

И.В. ДАВЫДОВА

/Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.А. Шупика, Киев/

Подходы к дифференцированной терапии блокаторами β -адренорецепторов больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Резюме

Підходи до диференційованої терапії блокаторами β -адренорецепторів хворих із серцево-судинними захворюваннями

I.B. Давидова

У статті проводиться огляд особливостей терапії препаратами групи блокаторів β -адренорецепторів з точки зору їх фармакологічних властивостей, особливості дії, наявних побічних ефектів. Підкреслюється необхідність правильного вибору препарату з метою попередження розвитку побічних ефектів, використання найбільш ефективний та специфічний препарат у пацієнтів із супутньою патологією. Матеріал ґрунтується на результатах проведених численних клінічних досліджень. На прикладах клінічних випадків проведено аналіз необхідності призначення та вибору препарату з групи блокаторів β -адренорецепторів.

Ключові слова: блокатори β -адренорецепторів, фармакокінетика, фармакодинаміка, лікування

Summary

Approaches to Differential Therapy Based on of Beta-Blockers in Patients with Cardiovascular Diseases

I.V. Davydova

The article provides a review of beta-blocker-based therapy approaches, and analyses pharmacological properties of different BB drugs, the specifics of their action and side effects. The author makes the emphasis on the need for proper individual choice of drug to achieve the best treatment results with selective action and minimum adverse effects, especially in patients with comorbidities. The article is based on the results of numerous clinical trials. The clinical case studies are provided to illustrate the right choice of BB drug according to individual needs of patients.

Key words: β -adrenoceptor blockers (BBs), pharmacokinetics, pharmacodynamics, treatment

Доктора – это те, кто прописывают лекарства, о которых мало знают, чтобы лечить болезни, о которых знают еще меньше, у людей, о которых они не знают вообще ничего
Вольтер, 1775 г.

Клиническую кардиологию невозможно представить без препаратов группы блокаторов β -адренорецепторов (β -АБ), которых в настоящее время известно более 40. За последние полвека клинической практики β -АБ заняли прочные позиции в профилактике осложнений и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), метаболического синдрома (МС), артериальной гипертензии (АГ). При всех этих состояниях β -АБ снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности, в том числе внезапной смерти.

Следует иметь в виду, что АГ может сочетаться с ИБС, а также ХСН и нарушениями ритма сердца. Кроме того, АГ может наблюдаться у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, поражением периферических артерий атеросклеротического происхождения, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Все

это может накладывать отпечаток на тактику лечения и выбор того или иного β -АБ.

Применение β -АБ в указанных клинических ситуациях регламентировано действующими руководствами ведущих кардиологических сообществ, которые, к сожалению, не содержат рекомендаций по выбору между существующими эффективными препаратами данной группы [1, 2]. Отсутствие подобных рекомендаций связано с недостаточностью доказательных данных, способных указать на оптимальный для применения в конкретной клинической ситуации препарат.

Современная клиническая фармакология располагает различными представителями группы β -АБ, сочетающих разнообразные дополнительные свойства, что позволяет в клинической практике в каждом конкретном случае подобрать оптимальное лечение с минимальным риском побочных эффектов.

Все ли блокаторы β -адренорецепторов одинаковы?

Блокаторы β -адренорецепторов классифицируются по фармакологическим свойствам, которые характерны в разной степени для отдельных препаратов, однако важнейшими характеристиками β -АБ с клинической точки зрения являются селективность и продолжительность действия.

Особенностью кардиоселективных β -АБ по сравнению с неселективными является большее сродство к β_1 -адренорецепторам сердца, чем к β_2 -адренорецепторам, размещенным в гладких мышцах сосудов и бронхов. Селективность действия β -АБ обеспечивает снижение риска развития побочных действий и расширяет возможности их применения при некоторых сопутствующих заболеваниях и состояниях, например, при бронхоспастических заболеваниях, поскольку в небольших дозах они не блокируют β_2 -адренорецепторы (в основном, расположенные в легких). Кроме того, это свойство позволяет избежать нежелательного действия на периферическое кровообращение, липидный и углеводный спектр крови, функциональное состояние форменных элементов крови (агрегационная активность тромбоцитов, подвижность и эластичность эритроцитов).

Фармакокинетическое различие β -АБ определяется наличием растворимости в жирах (липофильные), водной среде (гидрофильные) и водо-жирорастворимых свойств (амфилифные).

Гидрофильные β -АБ плохо всасываются в желудочно-кишечном тракте, выделяются из организма преимущественно почками в неизменном виде либо в виде активных метаболитов. Они характеризуются длительным периодом полувыведения (6–24 часа), не имеют эффекта первого прохождения через печень и не взаимодействуют с другими препаратами, которые метаболизируются в печени. При снижении функции почек (клубочковой фильтрации), особенно у лиц старшей возрастной группы и при почечной недостаточности, характерно удлинение периода полувыведения.

Липофильные β -АБ легко проникают через гематоэнцефалический барьер и способны связываться с β -рецепторами в центральной нервной системе. С одной стороны, это в ряде случаев может вызывать появление нежелательных эффектов, реализующихся через центральную нервную систему (бессонница, яркие сновидения, депрессия и др.). С другой стороны, блокируя центральные β_1 -рецепторы, препараты этой группы за счет механического повышения тонуса блуждающего нерва оказывают дополнительное антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти и улучшает выживаемость больных кардиологического профиля. Последнее обстоятельство имеет, несомненно, первостепенное значение для больных, перенесших инфаркт миокарда.

