АГ. Клинический опыт показывает статистически значимое снижение случаев инсульта на 40-60%, КБС на 12-16%, хронической сердечной недостаточности (ХСН) и всей совокупной сосудистой смертности более чем на 20%. Эти данные впечатляют. Возможно, некоторые клиницисты не

вовне адекватно оценивают эффективность лечения, они не воспринимают данные о снижении случаев КБС как результат только антигипертензивного лечения. Наибольшие споры в этом плане касаются гипертонии I степени (мягкой) согласно классификации ВОЗ/МОАГ 1999, при которой индивидуальный риск оказаться в ближайшие годы «жертвой» инфаркта миокарда (ИМ) 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 АГ I степени настолько массовое явление у мужчин  $> 30$  лет и женщин  $> 40$  лет, что именно на эту часть населения приходится большинство случаев таких конечных точек, как фатальные и нефатальные ИМ, инсульты, внезапная смерть.

Специального внимания требуют пациенты с высоким нормальным АД — 130-139/85-89 мм рт.ст., у которых имеются компоненты МС (например, абдоминальное ожирение, или дислипидемия), СД, почечная недостаточность и/или СН. Этой группе больных требуется активная ранняя медикаментозная терапия, которая позволяет предупредить прогрессирование осложнений.

В настоящее время в распоряжении врача имеются следующие классы антигипертензивных препаратов:

- диуретики,
- блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов (ББ),
- блокаторы медленных кальциевых каналов (БМК),
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ),
- антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА),
- препараты центрального механизма действия (агонисты имидазолиновых рецепторов (АИР)),
- периферические вазодилататоры,
- блокаторы  $\alpha$ -адренергических рецепторов.

Результатами многоцентровых, клинико-фармакологических исследований доказана эффективность представителей первых пяти классов антигипертензивных средств.

До последнего времени рекомендации по лечению АГ были основаны на том факте, что многочисленные, многолетние исследования, относящиеся в основном к 80-м годам прошлого века, показали эффективность в отношении заболеваемости и смертности от ССЗ при применении диуретиков и ББ у молодых и пожилых больных. Правда, в последнее время появились исследования, указывающие на возможность назначения на первой ступени медикаментозной антигипертензивной терапии препаратов из других групп: БМК, ИАПФ, АРА, АИР.

Большая доступность диуретиков для всех слоев населения наряду с хорошей эффективностью делает обоснованными рекомендации по более широкому их применению, что достаточно убедительно доказано в последнее время в недавно завершеном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-

Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) [2,3]. Одновременно следует учитывать, что помимо более низкой стоимости лечения АГ мочегонными средствами необходимо также оценивать высокую вероятность возникновения СД [4]. Если все же применение диуретиков в качестве антигипертензивного средства представляется необходимым даже при МС, выбор следует остановить на индапамиде, который не влияет негативно на углеводный обмен, но не обладает выраженным мочегонным эффектом. В недавно завершенных исследованиях LIVE (Left ventricular hypertrophy: Indapamid Versus Enalapril) [5] и NESTOR (NatriliX SR versus Enalapril Study in Type 2 diabetic hypertensives with microalbuminuria) [6] было показано, что индапамид весьма эффективен в плане обратного развития гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца, обладает выраженным нефропротективным действием, не усугубляет нарушения липидного и углеводного обменов, не уступая при этом в антигипертензивной эффективности ИАПФ.

## Бета-блокаторы

Другой группой лекарств, используемых для контроля повышенного АД, являются ББ. Это один из наиболее распространенных классов препаратов, применяемых в кардиологии. Показаниями к назначению ББ являются не только АГ, но и КБС, СН, а также некоторые формы нарушений сердечного ритма. Их применение необходимо для больных с ГЛЖ сердца, с симптомами КБС, в первую очередь стенокардии, у лиц, перенесших ИМ, при нарушениях сердечного ритма [7-9]. Из некардиальных патологий ББ применяются при психических возбуждениях, мигрени и глаукоме.

