

## Применение $\beta$ -адреноблокаторов при сердечной недостаточности: роль бисопролола

Ю.В. Лукина, С.Ю. Марцевич

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

### Beta-adrenoblocker in heart failure: bisoprolol role

Yu.V. Lukina, S.Yu. Martsevich

State Research Center for Preventive Medicine, State Federal Agency for Health and Social Development,  
Moscow, Russia

В статье рассматриваются основные принципы лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) и роль  $\beta$ -адреноблокаторов (ББ), в первую очередь бисопролола. Обсуждается возможность назначения ББ в качестве начальной терапии ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность,  $\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол.

Main principles of chronic heart failure (CHF) management are presented, including the role of beta-adrenoblockers (BB), in particular, bisoprolol. BB potential as initial CHF treatment is discussed.

**Key words:** chronic heart failure, beta-adrenoblockers, bisoprolol.

### Проблема хронической сердечной недостаточности

Проблема хронической сердечной недостаточности (ХСН) остается одной из актуальных проблем современной медицины. По определению Национальных рекомендаций ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006) ХСН — это заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, снижение физической активности, отеки), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме. В основе патогенеза ХСН лежит ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем [1].

Практически во всех развитых странах мира в настоящее время отмечается рост распространенности ХСН. Основными причинами этого являются: старение населения и связанное с ним накопление факторов риска (ФР) развития ХСН — увеличение заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС), артериальной гипертонией (АГ), сахарным диабетом (СД); улучшение диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболева-

ний (ССЗ), являющихся основными «поставщиками» ХСН — пороков сердца, ИБС, в первую очередь острого инфаркта миокарда (ОИМ). В 2001г по данным Euro Heart Survey Study основными причинами развития ХСН были названы ИБС (60%), клапанные пороки сердца (14%) и дилатационная кардиомиопатия (11%). Распространенность ХСН в российской популяции по данным ограниченного, популяционного исследования ЭПОХА-О-ХСН 2003 (Эпидемиологическое Обследование больных в Европейской части России — по Обращаемости ХСН) несколько превышает 5% [2].

### Основные принципы терапии ХСН

В лечении ХСН выделяют 5 основных задач:

- устранение симптомов ХСН;
- замедление прогрессирования ХСН и защита органов-мишеней (сердце, мозг, почки, сосуды);
- повышение качества жизни (КЖ);
- уменьшение числа госпитализаций;
- улучшение прогноза.

Среди различных методов лечения выделяют шесть основных для решения поставленных задач:

- диета с ограничением соли и жидкости;
- режим физической активности;
- психологическая реабилитация больных;

- медикаментозная терапия;
- электрофизиологические методы лечения;
- хирургические, механические методы лечения.

Любой из применяемых видов лечения должен помочь в достижении хотя бы 2 из 5 основных задач терапии ХСН [3,4].

Все средства медикаментозной коррекции ХСН подразделяются на три группы: основные фармпрепараты, влияние которых на клиническую картину ХСН, прогноз и КЖ доказано и не вызывает сомнений – степень доказанности А; дополнительные – эффективность и безопасность которых требуют уточнения – степень доказанности В; вспомогательные препараты, влияние которых на прогноз не известно, но их применение диктуется клинической практикой. К основным медикаментозным средствам при лечении ХСН относятся ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторы (ББ), антагонисты рецепторов к альдостерону (альдактон), диуретики, сердечные гликозиды.

Одним из ключевых моментов патогенеза ХСН является изменение нейрогормональной активности – гормонов симпатoadренальной (САС), ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем, ряда цитокинов и др., которое приводит к гипертрофии кардиомиоцитов, ускорению их апоптоза, ремоделированию сосудов, сердца и, в конце концов, развитию и прогрессированию ХСН. Вот почему три класса лекарственных препаратов, входящих в состав основных средств при лечении ХСН, по своей сути являются нейромодуляторами [5].

Главенствующую позицию среди основных лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН, занимают ИАПФ. Согласно Европейским рекомендациям по диагностике и лечению ХСН 2005 лечение ХСН следует начинать с назначения ИАПФ, постепенно титруя их дозу и добавляя к ним другие медикаменты [3].

## ББ в лечении ХСН

Относительно недавно для лечения больных с ХСН стали использовать ББ. Ранее считали, что назначение ББ противопоказано при нарушенной функции левого желудочка (ЛЖ), поскольку они уменьшают сердечный выброс (СВ). Однако впоследствии было показано, что добавление ББ к стандартной терапии диуретиками и ИАПФ, улучшает состояние, функцию сердечной мышцы, что проявляется сокращением размеров сердца и увеличением СВ. Применение ББ у больных с ХСН приводит к существенному улучшению КЖ и прогноза жизни больных.

В настоящее время факт необходимости назначения ББ при ХСН неоспорим: > 20 лет наблюдений ~ 20 тысяч пациентов в более 30 многоцент-

ровых, рандомизированных исследованиях подтвердили эффективность препаратов этой группы в уменьшении смертности у больных с ХСН любой этиологии. Однако, высокая эффективность при лечении ХСН не является классовым «достоинством» ББ и доказана в крупных, рандомизированных исследованиях лишь для нескольких представителей класса, среди которых в первую очередь следует назвать три препарата: бисопролол, метопролол сукцинат с замедленным высвобождением и карведилол. В исследованиях меньшего масштаба доказана возможность использования при ХСН еще двух ББ (небиволола и буциндолола (последний в России до сих пор не зарегистрирован)).