Некоторые β -АБ обладают свойствами амфилифности – способность растворяться в воде и жирах (бисопролол, ацебуталол, пиндоллол и др.), имеют два пути элиминации. Сбалансированный клиренс этих β -АБ обеспечивает безопасность их применения у больных с умеренной почечной или печеночной недостаточностью.

Таблица 1. Классификация блокаторов β -адренорецепторов

Неселективные			Селективные		
+ ВСА	– ВСА	α_1 -блокаторы	+ ВСА	– ВСА	α_1 -блокаторы
Надоллол Пропранолол Соталлол Тимолол	Алпронолол Картеолол Окспронолол Пенбутолол Пиндоллол	Карведилол Лабеталлол	Атенолол Бетаксолол Бисопролол Метопролол Эсмолол	Ацебуталлол Ксамотерол Целипролол (β_2 -агонист)	Бевантолол НО Небиволол

Таблица 2. Разделение блокаторов β -адренорецепторов на гидрофильные и липофильные

Препарат	Путь элиминации	Коэффициент растворимости в жирах
Атенолол	Преимущественно почками	0,06
Картеолол		0,25
Надоллол		0,4
Соталлол		0,1
Целипролол	Почками и печенью	0,4
Бисопролол		0,5
Пиндоллол		0,5
Ацебуталлол		0,85
Бетаксолол	Преимущественно печенью	0,8
Лабеталлол		0,95
Метопролол		
Пенбутолол		0,95
Пропранолол		1,0
Тимолол		0,8

По мере широкого внедрения β -АБ в клиническую практику были созданы препараты, способные вызывать вазодилатацию периферических артерий за счет разных механизмов: с участием адренорецепторного звена (α_1 -блокаторы карведилол и лабеталлол, β_2 -стимулятор целипролол) и без его участия (небиволол, буциндолол). Следует признать, что наличие вазодилаторного компонента значительно нивелирует реализацию β -блокирующих свойств препаратов, однако при некоторых клинических ситуациях может иметь положительное влияние.

Некоторые β -АБ (небиволол, бисопролол, бетаксолол, надоллол, метопролол CR/XL – лекарственная форма с контролируемым высвобождением) обладают весьма полезным свойством – большой продолжительностью действия и, соответственно, плавным изменением кривой концентрации препарата. Это позволяет назначать их 1 раз в сутки и в составе комбинированной терапии, составлять простые и понятные для больных схемы лечения, которые легче выполнять.

Бисопролол – высокоселективный β_1 -адреноблокатор, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом, с длительным периодом полувыведения (10–12 часов). В терапевтически рекомендуемых дозах (от 2,5 до 20 мг) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении β_2 -адренорецепторов

и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, дислипидемия или гипокалиемия, не оказывает ангиоспастического влияния на артерии, не вызывает бронхоспазм. Препарат умеренно снижает артериальное давление (АД), в основном – за счет жесткого контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Фармакокинетической особенностью бисопролола является его высокая биодоступность (>90%) и растворимость одновременно в липидах и в воде (амфифильность), что обуславливает двойной путь элиминации – через печень и почки, не требует коррекции терапевтической дозы при заболевании этих органов. Фармакокинетика бисопролола не зависит от патологических изменений белкового состава плазмы крови (например, при повышении концентрации кислых α_1 -гликопротеидов), так как только 30% активного вещества в крови связано с белками плазмы.

Двойной путь элиминации бисопролола имеет немаловажное клиническое значение. Так, при применении бисопролола (препарат Бисостад, STADA, Германия) в дозе 5–10 мг у больных с постинфарктной ишемической кардиомиопатией и неалкогольной жировой болезнью печени наблюдалось улучшение биохимических показателей функции печени только за счет применения препарата, обладающего двойным путем выведения, даже без назначения гепатопротекторов. В данном исследовании препаратом сравнения (контрольная группа) был метопролола тартрат в дозе 25–50 мг. В конце исследования не наблюдалось различий в контроле АД в обеих группах – как систолического, так и диастолического, в дневное и ночное время. Однако интересны полученные результаты по определению уровня печеночных ферментов. Несмотря на то, что не было отмечено изменений уровня билирубина (показатели были в пределах нормы в обеих группах в ходе исследования), наблюдалось достоверное снижение уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) в группе бисопролола через 8 недель лечения – с $44,49 \pm 7,31$ до $39,12 \pm 7,23$ нмоль/схл; в контрольной группе этот показатель не изменился. В основной группе наблюдалось снижение уровня γ -глутамилтранспептидазы (ГТТ) с $49,11 \pm 10,24$ до $42,24 \pm 8,19$ Ед/л, чего не происходило в группе контроля.

Это дает основание рекомендовать преимущественно назначение бисопролола (в частности, препарат Бисостад, STADA, Германия) пациентам с сопутствующей патологией печени.

Карведилол – неселективный β -АБ без внутренней симпатомиметической активности. Наличие у препарата α_1 -блокирующего эффекта вызывает вазодилатацию периферических артерий. Следует признать, что наличие вазодилаторного компонента значительно нивелирует реализацию β -блокирующих свойств препарата, однако при некоторых клинических ситуациях может иметь положительное влияние, в частности, при АГ и сердечной недостаточности. Препарат снижает АД, в первую очередь, за счет вазодилатации и умеренного контроля ЧСС.