Обычно ББ делят на группы в зависимости от их селективности, наличия внутренней симпатомиметической, мембраностабилизирующей и вазодилатирующей активностей. Антагонисты  $\beta_2$ -адренорецепторов ингибируют позитивные влияния катехоламинов в отношении инотропизма и хронотропизма сердца. Антагонисты  $\beta_1$ -адренорецепторов способствуют релаксации гладко-мышечного слоя сосудистой стенки [10,11]. Селективность ББ зависит от их способности блокировать или только  $\beta_1$ -рецепторы или  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы; выраженность селективности у различных препаратов значительно варьирует. Если принять способность блокировать  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -рецепторы у пропранолола за 1, то для метопролола этот показатель составит 6, для атенолола — 9, бисопролола — 12 [8]. По другим данным бисопролол имеет 14-кратную  $\beta_1$  селективность, а тимолол — 26-кратную  $\beta_2$  селективность [10,11]. В сравнении с небивололом, в кардиомиоцитах человека бисопролол продемонстрировал в 5 раз более высокую селективность, чем небиволол [12]. Однако следует учитывать, что такая селективность относительна, т.к. в тканях обычно содержатся рецепторы

обоих типов, но преобладает лишь один из видов. ББ действуют на оба типа рецепторов на клеточном уровне, но на один из них сильнее [13]. Поэтому при применении больших доз проявление селективности может уменьшаться. Кардиоселективность не столько обеспечивает терапевтическое действие, сколько может снизить вероятность и выраженность нежелательных и побочных эффектов.

Гиперсимпатикотония у больных МС и СД как будто делает оправданным назначение ББ. Однако длительное время применять ББ, особенно короткодействующие (пропранолол) и не обладающие кардиоселективностью (избирательным действием в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов), не только при СД, но и при нарушении толерантности к глюкозе не рекомендуется. Объясняется это весьма неблагоприятным их влиянием на углеводный и липидный обмены.

С появлением селективных  $\beta_1$ -адреноблокаторов эта проблема нашла решение. В исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) [14] убедительно показано, что селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор атенолол по антигипертензивной активности не уступал ИАПФ каптоприлу. Одна из групп, включенных в исследование UKPDS, была специально сформирована для того, чтобы оценить влияние интенсивного контроля АД на риск развития осложнений СД. Под наблюдением находились 1148 больных СД, проходивших лечение в 20 специализированных клиниках Великобритании. Средний возраст больных — 56 лет, 55% мужчин, средний уровень АД на момент включения в исследование — 160/94 мм рт.ст.

После рандомизации группу интенсивного контроля АД (желательный уровень < 150/85 мм рт.ст.) составили 758 больных; 358 из них в качестве основного антигипертензивного препарата получали ББ атенолол по 50–100 мг/сут. и 400 — ИАПФ каптоприл по 25–50 мг 2 раза в сутки. Группу традиционной антигипертензивной терапии (желательный уровень АД < 180/105 мм рт.ст.) составили 390 больных. Больные этой группы не получали ни ИАПФ ни ББ.

Больным, у которых на фоне интенсивной терапии ББ или ИАПФ не удалось добиться желаемого уровня АД, назначали антигипертензивные препараты других классов в комбинации. Препараты, не относящиеся к классам ББ или ИАПФ, составляли 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 — 144/82

и 154/87 мм рт.ст., соответственно. Монотерапия ББ или ИАПФ была эффективной только у 30% больных из группы интенсивного контроля.

Основными результатами UKPDS на фоне интенсивной антигипертензивной терапии служили достоверные, по сравнению с группой традиционного контроля, снижения риска:

- развития любых клинических осложнений, связанных с СД, на 24%;
- смерти вследствие осложнений СД на 32%;
- мозгового инсульта на 44%;
- осложнений диабетической микроангиопатии на 37%;
- прогрессирования ретинопатии на 2 стадии на 34%;
- падения 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 СД-2 с высоким АД необходимо тщательно контролировать не только содержание глюкозы в плазме крови, но и АД. Оба препарата оказались безопасными, в т.ч. в плане влияния на обмен глюкозы и липидов [14].

Положительный эффект терапии селективными и неселективными ББ подтвержден также результатами ретроспективных исследований, в которых под наблюдением находились больные СД из групп высокого риска: ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) [15], MIAMI (Metoprolol in Acute Myocardial Infarction) [16] и «Goteborg Metoprolol Trial» [17]. Согласно результатам одного из таких исследований с участием 2723 больных СД-2 и ИБС, смертность среди больных, получавших в течение 3 лет ББ, не превышала 7,8% по сравнению с 44% среди больных, лечившихся антигипертензивными препаратами других классов.

Известно, что смертность от ИМ среди больных СД достоверно выше, чем среди больных других категорий — 25% vs 8% соответственно. Вместе с тем, результаты анализа подгрупп свидетельствуют о том, что эффективность терапии ББ у перенесших ИМ больных СД даже несколько выше, чем у лиц без СД.