Лечение ББ у пациентов с ХСН обычно начинают с 1/8 оптимальной дозы препарата, постепенно увеличивая дозу (каждые 2-4 недели) в зависимости от клинической ситуации. Следует помнить, что в начале терапии ББ возможно обострение симптомов ХСН, что требует в ряде случаев повышения дозы диуретиков, снижения дозы ББ с последующим (после компенсации) возобновлением титрации доз препарата.

С патогенетической точки зрения благоприятное влияние ББ при терапии ХСН можно объяснить нейромодулирующим действием и уменьшением активности САС и РААС, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий.

Оригинальный препарат бисопролол в России известен под названием Конкор® (Никомед, Норвегия).

Бисопролол удачно сочетает в себе достоинства жирно- и водорастворимых ББ: высокую эффективность, длинный период полувыведения и небольшое количество побочных эффектов. Бисопролол имеет два пути выведения, что позволяет назначать его при нарушениях функции печени и почек. Высокая кардиоселективность бисопролола (более чем втрое превосходящая таковую у метопролола сукцината) обеспечивает надежную безопасность препарата даже в группах, скомпрометированных по развитию побочных эффектов при лечении ББ, например у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких.

Именно бисопролол стал первым препаратом, с помощью которого попытались оценить влияние ББ на общую смертность больных с ХСН: в исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) был включен 641 больной с СН различной этиологии III-IV функциональных классов (ФК) согласно классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (NYHA). К стандартной терапии (диуретик, ИАПФ) добавляли либо селективный ББ бисопролол, дозу которого титровали с 1,25 мг/сут. до 5 мг/сут., либо плацебо. Срок наблюдения составлял 2 года. Общая смертность среди больных,

лечившихся бисопрололом, оказалась лишь незначительно меньше, чем среди больных, получавших плацебо — 16,6% и 20,9% соответственно; различие статистически незначимо. Анализ в подгруппах показал, что бисопролол достоверно снижал смертность у больных, перенесших ИМ — 22,5% на фоне плацебо и 12% на фоне бисопролола, а также у больных с застойной кардиомиопатией — 20% на фоне плацебо и 9,4% на фоне бисопролола [6].

Исследование CIBIS II (The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II) стало основным, подтвердившим высокую эффективность бисопролола при лечении ХСН. При использовании бисопролола у 2600 больных с ХСН III-IV ФК (с фракцией выброса ЛЖ < 35%) в течение 1,3 года было продемонстрировано снижение риска общей смертности на 34%. Она составила 11,8% в группе, получавшей бисопролол и 17,3% в группе плацебо. Различия в смертности между основной и контрольной группами было настолько значительным, что исследование было прервано досрочно. При этом наблюдалось существенное снижение сердечно-сосудистой смертности, смертности больных от прогрессирования ХСН, а также случаев внезапной смерти (ВС). Одновременно снизилось на 20% число госпитализаций, и улучшился прогноз жизни у больных с тяжелой ХСН [7].

В исследовании BISEX (Bisoprolol Experience) была продемонстрирована возможность лечения бисопрололом ХСН II-III ФК в амбулаторных условиях врачами первичного звена. Бисопролол добавляли к терапии ИАПФ и диуретиками, начальная доза составляла 1,25 мг, затем ее постепенно увеличивали, стараясь достичь целевой 10 мг/сут. Оказалось, что у 61% больных было реально использовать бисопролол, по крайней мере, в дозе 7,5 мг/сут. Добавление бисопролола к терапии способствовало существенному улучшению состояния больных, ФК СН снизился в среднем с 2,4 исходно до 1,8 (через 24 недели после начала терапии бисопрололом) [8].

### Можно ли начинать терапию ХСН с назначения ББ?

Исследования последних 8 лет доказали, что максимальный эффект достигается при совместном применении ИАПФ и ББ. Однако в данном тандеме прерогатива первичного назначения неизменно оставалась за ИАПФ. Лишь при выведении пациента из декомпенсации ХСН и достижении оптимальной дозы ИАПФ к терапии присоединяли ББ, и начиналось медленное титрование дозы. Ряд клинических ситуаций, эмпирически требующих более раннего назначения ББ (например, у пациентов с тахикардией), поставил цель нового исследования — выяснить преимущества стартовой монотерапии ИАПФ или ББ в благополучном достижении этапа комбинированной терапии.

Исследование, посвященное выбору стартового препарата в лечении ХСН, получило название CIBIS III. В нем изучались эффективность и безопасность стартовой монотерапии бисопрололом с последующим переводом на комбинированную терапию эналаприлом в сравнении с традиционным обратным назначением препаратов: старт — с монотерапии эналаприлом с последующим присоединением бисопролола.