Блокаторы β -адренорецепторов в клинической практике

Выбор антигипертензивной терапии у больных АГ сложен. Он обусловлен необходимостью исключения препаратов, оказы-

вающих неблагоприятное воздействие на процессы метаболизма глюкозы и липидов, особенно у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ >25 кг/м²). Кроме того, необходимо учитывать сопутствующие заболевания, такие как ХОБЛ, периферических сосудов, заболевания почек. Одновременно лекарственные средства должны обладать нефро-, кардио- и сосудопротективными эффектами.

Артериальная гипертензия

В списке основных антигипертензивных препаратов, применяемых при лечении АГ, β -АБ занимают одно из главных мест, уступая по частоте назначения, может быть, только ингибиторам АПФ. Однако по способности снижать АД они не уступают другим препаратам основного ряда. По результатам ряда рандомизированных исследований именно терапия β -АБ ($\pm$ диуретики) снижает вероятность возникновения инсульта в среднем на 40%.

Согласно Рекомендациям по лечению АГ Европейского общества кардиологов дополнительным показанием к назначению β -АБ, т.е. делающим их выбор оптимальным, является наличие стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, застойной сердечной недостаточности, тахикардии.

Блокаторы β -адренорецепторов снижают АД благодаря снижению сердечного выброса и угнетению секреции ренина. Для лечения АГ применяются все группы β -АБ: селективные и неселективные, с внутренней симпатомиметической активностью и без нее. В эквивалентных дозах они обладают подобным антигипертензивным эффектом. При лечении АГ предпочтение следует отдавать пролонгированным лекарственным формам β -АБ, действующим в течение 24 часов и предотвращающим утреннее подъема АД, таким как бисопролол, бетаксолол, карведилол, небиволол, пролонгированный метопролол. Исходя из особенностей патогенеза АГ, а именно участия симпатoadrenalовой системы в формировании гипертензии, и действия, которое оказывают β -АБ на ее активность, следует сделать вывод, что их целесообразно применять и на ранних стадиях АГ, особенно когда имеются симптомы гиперсимпатикотонии. Их можно назначать также при АГ у беременных, если польза от их применения превосходит вероятный риск. При очень высоком АД лучше назначить β -АБ с α_1 -блокирующим действием (карведилол), так как он в большей степени снизит АД, чем кардиоселективный β -АБ, лишенный способности вызывать вазодилатацию периферических артерий (бисопролол). При исходно умеренной тахикардии и высоком АД предпочтение можно отдать карведилолу, в то время как при исходно выраженной тахикардии лучше выбрать бисопролол.

Однако в реальной жизни более 50% пациентов, которым необходимы β -АБ (в том числе пациенты, перенесшие инфаркт миокарда), не получают адекватную терапию, и только 5% из них имеют реальные противопоказания к применению или непереносимость β -АБ. По мнению экспертов, в Украине основной причиной неназначения врачами адекватных доз β -АБ является не развитие побочных эффектов препаратов, а опасение за вероятность их проявления, прежде всего – чрезмерного снижения уровней ЧСС и АД.

Данные доказательной медицины свидетельствуют о том, что рациональная антигипертензивная терапия существенно улучшает прогноз больных с АГ, которые имеют сопутствующие заболевания – сердечную недостаточность, нефропатию, сахарный диабет и др. Каждый класс лекарственных препаратов имеет противопоказания, а также доказательства благоприятного влияния в конкретных клинических ситуациях. Выбор лекарственных средств должен быть сделан в соответствии с этими доказательствами.

1. Артериальная гипертензия в сочетании с ишемической болезнью сердца

Можно без преувеличения утверждать, что появление β -АБ произвело «маленькую революцию» в лечении ИБС, в частности, стабильной стенокардии, лечение которой стало более эффективным, нежели это было при использовании нитратов (как короткодействующих, так и пролонгированных). У больных ИБС высокая ЧСС является независимым фактором риска общей и сердечно-сосудистой смертности, а также предиктором нефатальных сердечно-сосудистых событий. Все это делает необходимым использование лекарственных средств, способных эффективно снижать ЧСС, среди которых β -АБ по праву занимают лидирующую позицию. Препараты данного класса обладают выраженным антиангинальным и антиишемическим действием, сравнимым с таковым у нитратов и антагонистов кальция, поэтому они вместе с последними входят в группу препаратов первого ряда у больных ИБС со стабильной стенокардией. β -АБ особенно показаны больным стенокардией, перенесшим ранее инфаркт миокарда (ИМ), поскольку во многих рандомизированных исследованиях продемонстрирована способность β -АБ повышать выживаемость таких пациентов. Улучшение прогноза больных стенокардией без ИМ в анамнезе на сегодня убедительно не доказано, однако данные международного исследования Beta-Blocker Pooling Project указывают на возможность такого положительного влияния β -АБ.

Каких-либо определенных критериев выбора β -АБ у больных ИБС нет, но большое значение имеет доказанная эффективность и хорошая переносимость препарата, а также удобство его приема, например, 1 раз (не чаще 2 раз) в сутки. Одним из таких препаратов является высокоселективный β -АБ бисопролол, который особенно показан больным с высоким риском развития ИМ и тахикардиями. Его антиангинальное действие продемонстрировано в исследовании *TIBBS* (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study). Было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия.