В последние годы на фармацевтическом рынке появились высоко селективные препараты ББ: бисопролол, метопролол, небиволол, бетаксолол. Препаратом с высоким индексом кардиоселективности является бисопролол (Конкор®, Никомед, Норвегия). Он имеет в два раза более высокий уровень селективности в отношении  $\beta_1$  рецепторов, чем атенолол и метопролол.

Изучено влияние бисопролола на гликемию у больных с сопутствующим СД-2 [18]. После 2 недель терапии бисопрололом оценивали концентрацию глюкозы крови спустя 2 часа после приема препарата или плацебо, при этом достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо не получено. Таким образом, на фоне лече-

ния бисопрололом у больных СД не наблюдается гипогликемии и не требуется коррекции дозы пероральных антидиабетических средств.

В настоящее время хорошо известно, что ББ играют важную роль в лечении ХСН, возникающей в ответ на дисфункцию ЛЖ сердца. ББ противодействуют негативным эффектам симпатической стимуляции миокарда, т.е. его перегрузке, гипертрофии, фиброзу, апоптозу. В то же время существуют экспериментальные данные, что повышенный уровень фактора некроза опухоли — альфа (TNF-alpha) коррелирует с плохим прогнозом ХСН; катехоламины ингибируют продукцию TNF-alpha; ББ — бисопролол отключает этот эффект [19,20]. Другим сано-генетическим механизмом бисопролола является увеличение под его влиянием уровня плазменного предсердного натрийуретического пептида (ANP), этот эффект отмечался у больных в состоянии покоя и при ФН, показывая высокую и значимую корреляцию со степенью снижения дневного диастолического АД (ДАД) ( $r=0,49$ ,  $P=0,035$ ) [21].

Многоцентровые исследования, относящиеся к опытам, основанным на доказательствах, такие, как CIBIS-II (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II), MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Heart Failure), BRING-UP (Beta-blockers In patients with congestive heart failure: Guided Use in clinical Practice) и CAPRICORN (Carvedilol Post-infarct survival Control in left ventricular dysfunction), показали, что бисопролол, метопролол и карведилол уменьшают частоту госпитализаций из-за СН, повышают функциональный статус больных, наконец, увеличивают число выживших пациентов со II, III и IV функциональными классами (ФК) ХСН.

В исследовании CIBIS-II [22] 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 и 3,75 мг/сут.,  $n=434$ ), средняя доза (5 и 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 ФК, и большую частоту сопутствующих заболеваний. Попытки прекращения лечения ассоциировались с очень резким увеличением смертности в группе, которая до этого лечилась бисопрололом — отношение шансов ОШ=2,13; 95% доверительный интервал (CI)=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% CI=0,48-0,92; при средних дозах — ОШ=0,33; 95% CI=0,21-0,51; при высоких дозах — ОШ=0,59; 95% CI=0,40-0,89.

При применении бисопролола в средней суточной дозе  $8,8 \pm 2,4$  мг/сут., препарат был эффек-

тивным у больных ХСН; отмечали положительную динамику таких показателей, как насыщение крови кислородом, фракции выброса (ФВ) ЛЖ. Снизились сывороточные концентрации норадреналина и натрийуретического гормона, а также диастолический и систолический объемы ЛЖ [23].

Продemonстрировано благоприятное влияние бисопролола на так называемый спящий (hibernating) миокард у больных с СН ишемической этиологии, даже без одновременного использования ИАПФ [24].

Важным фактором, оказывающим влияние на выбор препарата, служит путь его выведения. Отличительной особенностью Конкора® от атенолола (водорастворимый ББ) и метопролола (жирорастворимый ББ) является его амфифильность, т.е. сбалансированный клиренс. Бисопролол выводится из плазмы крови двумя равноэффективными путями: 50% превращается в неактивные метаболиты, а 50% выводится почками в неизмененном виде.

Таким образом, у больных с легкими и средне выраженными нарушениями функции почек или печени изменения дозы препарата не требуется. Это особенно актуально для больных СД, поскольку у таких пациентов часто диагностируются нефропатии.

Другим важным отличием Конкора® от других ББ является пролонгированное действие препарата. Бисопролол назначается 1 раз в сутки и позволяет контролировать АД, обладает антиангинальным действием в течение суток. Это имеет большое значение для больных СД, вынужденных часто принимать большое количество различных препаратов. Монотерапия бисопрололом приводила к достоверному снижению среднего максимального и минимального АД в ночное время и максимального систолического АД днем. Если до лечения большинство больных относилось к категории non-dipper, то после монотерапии бисопрололом суточный индекс стал соответствовать категории dipper [25].

