

Шалаев С.В., Кремнева Л.В., Абатурова О.В.

Бисопролол в лечении хронической сердечной недостаточности

Кафедра кардиологии ТюмГМА, г. Тюмень

Shalaev S.V., Flint L.V., Abaturova O.V.

Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure

Резюме

Кардиоселективный бета-блокатор бисопролол успешно используется для лечения больных с ХСН. Терапия бисопрололом приводит к достоверному снижению риска общей, внезапной смерти, смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. Благоприятный фармакокинетический профиль бисопролола позволяет использовать препарат у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертонией, нарушениями ритма сердечной деятельности.

Ключевые слова: бета-блокаторы, бисопролол, хроническая сердечная недостаточность

Summary

Cardioselective beta-blocker bisoprolol has been successfully used for the treatment of patients with CHF. Bisoprolol therapy leads to a significant reduction in the risk of total, sudden death, death from heart disease. The favorable pharmacokinetic profile of bisoprolol can be used on patients with chronic heart failure, coronary artery disease, hypertension, disorders of heart rhythm.

Keywords: beta-blockers, bisoprolol, chronic heart failure.

Бета-блокаторы (ББ) занимают ведущие позиции в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых исследований убедительно свидетельствуют о высокой эффективности ББ у больных артериальной гипертонией, острым коронарным синдромом, хронической ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма сердца, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). В международных и российских рекомендациях ББ включены в список основных средств лечения при ХСН. В настоящее время синтезировано более 100 ББ, однако в клинической практике применяется не более 30 препаратов этой группы.

ББ различаются по кардиоселективности, внутренней симпатической активности, липофильности, мембраностабилизирующим свойствам, длительности действия, путям выведения. Синтезированы ББ с дополнительными свойствами, в частности свойствами вазодилататоров и антиоксидантов (карвиделол, небиволол).

В связи с наличием у ББ отрицательного инотропного эффекта эту группу препаратов длительное время не применяли для лечения больных с ХСН. В настоящее время доказано, что практически все агенты из группы негликозидных инотропных средств, за исключением левосимендана, увеличивают риск смерти у больных с ХСН [1]. К началу 90-х годов 20 века были сформулированы теоретические предположки о возможности применения препаратов с отрицательным инотропным действием для лечения ХСН.

Механизмы действия ББ, ассоциированные с благоприятным прогнозом при ХСН, многогранны. ББ снижают выброс норадреналина из нейронов за счет блокады пресинаптических β_2 -рецепторов, увеличивают плотность β_1 -рецепторов в тканях, за счет чего подавляют прямое кардиотоксическое действие катехоламинов и восстанавливают чувствительность кардиомиоцитов к β -стимуляции.

ББ предупреждают апоптоз кардиомиоцитов и накопление коллагена в миокарде. Данные эффекты ББ, по видимому связаны с ингибированием активности ренин-ангиотезин-альдостероновой системы (РААС).

ББ урежают ЧСС, удлиняют диастолу, улучшают перфузию миокарда. Препараты из группы ББ увеличивают доставку кислорода к миокарду за счет усиления коллатерального кровотока и перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда. ББ блокируют β_1 -рецепторы и снижают стимулированное катехоламинами образование цАМФ, уменьшают внутриклеточное содержание ионов Са, снижают пролиферацию клеток сердечной ткани, повышают экспрессию мРНК Mg-АТФазы кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и мРНК тяжелой цепи α -миозина, что приводит к улучшению диастолы кардиомиоцитов.

ББ уменьшают частоту реинфарктов, что связывают с их действием на триггеры повреждения коронарной бляшки: напряжение стенки сосудов, активность тром-

боцитов, уровень артериального давления (АД).

Лечение больных с ХСН приводит к увеличению фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в среднем на 5-9%. Рост сердечного выброса при длительном лечении отрицательно действующими инотропными средствами осуществляется за счет ингибирования повышенной активности симпатно-адреналовой системы (САС) и РААС, уменьшения содержания в кардиомиоцитах кальция, ограничения процессов апоптоза, улучшения диастолического расслабления сердца, уменьшения зоны гибернирующего миокарда [2].