Теоретические предпосылки начала терапии ХСН именно с ББ существовали давно. Известно, что САС активируется на более ранних стадиях ХСН, чем РААС; ББ эффективно ингибируют обе нейрогуморальные системы, повышенной активности которых принадлежит ведущая роль в развитии и прогрессировании ХСН [5]. Одной из основных причин смерти больных с ХСН является ВС (обычно аритмическая). ББ являются одними из самых эффективных препаратов, снижающих вероятность ВС у больных, в то время как ИАПФ не обладают таким действием. Помимо этого, традиционная начальная терапия с ИАПФ, доза которого доводится до целевого значения, не позволяет в последующем достичь оптимальной дозы присоединяемого к лечению ББ [7].

В исследовании CIBIS III приняли участие 1010 пациентов > 65 лет с ХСН II-III ФК [9]. Одна группа пациентов в течение первых 6 месяцев принимала бисопролол, другая — эналаприл, затем всех пациентов переводили на комбинированную терапию, которая продолжалась в течение 18 месяцев. Компонентами первичной точки исследования считались смерть и госпитализация по любой причине. Результаты исследования подтвердили, что между группами, получавшими в качестве стартовой монотерапии бисопролол или эналаприл, статистически значимых различий в количестве компонентов первичной точки не было. Однако было выявлено несколько отчетливых тенденций. В группе больных, получавших первые 6 месяцев бисопролол, снижение риска смерти к концу года лечения составило 31% ( $p=0,06$ ), а в группе эналаприла наблюдалось более выраженное снижение риска госпитализаций и лечения декомпенсаций ХСН по сравнению с группой ББ. Это еще раз подчеркивает особенность действия ББ — они улучшают прогноз, но уступают ИАПФ по влиянию на клиническое течение ХСН [1,4,10].

Главный вывод, следующий из результатов CIBIS III: ББ, по крайней мере, также важны при лечении ХСН, как и ИАПФ, хотя выделить однородную группу больных, которым показана начальная терапия ББ, довольно сложно. Гипотеза о свободном выборе начала терапии (с ИАПФ или ББ) у пациентов с ХСН была полностью подтверждена.

По рекомендациям клиницистов, опирающихся на данные выполненных многоцентровых

исследований, наибольшего успеха, в улучшении выживаемости и достижении этапа комбинированной терапии после монотерапии ББ, можно достичь у пациентов, страдающих ИБС и/или имеющих тахикардию, с недавно диагностированной ХСН II-III ФК, характеризующейся стабильным течением [11]. В любом случае подбор терапии должен быть индивидуальным.

При рассмотрении вопроса о фармакоэкономике ББ при ХСН на основании результатов исследований CIBIS II и CIBIS III подтверждено, что по показателю затрат на спасение одной жизни больного с ХСН ББ превосходят ИАПФ, т.е. позволяют спасать больше жизней. При этом наиболее экономичным из всех ББ, применяемых при лечении ХСН, является Конкор®. По данным исследователей НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова РКНПК Росздрава истинная стоимость лечения бисопрололом одного пациента с ХСН в месяц, с учетом сэкономленных затрат на предотвращенные госпитализации равна 3 руб. 16 коп [4].

## Литература

1. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр, 2006), www.cardiosite.ru
2. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН). Серд недостат 2004; 5(1): 4-7.
3. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). Eur Heart J 2005; 26: 1115-40.
4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Хроническая сердечная недостаточность. Избранные лекции по кардиологии. ГЭОТАР-медицина, Москва 2006; 4-45, 194-247.
5. Packer M. Pathophysiology of heart failure. Lancet 1992; 340: 88-95.
6. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of b-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). Circulation 1994; 90: 1763-5.
7. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. Lancet 1999; 353: 9-13.
8. Schuchert A, BISEX Investigators. Effects of bisoprolol treatment for chronic heart failure initiated and followed up by primary care physicians. Eur J Heart Failure 2005; 7: 604-11.
9. Willenheimer R, Silke B. Possible clinical implications of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol (CIBIS) III trial. The British J Cardiol 2005, 12 (6): 448-54.
10. Heidenreich PA, Lee TT, Massie BM. Effect of beta-blockade on mortality in patients with heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. JACC 1997; 30: 27-34.
11. Komajda M, Lapuerta P, Hermans N, et al. Adherence to guidelines is a predictor of outcome in chronic heart failure: MAHLER survey. Eur Heart J 2005; 26: 1653-9.

## Заключение

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что назначение ББ при ХСН способно существенно улучшить прогноз жизни больных. Это находит прямое подтверждение в международных рекомендациях, с позиции которых врач обязан назначать ББ всем больным с ХСН при отсутствии противопоказаний к их применению. В первую очередь для этой цели необходимо использовать три ББ: бисопролол, метопролол сукцинат замедленного высвобождения и карведилол. В настоящее время отсутствуют четкие доказательства того, какой именно из этих трех ББ обладает наилучшим действием при ХСН.

Традиционно ББ добавляют к терапии ИАПФ, однако сравнительно недавно полученные данные свидетельствуют о возможности начала терапии с ББ до назначения ИАПФ. С позиций доказательной медицины единственным, который может быть использован до назначения терапии ИАПФ, является бисопролол.

Поступила 13/12-2006