Таким образом, Конкор® имеет очевидные преимущества в лечении пациентов с сочетанной сердечной патологией и СД. Не было отмечено пролонгирования гипогликемических состояний по сравнению с плацебо [26]. Показано, что бисопролол успешно сочетается с препаратами иного механизма действия в плане уменьшения ССЗ и смертности [27].

Дозы Конкора® при АГ и ИБС — 5-10 мг/сут.; при ХСН рекомендуется титрование дозы от 1,25 мг до 10 мг/сут. в течение 12 недель. Следует иметь в виду, что в повседневной практике в достижении целевой дозы ББ, в т.ч. бисопролола встречаются трудности. По данным голландских исследователей [28], лечивших 87 пожилых больных с СН (средний возраст 70 лет, ФВ в среднем 28%) бисопрололом или карведилолом. Через два месяца лечения бисопрололом только 33% больных получали целевую дозу препарата ( $3,1 \pm 2,6$  мг) и 41% — при выписке.

При лечении  $\beta$ - и  $\alpha$ -адреноблокатором карведилолом результаты были схожими.

Из других ББ можно выделить небиволол, лечение которым увеличивало эндотелий-зависимую вазодилатацию и снижало активность NO-синтазы у пациентов с мягкой и умеренной АГ; одновременно небиволол обладает способностью стимулировать синтез NO, в отличие от других  $\beta_1$  адреноблокаторов [29].

Необходимо помнить, что даже высоко кардиоселективные ББ не всегда безобидны. Канадские исследователи [30] проанализировали риск побочных эффектов в рандомизированных исследованиях, применяя ББ или плацебо при лечении СН, по базе данных MEDLINE за период 1966-2002 гг. Было показано, что лечение повышало абсолютный риск гипотонии — 11%; 95% CI=0-22, головокружений — 57%; 95% CI=11-104; брадикардии — 38%; 95% CI=21-54. При этом отсутствовало статистически значимое увеличение риска общего утомления в связи с лечением — 3%; 95% CI, -2 to 9. Главное, что отметили авторы мета-анализа, — снижение случаев прекращения лечения — 14%; 95% CI, -2 to 29, также как вынужденных госпитализаций из-за усугубления симптомов СН — 40%; 95% CI=22-58, ухудшения состояния больных — 52%; 95% CI=10-94 и, наконец, общей смертности больных — 34%; 95% CI=20-49. Эти результаты должны в значительной мере снимать беспокойство врача при назначении терапии ББ для многих категорий больных жизненно необходимой [30]. Показано, бисопролол в дозе 2,5 мг/сут. в комбинации с небольшой дозой гидрохлортиазида (6,25 мг) оказывает хороший антипертензивный эффект при систолической АГ пожилых и является альтернативой другим препаратам, в т.ч. ИАПФ [31]. Существуют данные о допустимости применения бисопролола в качестве антигипертензивного средства у подростков и детей [32].

Выполненное на большом материале (197 кардиологических центров включили в одногодичное наблюдение 3091 больных) научно-практическое исследование BRING-UP [33] продемонстрировало существенное улучшение прогноза при использовании ББ: карведилола, метопролола и бисопролола.

При применении ББ следует придерживаться следующих правил: учитывать противопоказания — бронхиальную астму, выраженную брадикардию, атриовентрикулярную блокаду II-III степеней, 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 (прием 1 раз в сутки) и с выраженной кардиоселективностью. Именно к таким препаратам относится Конкор®.