Полученные данные позволили обосновать возможность применения ББ у больных с ХСН. Мета-анализ 20 исследований показал, что при длительной терапии ББ происходит улучшение гемодинамических параметров, повышается толерантность к физическим нагрузкам, снижается функциональный класс (ФК) ХСН, нарастает ФВ ЛЖ в среднем на 5-9%, уменьшается количество госпитализаций по поводу прогрессирующей недостаточности кровообращения на 46%.

Вместе с тем, снижение риска смерти у больных ХСН при лечении ББ не носит классового характера. В крупных рандомизированных исследованиях доказано снижение смертности у пациентов со II-IV ФК ХСН только для четырех ББ – метопролола – суксината (MERPHIT –HF, COMET), карведилола (COPERNICUS, COMET), бисопролола (GIBIS, GIBIS II, GIBIS III). В исследовании SENIOR небиволол достоверно на 14% ($p=0.039$) снижал риск комбинированной конечной точки (смертность + частота госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями). Изучение эффективности бисопролола при ХСН проводилось в трех клинических исследованиях: GIBIS, GIBIS II, GIBIS III.

В исследовании GIBIS оценивали влияние бисопролола на прогноз больных с тяжелым течением ХСН. В исследование были включены 640 пациентов с III-IV ФК ХСН, ФВ ЛЖ менее 40%. Бисопролол добавляли к традиционной терапии, включающей ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и диуретики. Начальная доза бисопролола составляла 1.25 мг в сутки, через 2 дня дозу увеличивали до 2.5 мг в сутки, с последующей титрацией дозы в течение месяца до 5 мг в сутки. Средняя продолжительность наблюдения составила 1.9 года. Статистически значимого снижения смертности не выявили (ОР 0.80; 95%ДИ 0.56-1.15; $p=0.22$), но в группе больных с ЧСС > 80 уд/мин, у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и без инфаркта миокарда в анамнезе риск смерти достоверно уменьшался (на 42, 53 и 47% соответственно, $p < 0.01$). Достоверно чаще наблюдали снижение ФК ХСН и частоты госпитализаций в связи с декомпенсацией ХСН.

В рамках исследования GIBIS было оценено влияние бисопролола на вариабельность ритма сердца у больных с ХСН. Известно, что снижение вариабельности ЧСС – независимый неблагоприятный предиктор прогноза при ХСН. Бисопролол существенно улучшал показатели вагусной активности и повышал вариабельность

ритма сердца.

Исследование GIBIS II подтвердило положительное влияние бисопролола на прогноз у больных ХСН. В исследование было включено 1327 пациентов с III – IV ФК ХСН и ФВ ЛЖ < 35%. Дозу бисопролола постепенно увеличивали с 2.5 до 10 мг в сутки. Длительность наблюдения составила 1.3 года. Исследование было досрочно прекращено в связи с явным преимуществом бисопролола по отношению к плацебо. Выявлено достоверное снижение риска общей смерти (ОР 0.66; 95% ДИ 0.54-0.81; $p < 0.0001$), смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0.71; 95% ДИ 0.56-0.90; $p < 0.0049$), риска внезапной смерти (ОР 0.56; 95% ДИ 0.39-0.80; $p < 0.001$). Эффект бисопролола не зависел от тяжести и этиологии ХСН, возраста пациентов, исходной ЧСС, сопутствующего сахарного диабета и функции почек.

Результаты исследования GIBIS и GIBIS II послужили основанием для включения бисопролола в Национальные рекомендации по лечению ХСН в качестве основного препарата.

Среди причин смертности больных ХСН основные позиции занимает внезапная смерть. У больных с ХСН риск внезапной смерти в 6-9 раз выше, чем в общей популяции. При II-III ФК ХСН более половины больных умирает внезапно. При этом только у 20% больных имеет место декомпенсация ХСН. Основной причиной ХСН является ИБС. Основная причина внезапной смерти у больных ХСН – аритмии, к развитию которых предрасполагает электрическая нестабильность ишемизированного миокарда.