Антиишемический эффект бисопролола обусловлен снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения ЧСС и силы сердечных сокращений, возникающего при блокировании β_1 -адренорецепторов миокарда. Бисопролол одновременно обеспечивает улучшение перфузии миокарда за счет увеличения времени диастолы, снижения конечного диастолического давления в левом желудочке и повышения градиента давления, определяющего коронарную перфузию во время диастолы.

В настоящее время проведено немало отечественных исследований, подтверждающих эффективность бисопролола у пациентов с разнообразной сердечно-сосудистой патологией. Так, в отделении симптоматических гипертензий ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины на протяжении 2 месяцев проводилось исследование по оценке эффективности и безопасности бисопролола (Бисостад, компании STADA, Германия) у пациентов с ИБС и АГ 1–2-й степени. Было установлено, что через 1 месяц наблюдения целевой уровень АД был достигнут у 60% больных. При комбинации препарата Бисостад с ингибитором АПФ лизиноприлом на этапе 8 недель терапии целевой уровень АД был достигнут у 80% пациентов. Высокая антигипертензивная активность бисопролола (в виде монотерапии или в сочетании с лизиноприлом) была подтверждена достоверным снижением среднесуточного, дневного и ночного САД и ДАД. Кроме того, достоверно снизилась вариабельность дневного и ночного САД, скорость и величина утреннего подъема САД. Улучшились также показатели велоэргометрии: отмечено снижение уровней АД и ЧСС на высоте нагрузки, возросла величина пороговой нагрузки и общая длительность нагрузки, улучшилось восстановление после нагрузки. Переносимость лечения пациентами было хорошим. Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что Бисостад – эффективный антигипертензивный препарат с выраженным антиишемическим действием, который хорошо переносится и обеспечивает высокую эффективность у пациентов с АГ в сочетании с ИБС.

И еще один немаловажный момент – бисопролол при длительном применении не влияет на уровни фракций атерогенного холестерина (триглицериды, холестерин липопротеидов низкой плотности – ХС ЛПНП), даже при длительном лечении.

Если у пациента имеется угроза возникновения внезапной сердечной смерти, можно отдать предпочтение карведилолу – липофильному β -АБ, легко проникающему через гематоэнцефалический барьер и способному связываться с β -рецепторами в центральной нервной системе. Блокируя центральные β_1 -рецепторы, карведилол за счет механического повышения тонуса блуждающего нерва оказывает дополнительное антифибрилляторное действие, что снижает риск внезапной смерти и улучшает выживаемость больных кардиологического профиля.

Таким образом, каких-либо определенных критериев выбора β -АБ у больных ИБС нет, но большое значение имеет доказанная эффективность и хорошая переносимость препарата.

2. Артериальная гипертензия и сахарный диабет

Назначение β -АБ больным с сахарным диабетом (СД) и АГ имеет патогенетическое обоснование, поскольку существует тесная прямая взаимосвязь между инсулинорезистентностью и симпатической активностью. Контроль АД по своей эффективности улучшения прогноза у больных СД 2-го типа занимает сейчас приоритетное место среди других аналогичных вмешательств. По данным IDF [29] контроль уровня АД позволяет снизить развитие сердечно-сосудистой патологии у больных СД 2-го типа на 51%, в то время как контроль гиперлипидемии снижает у них

смертность от ИБС на 36%, а тщательная коррекция уровня гликемии снижает частоту развития ИМ на 16%. У больных с СД, получавших β -АБ по поводу АГ и/или ИБС, выявлено высокодоверное снижение смертности (на 36%) по сравнению с пациентами с СД, которым β -АБ назначены не были. Таким образом, у больных с АГ, ИБС либо сердечной недостаточностью наличие СД не должно быть причиной отказа от назначения β -АБ.

О негативном метаболическом действии β -АБ мы слышим еще со студенческой скамьи. С того времени обычно остается в памяти, что β -АБ нельзя назначать пациентам с СД. Это в дальнейшем отражается и на практической деятельности врачей. Лечение типичными неселективными β -АБ может вызывать вазоконстрикцию и снижение кровотока, что приводит к уменьшению индуцированного инсулином захвата глюкозы, другими словами – к инсулинорезистентности.

Чувствительность к инсулину при использовании β_1 -селективных адrenoблокаторов ухудшается в меньшей степени, чем под влиянием неселективных β -АБ. Если же β -АБ обладают еще и вазодилатирующими свойствами, то они, как правило, в умеренных дозах не снижают чувствительность тканей к инсулину, поскольку периферический кровоток не страдает. Согласно исследованию GERMINI индекс HOMA достоверно снижался на фоне приема карведилола (т.е. повышалась чувствительность тканей к инсулину), в то время как при применении метопролола достоверных изменений индекса HOMA не было отмечено. Аналогично изменялся и уровень гликозилированного гемоглобина. При сравнении четырех β -АБ (атенолол, карведилол, бисопролол и небиволол) у пациентов с метаболическим синдромом и инсулинорезистентностью (индекс HOMA >3) не имело значения, какой β -АБ применялся, кроме атенолола. При приеме всех β -АБ происходило достоверное снижение индекса HOMA. У пациентов же с клиническими проявлениями метаболического синдрома, но без инсулинорезистентности (индекс HOMA <3) ни карведилол, ни бисопролол достоверно не изменяли величину индекса HOMA, а прием атенолола ее достоверно увеличивал.