## Литература

1. Гогин Е.Е. Гипертоническая болезнь. Москва 1997; 400 с.
2. Messerli FH. ALLHAT, or the soft science of the secondary end point. *Ann Intern Med* 2003; 139(9): 777-80.
3. Geraci TS, Geraci SA. What ALLHAT tells us about treating high-risk patients with hypertension and hyperlipidemia. *J Cardiovasc Nurs* 2003; 18(5): 389-95.
4. Nosadini R, Tonolo G. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(Suppl 1): S1-5.
5. Gosse PS, Sheridan DJ, Zannad F, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1/5 mg versus enalapril 20 mg: LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465-75.
6. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug safety* 2001; 24: 1155-66.
7. Prichard BNC, Gillam PMS. Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension. *Br Med J* 1964; II: 725-7.
8. Плезер М.Г., Плезер Г.А. Справочник по фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Москва «Авиценна» 1996; 564.
9. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Фармакотерапия гипертонической болезни. *PMЖ* 1998; 6(19): 1228-37.
10. Schafers RF, Poller U, Ponick L, et al. Influence of adrenoceptor and muscarinic receptor blockade on the cardiovascular effects of exogenous noradrenaline and of endogenous noradrenaline released by infused tyramine. *Naunyn-Schmiedberg Arch Pharmacol* 1997; 335: 229-39.
11. Schafers RF, Nurenberger J, Herrmann I, et al. Adrenoceptors mediating the cardiovascular and metabolic effects of alpha-methylnoradrenaline in humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 918-25.
12. Маак К, Тироллер С., Шнабель П и др. Характеристика  $\beta_1$ -селективности, взаимодействия с Gs-протеином адренорецептора и обратный агонизм небиволола в миокарде человека. *PMЖ* 2004, 12 (23): 1312-20.
13. Baker JG. The selectivity of beta-adrenoceptor antagonists at the human  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  and  $\beta_3$  adrenoceptors. *Br J Pharmacol* 2005; 144(3): 317-22.
14. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38,39. *Brit Med J* 1998; 317: 703-13, 713-9.
15. Flemmer MC, Vinik AI. Evidence-based therapy for type 2 diabetes. The best and worst of times. *Postgrad Med* 2000; 107(5): 27-47.
16. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomized placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
17. Herlitz J, Hartford M, Pennert K, et al. Goteborg Metoprolol Trial: clinical observations. *Am J Cardiol* 1984; 53(13): 37D-45.
18. Janka HU, Ziegler AG, Disselhoff G, Mehnert H. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria, and haemoglobin A1 in noninsulin-dependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8(Suppl 11): S96-9.
19. von Haehling S, Genth-Zotz S, Bolger AP, et al. Effect of noradrenaline and isoproterenol on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production in whole blood from patients with chronic heart failure and the role of beta-adrenergic receptors. *Am J Cardiol* 2005; 95(7): 885-9.
20. Burniston JG, Tan LB, Goldspink DF.  $\beta_2$ -Adrenergic receptor stimulation in vivo induces apoptosis in the rat heart and soleus muscle. *J Appl Physiol* 2005; 98(4): 1379-86.
21. Balati B, Phung H, Pousset F, et al. Relationships between the antihypertensive effects of bisoprolol and levels of plasma atrial natriuretic peptide in hypertensive patients. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16(5): 361-8.
22. 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.
23. de Groote P, Delour P, Lamblin N, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53(4): 167-70.
24. Иваненко В.В., Рязанцева Н.В., Тарасов Д.Л. и др. Эффект бета-блокатора бисопролола на функцию спящего миокарда у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемической этиологии. *Кардиология* 2004; 44(7): 57-61.
25. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *MTDIA MEDICA* 2004; 400 с.
26. Heinemann I, Heise T, Ampudia J, et al. Four week administration of an ACE inhibitor and a cardioselective beta-blocker in healthy volunteers: no influence on insulin sensitivity. *Eur Heart J* 1995; 25: 595-600.
27. Schouten O, Poldermans D, Visser L, et al. Fluvastatin and bisoprolol for the reduction of perioperative cardiac mortality and morbidity in high-risk patients undergoing non-cardiac surgery: rationale and design of the DECREASE-IV study. *Am Heart J* 2004; 148(6): 1047-52.
28. Galatius S, Gustafsson F, Atar D, Hildebrandt PR. Tolerability of beta-blocker initiation and titration with bisoprolol and carvedilol in congestive heart failure – a randomized comparison. *Cardiology* 2004; 102(3): 160-5.
29. Бувальцев В.И., Спасская М.Б., Небиеридзе Д.В. и др. Фармакологическая модуляция синтеза NO у больных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003; 81(7): 51-5.
30. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Arch Intern Med* 2004; 164(13): 1389-94.
31. Benetos A, Adamopoulos C, Argyriadis P et al. Clinical results with bisoprolol 2.5 mg/hydrochlorothiazide 6.25 mg combination in systolic hypertension in the elderly. *J Hypertens* 2002; 20(Suppl 1): S21-5.
32. Sorof JM, Cargo P, Graepel J, et al. Beta-blocker/thiazide combination for treatment of hypertensive children: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Nephrol* 2002; 17(5): 345-50.
33. Maggioni AP, Sinagra G, Opasich C, et al. Beta blockers in patients with congestive heart failure: guided use in clinical practice Investigators. Treatment of chronic heart failure with beta adrenergic blockade beyond controlled clinical trials: the BRING-UP experience. *Heart* 2003; 89(3): 299-305.

Поступила 12/04-2005