Основной целью лечения больных с ХСН является повышение выживаемости пациентов. На начальных этапах ХСН это возможно за счет снижения риска внезапной смерти. По мере прогрессирования заболевания увеличивается смертность от застойной ХСН. Симптомы декомпенсации наблюдали у 90% умерших от ХСН. В ряде крупных рандомизированных исследований было зарегистрировано снижение смертности у больных ХСН при использовании ИАПФ. При этом снижение смертности происходило преимущественно за счет уменьшения смертности от прогрессирования ХСН, но не риска внезапной смерти (CONSENSUS, SOLVD- treatment). В исследованиях MERIT-HF и GIBIS II показано, что метопролол-сукцинат и бисопролол достоверно снижают риск не только общей, но и внезапной смерти. Антиаритмический эффект ББ связывают со снижением активности симпатической нервной системы, повышением порога фибрилляции желудочков, блокированием катехолиндицируемой проницаемости мембран кардиомиоцитов для кальция. Они снижают пейсмекерную функцию синусового узла и скорость проведения импульса по проводящей системе сердца (преимущественно в антеградном и, в меньшей степени, в ретроградном направлении через AV узел). За счет высокого антиаритмического эффекта лечение ББ ассоциируется с достоверным на 44% снижением риска смерти [3.4].

Возможность применения ББ первым препаратом у больных со II-III ФК ХСН для снижения риска внезап-

ной смерти изучали в исследовании GIBIS III. В это исследование было включено 1010 ранее не леченных пациентов со II-III ФК ХСН и ФВ < 35%. Половина больных традиционно первым препаратом получала ИАПФ – эналаприл (целевая доза 20 мг в сутки), другая половина начинала лечение с бисопролола (целевая доза -10 мг в сутки). В течение 6 месяцев проводили монотерапию, а затем все больные получали оба препарата. Длительность наблюдения составила 18 мес. К концу фазы монотерапии в группе больных, начавших лечение бисопрололом, наблюдали достоверное снижение риска внезапной смерти (ОР 0.50; 95% ДИ 0.21-1.16; $p=0.107$), которое становилось достоверным к концу первого года наблюдения (ОР 0.54; 95% ДИ 0.29-1.00, $p=0.049$). К завершению исследования показатели общей, внезапной смерти и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний не различались. Авторами исследования сделан важный вывод о том, что обе тактики лечения по снижению риска внезапной смерти у больных ХСН были равнозначны (ОР 0.84; ДИ 0.51-1.38; $p=0.487$).

При анализе результатов исследования GIBIS III выявлена статистически значимая взаимосвязь между ФВ ЛЖ и комбинированным показателем, включавшим общую смертность и частоту госпитализаций от всех причин. В группе больных с ФВ ЛЖ < 28% частота анализируемых событий была достоверно меньше при стартовой терапии бисопрололом (ОР 0.61, 95% ДИ 0.44-0.85; $p=0.003$). В исследовании GIBIS III доказана безопасность стартовой терапии бисопрололом у больных ХСН.

До завершения исследования GIBIS III считали, что первым препаратом для лечения больных с ХСН является ИАПФ. Результаты исследования GIBIS III показали, что у пациентов с исходной тахикардией, перенесенным инфарктом миокарда, нарушениями ритма (в том числе с фибрилляцией предсердий), почечной недостаточностью терапия ХСН может начинаться с ББ.

В рамках исследования GIBIS и GIBIS II выполнен фармакоэкономический анализ эффективности бисопролола. Показано, что несмотря на высокую стоимость терапии, бисопролол на 5-10% снижает затраты на лечение больных ХСН за счет уменьшения количества госпитализаций. В России проведен фармакоэкономический анализ лечения бисопрололом методом «стоимость - эффективность» [5]. Двухлетнее рандомизированное двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование показало, что включение бисопролола в стандартную терапию ХСН приводит к уменьшению затрат на госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН (68350 рублей на одного пациента). Таким образом, применение бисопролола позволяет снизить не только смертность у больных ХСН, но и сократить расходы на лечение.