Увеличение массы тела – еще один предполагаемый механизм снижения чувствительности к инсулину под влиянием β -АБ. Однако для β -АБ с вазодилатирующими свойствами характерно менее выраженное влияние на массу тела. В вышеупомянутом исследовании GERMINI прием карведилола не ассоциировался с достоверным повышением массы тела, в отличие от приема метопролола тартрата.

При инсулинозависимом сахарном диабете β -АБ могут маскировать некоторые адренергические симптомы гипогликемии (тремор, тахикардию) при сохранении сильного потоотделения. Выход из гипогликемического состояния у больных, получающих β -АБ, также затруднен. Это связано с тем, что основные механизмы повышения уровня глюкозы в крови в ответ на гипогликемию (секреция глюкагона, гликогенолиз и глюконеогенез) заблокированы. Поэтому у инсулинозависимых пациентов высокоселективная β_1 -адrenoблокада наиболее предпочтительна.

Благоприятный эффект применения β -АБ у больных СД нашел свое отражение в опубликованных в январе 2007 года совместных рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейской ассоциации по лечению сахарного диабета.

Таким образом, данные о негативном влиянии β -АБ на обмен глюкозы и липидов сильно преувеличены. В случае необходимости пациентам с СД данный класс антигипертензивных препаратов назначать можно. При повышенном риске развития СД следует избегать назначения неселективных β -АБ и их комбинации с диуретиками, при этом предпочтительнее назначать β -АБ с вазодилатирующими свойствами.

3. Артериальная гипертензия и сердечная недостаточность

Одним из тяжелых последствий ИБС, АГ и других ССЗ является ХСН. Многочисленные плацебо-контролируемые исследования с использованием β -АБ доказали их клиническую эффективность и способность снижать риск смерти у больных ХСН: добавление β -АБ к стандартной терапии приводит к значительному ($>30\%$) снижению риска смерти от всех причин и от ССЗ, что даже превосходит эффект ингибиторов АПФ.

На практике у больных ХСН следует использовать препараты, эффективность которых у данного контингента больных достаточно высока и доказана в крупных международных исследованиях: пролонгированные формы метопролола, бисопролол, карведилол и небиволол.

Как было показано в исследовании Г.В. Дзяк и А.А. Ханюкова, в комплексном лечении больных с АГ 1–2-й ст. и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, осложнившихся ХСН II–III ФК, хорошо себя зарекомендовал препарат Кардиостат (карведилол, STADA, Германия). Препарат хорошо переносился пациентами, не приводил к возникновению побочных эффектов, требующих отмены терапии, а также не было отмечено негативных изменений со стороны лабораторных показателей.

В настоящее время отсутствуют рекомендации по дифференцированному выбору β -АБ в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности. Это связано с недостаточным количеством доказательных данных, способных указать на оптимальный для применения в конкретной клинической ситуации препарат. Восполнить этот пробел призваны прямые сравнительные клинические исследования различных β -АБ и объединяющие их результаты мета-анализы.

Одной из таких работ стал недавно завершившийся мета-анализ результатов исследований, сравнивавших эффекты β -АБ карведилола с влиянием β_1 -селективных β -АБ – атенолола, метопролола, бисопролола и небиволола на заболеваемость и смертность пациентов с острым ИМ или сердечной недостаточностью, проведенный группой исследователей под руководством доктора J. di Nicolantonio. В основу мета-анализа и вошедших в него исследований легла гипотеза, согласно которой карведилол благодаря сосудорасширяющему воздействию и антиоксидантному эффекту может обеспечить более мощное положительное воздействие на уровень сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости у этой категории кардиологических больных.

Были получены данные, согласно которым прием карведилола значительно снижал уровень смертности от всех причин у пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению с приемом других β -АБ. Авторы предположили существование нескольких механизмов, объясняющих полученные результаты:

1. Связь между выявленным положительным влиянием карведилола и плейотропными эффектами препарата (антиоксидантным и сосудорасширяющим), отсутствующими у большинства других часто назначаемых β -АБ (атенолола, метопролола и бисопролола).
2. Наличие у карведилола антиаритмического эффекта, выраженного в большей степени, чем у некоторых других β -АБ, что подтверждается рядом исследований.
3. Влияние карведилола не только на β_1 -, но и на β_2 -адренергические рецепторы, которые активизируются при развитии сердечной недостаточности. Это свойство обеспечивает более полную блокаду адренергической активности в тканях миокарда, что может быть важно для пациентов с сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда.
4. Различия в механизме влияния на уровень АД. Карведилол снижает АД преимущественно за счет вазодилатации, в то время как гипотензивный эффект β_1 -селективных β -АБ обусловлен, в основном, снижением сердечного выброса, что может быть нежелательным у больных с сердечной недостаточностью.
5. Благоприятное воздействие карведилола на сердечный выброс, более выраженное по сравнению с другими стандартными β -АБ, не обладающими вазодилатирующей активностью. По существующим данным карведилол улучшает функциональный класс сердечной недостаточности по классификации NYHA, повышает ударный объем и систолическую работу по сравнению с терапией атенололом и метопрололом.
6. Положительное влияние карведилола на обменные процессы.
7. Отсутствие у карведилола влияния на плотность β_1 -адренорецепторов и их чувствительность к адренергической стимуляции.