Оригинальным препаратом бисопролола является КонкорR (NYCOMED, Merk KGaA, Германия). Это высокоселективный β_1 -адреноблокатор с индексом селективности 19.6. Он не обладает внутренней симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующими свойствами. Бисопролол обладает высокой биодоступно-

стью (80-90%). Максимальная концентрация препарата в плазме наблюдается через 1-3 часа после приема, период полувыведения составляет 10-12 часов, что позволяет назначать препарат 1 раз в сутки. Связывание бисопролола с белками плазмы крови составляет около 30%. Зависимость фармакокинетики бисопролола носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания невелики. Препарат амфифилен, т.е. способен растворяться как в липидах, так и в воде. Бисопролол на 50% метаболизируется в печени (с участием цитохромов CYP 2D6 и CYP 3A4), другая половина препарата выводится почками в неизменном виде. Наличие двух путей выведения позволяет использовать препарат у пациентов с заболеваниями печени и почек без коррекции дозы.

В средних терапевтических дозах (2.5-10 мг) бисопролол практически не вызывает таких дисметаболических эффектов, как гиперлипидемия, гипергликемия или гипокалиемия.

Длительное время считали, что ББ увеличивают риск гипогликемии, маскируют ее проявления, замедляют восстановление уровня глюкозы после гипогликемии. Мета-анализ 22 крупных рандомизированных исследований, включавших 143153 пациента с АГ, показал увеличение числа новых случаев развития сахарного диабета (СД) при лечении ББ. Известно, что ББ обладают разным проницаемым потенциалом. Влияние высокоселективного β_1 -блокатора бисопролола на уровень глюкозы у больных АГ с сопутствующим СД 2 типа изучено в исследовании H.U. Janka et al. (1985) [6] Было показано, что бисопролол не приводит к повышению уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина у больных СД, не требуется коррекции доз сахароснижающих препаратов.

Метаболическая нейтральность бисопролола подтверждена в исследовании [7]. Препарат не оказывал влияния на липидный спектр плазмы у больных ИБС.

Высокая селективность бисопролола позволяет избежать негативного влияния данного препарата на функцию легких, периферическое кровообращение.

Таким образом, бисопролол – высокоселективный β_1 -адреноблокатор с длительным периодом полувыведения, обладающий высокой эффективностью у пациентов с артериальной гипертонией, ишемической болезнью сердца, хронической сердечной недостаточностью. В терапевтических дозах препарат практически не обладает афинностью к β_2 -рецепторам, что обуславливает его безопасность и метаболическую нейтральность. ■

Шалаев С.В. - Заслуженный деятель науки РФ, профессор, доктор медицинских наук, руководитель Областного кардиологического диспансера ГБУЗ Тюменской области «Областная клиническая больница №1», заведующий кафедрой кардиологии ТюмГМА, главный кардиолог Тюменской области и г. Тюмени, г. Тюмень; Кремнева Л.В., Абатурова О.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии ТюмГМА, г. Тюмень; Автор, ответственный за переписку Шалаев Сергей Васильевич, e-mail: shalaev@iokb.ru, тел./факс: (3452) 29-45-53

Литература:

1. Моисеев В.С., Павликова Е.П. Левосимендан или добутамин при острой сердечной недостаточности? // Клин фарм и терапия. 2009. №18 (4). С.14-17.
2. Brehm B.R., Wolf S.C., Bertsch D. et al. Effects of nebivolol on proliferation and apoptosis of human coronary artery smooth muscle and endothelial cells. *Cardiovasc Res* 2001; 49(2): 430-9.
3. Белоусов Ю.Б., Упницкий А.А., Ерофеева С.Б. Фармакоэкономическая оценка лечения сердечной недостаточности β - блокатором бисопрололом (зарубежные данные и собственный опыт) // Сердечная недостаточность. 2005. т.6. №1. С. 23-27.
4. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2005. №10. С.45-50.
5. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet*. 1999; 353:9.
6. Janka H.U. et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin AL in non-insulindependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8:11,96.
7. Шилов А.М., Осия А.О., Еремина И.В. Патофизиологические особенности лечения АГ при нарушениях углеводного обмена. // Фарматека. №5.2011.С.1-6.