А вот возможной причиной повышения уровня смертности на фоне приема кардиоселективных β -АБ может быть ребаунд-эффект в виде тахикардии, возникающей при нарушении режима приема препарата, значительно ухудшающей состояние пациентов с сердечной недостаточностью и повышающей вероятность смертельного исхода.

Таким образом, карведилол снижает уровень смертности от всех причин по сравнению с β_1 -селективными β -АБ (атенолол, бисопролол, метопролол и небиволол) у больных с систолической сердечной недостаточностью или острым ИМ, что говорит о преимуществе карведилола и пользе его применения у данных категорий кардиологических больных. При развитии головокружения и/или гипотензии как побочных эффектов терапии карведилолом при сердечной недостаточности замена β -АБ на бисопролол позволяет устранить нежелательные явления и повысить вероятность достижения целевой дозы препарата для влияния на положительный прогноз больного при ХСН.

4. Сердечная недостаточность и хроническая обструктивная болезнь легких

ХОБЛ диагностируется приблизительно у трети пациентов с ХСН, это заболевание является одной из основных причин как

недостаточного назначения, так и недостаточного дозирования β -АБ. Результаты обсервационных исследований относительно эффективности и безопасности β -АБ подтвердили их эффективность у больных с данной сочетанной патологией.

Несмотря на отсутствие веских противопоказаний, терапевты часто отменяют β -АБ у пациентов с ХОБЛ из-за легочных и других осложнений. β -АБ могут приводить к усилению выраженности клинических симптомов и признаков урета пациентов, но зачастую эти события – умеренной выраженности, преходящие и не требуют отмены препарата.

В ряде исследований обнаружено различное влияние на легочную систему селективных и неселективных β -АБ, но полученные результаты не позволяли сделать окончательные выводы. Ни в одном исследовании не была проведена проспективная оценка эффектов селективных и неселективных β -АБ при титровании до целевой или максимально переносимой дозы у пациентов с сочетанием ХСН и ХОБЛ.

Поэтому большой интерес вызвало проведенное в Словении рандомизированное открытое исследование, целью которого было сравнить действие карведилола и бисопролола у пациентов с ХСН (фракция выброса левого желудочка <40%) и ХОБЛ. Средние суточные дозы бисопролола и карведилола в процессе наблюдения составили 6,4 мг и 47 мг соответственно. Инициация и титрование дозы β -АБ до целевой или максимально переносимой были возможны у 87% пациентов с сочетанием ХСН и ХОБЛ, а 49% – достигли целевой дозы. Неблагоприятные события и отмена препарата исследования чаще отмечались в группе карведилола. Сердечно-сосудистые эффекты препаратов были сходными; тем не менее, бисопролол оказывал более благоприятный эффект на показатели функции внешнего дыхания и обуславливал меньше побочных реакций со стороны легких.

Исследование CIBIS ELD – первое прямое сравнение переносимости карведилола и бисопролола людьми пожилого возраста. В этом исследовании нашли свое отражение разные фармакологические свойства препаратов. Бисопролол оказывал большее влияние, чем карведилол, на ЧСС, поэтому брадикардия чаще возникала у пациентов, принимавших бисопролол. Наличие у карведилола α_1 -блокирующего эффекта, вызывающего вазодилатацию периферических артерий, приводило к несколько большему снижению АД и количеству случаев гипотензии по сравнению с бисопрололом.

Легочные расстройства (включавшие изменение ОФВ₁ более чем на 20% или клинические симптомы, такие как одышка, обструктивные расстройства вентиляции и бронхоспазм) также выявлялись несколько чаще в группе некардиоселективного карведилола. Поэтому при сопутствующей бронхолегочной патологии следует отдавать предпочтение все-таки бисопрололу.

Таким образом, у пациентов с ХСН вследствие систолической дисфункции левого желудочка и сопутствующей ХОБЛ не следует отказываться от спасающей жизнь терапии с применением β -АБ. Результаты исследований демонстрируют, что эти пациенты способны переносить лечение указанным классом препаратов. В клинической практике желательнее более медленное титрование дозы препарата с более частыми визитами к врачу и учетом дополнительной информации при выборе препарата из группы

β -АБ. Предпочтение необходимо отдавать высокоселективным препаратам, таким как бисопролол. В этой специфической подгруппе пациентов с целью индивидуализации предложенного руководства лечения может потребоваться анализ функции внешнего дыхания и в некоторых случаях – направление к пульмонологу.

5. Заболевания периферических артерий

Синдром Рейно достаточно редко встречается при использовании высокоселективных β -АБ и чаще – у лиц с уже существующими заболеваниями периферических артерий на фоне высоких начальных доз. Многочисленными исследованиями доказано, что назначение β -АБ пациентам с заболеваниями периферических артерий так же, как при ХОБЛ, ассоциируется с улучшением прогноза. Считается, что использование β -АБ с вазодилатирующими свойствами более безопасно в плане снижения периферического кровотока, чем других β -АБ. Согласно мета-анализу 11 исследований с применением β -АБ у пациентов с перемежающейся хромотой не наблюдалось существенного ухудшения симптоматики.

Так, при сравнении влияния пропранолола и карведилола на кровоток в нижних конечностях было продемонстрировано его снижение после введения пропранолола и повышение на фоне карведилола. Такое положительное влияние карведилола, вероятно, связано с его α -блокирующим эффектом.

Однако β -АБ следует осторожно использовать у пациентов с критической ишемией, которым любое острое снижение АД противопоказано.

Таким образом, использование β -АБ с вазодилатирующими свойствами (Кардиостад) более безопасно в плане снижения периферического кровотока у пациентов с заболеваниями периферических артерий, чем других β -АБ.

6. Эректильная дисфункция

Эректильная дисфункция (ЭД) – это то, в чем чаще всего «обвиняют» β -АБ. Распространенность ЭД среди пациентов с АГ значительно выше, чем среди нормотензивных пациентов. Существуют наблюдения, показывающие, что чем дольше существует АГ и чем больше степень повышения АД – тем чаще и в большей степени обнаруживается ЭД. Кроме того, оказывается, что даже у лиц с предгипертензией ЭД встречается чаще, чем у нормотензивных лиц.

Считается, что применение β -АБ и диуретиков чаще всего приводит к такому побочному явлению, как ЭД. Однако ряд плацебо-контролируемых исследований этого не подтверждает, в частности, исследование TOMHS. В этом исследовании контроль АД (уровень САД <140 мм рт.ст.) ассоциировался с меньшей (в 2,17 раза) вероятностью выявления ЭД в начале наблюдения.

В исследовании Shiri с соавторами при опросе 2837 мужчин выявлено, что на протяжении 5 лет приема различных антигипертензивных препаратов наиболее часто ЭД ассоциировалась с приемом блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), неселективных β -АБ и антагонистов кальция.

β -АБ, особенно неселективные, вероятно, снижают периферический кровоток и способствуют α -адреностимуляции. Кроме того, влияние на липидный обмен, вероятно, оказывает влияние на выработку половых гормонов.

С другой стороны, риск можно минимизировать, используя высокоселективные β -АБ (бисопролол). Более того, имеются сведения, что бисопролол не влияет на половую функцию, а по ряду показателей обладает способностью ее повышать.

Для β -АБ с вазодилатирующим эффектом такое побочное явление, как ЭД, встречается редко, имеются исследования, показывающие улучшение эректильной функции на фоне приема небиволола. Карведилол, обладая α -адреноблокирующим эффектом, также редко вызывает ЭД. При сравнении влияния бисопролола, карведилола и небиволола на сексуальную функцию, гемодинамику сосудов полового члена у мужчин с АГ оказалось, что ни один из изучаемых препаратов не ухудшал эректильную функцию, все они способствовали улучшению кровотока в сосудах полового члена при эффективном снижении системного АД.

Таким образом, снижение системного АД на фоне применения любого класса антигипертензивных препаратов может приводить к снижению притока крови к половому члену, особенно у мужчин в возрасте 60 лет и старше, таким образом способствуя развитию ЭД. С целью предупредить развитие данных побочных эффектов на первых порах достаточно сделать правильный выбор препаратов группы β -АБ, т.е. использовать высокоселективные β -АБ или β -АБ с вазодилатирующим эффектом, которые во многих исследованиях продемонстрировали хорошую эффективность и безопасность. По мнению многих исследователей, β -АБ чаще вызывают ЭД психогенного характера.

7. Лица пожилого возраста

Возраст является прогностически независимым фактором, увеличивающим риск развития всех сердечно-сосудистых осложнений АГ – инсульта, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности. Это означает, что при одинаковом уровне систолического и диастолического АД риск развития этих осложнений у лиц пожилого возраста выше, чем у людей молодого и среднего возраста. Способность гипотензивной терапии снижать риск развития осложнений у больных пожилого возраста с АГ доказана в ряде крупных многоцентровых исследований, и среди них в 3 исследованиях препаратами выбора были β -АБ. Тем не менее, частота назначения β -АБ этой возрастной категории больных в амбулаторных условиях составляет всего 8%, лишь каждый третий среди лиц в возрасте старше 75 лет получает β -АБ, а среди пациентов старше 85 лет – лишь каждый четвертый. Такая ситуация привела к тому, что был проведен специальный анализ смертности больных пожилого возраста в зависимости от наличия β -АБ в схеме лечения имеющих у них ССЗ. Установлено, что смертность в группе лиц пожилого возраста, получавших β -АБ, была на 32% ниже, чем у пациентов, которым при наличии показаний эти препараты назначены не были (различия высокодостоверны). Возможной причиной необоснованно редкого назначения β -АБ пациентам пожилого возраста является весьма распространен-

ное мнение о снижении их эффективности с возрастом и о большой частоте побочных эффектов. Однако в ряде работ было показано, что бисопролол одинаково эффективно снижает АД как у пациентов пожилого возраста, так и у молодых пациентов. На фоне монотерапии бисопрололом нормализация ДАД может быть достигнута у 80% больных АГ старше 60 лет.

Таким образом, кардиоселективные β -АБ являются эффективными антигипертензивными препаратами, благоприятно влияющими на прогноз не только в молодом и среднем возрасте, но и у пациентов пожилого возраста.

Что мешает проводить эффективную терапию блокаторами β -адренорецепторов и как повысить приверженность к лечению?

Несмотря на доказанную эффективность β -АБ, как это ни парадоксально, имеется ряд субъективных обстоятельств, сдерживающих их применение (учитывая частоту назначения и недостаточность применяемых доз) в широкой клинической практике. Однако в целом трудно предположить, что риск развития побочных эффектов настолько высок, насколько часто β -АБ не назначаются в составе базисной терапии кардиологических больных. Следует признать, что риск развития побочных эффектов β -АБ со стороны врачей явно преувеличен и, по-видимому, соответствует частоте их неназначения при имеющихся показаниях.

В заключение необходимо отметить, что β -АБ являются важной группой фармакологических средств с уникальным механизмом действия и широким спектром клинического применения. Современная клиническая фармакология насчитывает около четырех десятков различных представителей этой группы, сочетающих разнообразные дополнительные свойства, что позволяет в клинической практике в каждом конкретном случае подобрать оптимальное лечение с минимальным риском побочных эффектов.

Таким образом, с целью предупреждения развития описанных выше побочных эффектов на первых порах достаточно сделать правильный выбор β -АБ, т.е. использовать более эффективный и специфичный препарат у пациентов с сопутствующей патологией.

Примеры клинических случаев

Пациент Н., 74 лет. Диагноз: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (Q-ИМ, март 2003), СН IIA с систолической дисфункцией левого желудочка, II ФК по NYHA. ХОБЛ, стадия ремиссии, ДН II ст.

Назначение: учитывая наличие у больного ХОБЛ в стадии ремиссии, ДН II ст., целесообразно выбрать высококардиоселективный β -АБ бисопролол – титрование начиная с дозы 1,25 мг в сутки (при условии хорошей переносимости) до 10 мг в сутки (повышение пошаговой дозы не чаще 1 раза в 2 недели).

Пациентка А., 72 лет. Диагноз: Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, гипертензивное сердце. ИБС: постинфарктный кардиосклероз (не Q-ИМ, февраль 2004), постоянная форма фибрилляции предсердий. СН II с систолической дисфункцией левого желудочка, IV ФК по NYHA. СД 2-го типа, субкомпенсированный.

Назначение: предпочтительнее назначать β -АБ с вазодилатирующими свойствами, учитывая наличие у больной СН II с систолической дисфункцией левого желудочка, IV ФК по NYHA. СД 2-го типа, субкомпенсированный.

Карведилол – титрование начиная с дозы 6,25 мг в сутки (при условии хорошей переносимости) до 50 мг в сутки (повышение пошаговой дозы не чаще 1 раза в 2 недели).

Пациент В., 62 лет. Диагноз: ИБС: постинфарктный (2009) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск очень высокий. СН IIB. СД 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный. ХОБЛ, фаза ремиссии. Эмфизема легких. ДН II ст.

Назначение: учитывая наличие у больного ХОБЛ, ДН II ст., целесообразно выбрать высококардиоселективный β -АБ бисопролол.

Пациентка С., 54 лет. Диагноз: ИБС: стабильная стенокардия III ФК, частая суправентрикулярная экстрасистолия. СН I. СД 2-го типа, средней степени тяжести, субкомпенсированный.

Назначение: целесообразно выбрать высококардиоселективный β -АБ бисопролол.

Пациент Н., 67 лет. Диагноз: ИБС: постинфарктный (2009) кардиосклероз. Гипертоническая болезнь III стадии, 2-й степени, риск очень высокий. Облитерирующий атеросклероз нижних конечностей II стадии с поражением обеих конечностей с явлениями хронической артериальной недостаточности II–III степени.

Назначение: предпочтительно назначать β -АБ с вазодилатирующими свойствами карведилол, учитывая наличие у больного облитерирующего атеросклероза нижних конечностей II стадии с поражением обеих конечностей с явлениями хронической артериальной недостаточности II–III степени.

Список литературы находится в редакции

БІСОСТАД®

бісопрололу геміфумарат

Німецька якість — впевненість у лікуванні!



- Антигіпертензивний ефект та контроль ЧСС протягом доби*
- Зручний вибір терапевтичних доз 5 мг, 10 мг
- Доступний для пацієнтів**

Склад: 1 таблетка, 10 мг, вкрита плівковою оболонкою, містить 10 мг бісопрололу геміфумарату; допоміжні речовини.

Фармакотерапевтична група: Селективні блокатори β-адренорецепторів. Код АТС C07 AB07.

***Фармакологічні властивості:** Період напіввиведення (10–12 годин) забезпечує терапевтичну дію препарату протягом 24 годин після прийому однієї добової дози.

Показання: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця (стабільна стенокардія), хронічна серцева недостатність. **Протипоказання:** гостра серцева недостатність, хронічна серцева недостатність у стані декомпенсації, брадикардія, гіпотензія, бронхіальна астма чи хронічне обструктивне легеневе захворювання, стенокардія Принцметала, вагітність та лактація, дитячий вік.

Побічна дія: відчуття холоду чи оніміння кінцівок, поява брадикардії, ортостатична гіпотензія; підвищена стомлюваність, головний біль, нудота, чутливі реакції з боку шкіри.

Більш детальна інформація міститься в повній інструкції для медичного застосування препарату.

** за даними <http://www.apteka.ua/wpcontent/uploads/2012/06/145642.html> «Наказ МОЗ України «Про затвердження реєстру граничного рівня оптово-відпускних та порівняльних (референтних) цін».

Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками.
Р. п. UA/3987/01/01, UA/3987/01/02 від 29.10.2010, видане МОЗ України.

STADA
Arzneimittel

**Незмінні традиції
німецької якості з 1895 року**