

¹ ГБОУ ВПО
«Самарский
государственный
медицинский
университет»
Минздравсоцразвития
России, г. Самара

² ГУЗ «Самарский
областной
клинический
кардиологический
диспансер», г. Самара

Бисопролол: области применения в современной кардиологии

Е.А. СУРКОВА¹, д.м.н. Д.В. ДУПЛЯКОВ²

В статье приводятся данные рандомизированных клинических исследований, доказывающих эффективность и безопасность бета-адреноблокатора бисопролола (Конкор) при ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии (АГ) в сочетании с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда (ИМ), ХСН, фибрилляцией предсердий, а также при нарушениях сердечного ритма. Детально обсуждается место бисопролола в профилактике периоперационных ИМ и риска смерти от причин, вызванных сердечно-сосудистыми заболеваниями в интра- и послеоперационном периодах.

Бета-адреноблокаторы (ББ) – группа лекарственных препаратов, которые, связываясь с бета-адренорецепторами, обратимо блокируют воздействие катехоламинов в различных органах. ББ оказывают отрицательный инотропный и хронотропный эффекты, снижают потребность миокарда в кислороде, увеличивают доставку кислорода за счет улучшения коллатерального кровотока и его перераспределения в пользу ишемизированных участков миокарда [1, 2]. Фармакологический эффект препаратов этой группы определяется подтипом бета-адренорецепторов, на которые они воздействуют, и активностью общего симпатического тонуса. Так, ББ оказывают относительно

умеренный эффект на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и сократимость миокарда в покое, но при этом существенно замедляют ритм сердца в состояниях, связанных с активацией симпатической нервной системы (СНС), таких как физические нагрузки, стресс или интраоперационная «катехоламиновая буря».

ББ применяются для лечения ишемической болезни сердца (ИБС) с 1964 г. В 1988 г. английский фармаколог Дж. Блэк (James W. Black) был удостоен Нобелевской премии за работы в области создания ББ [1, 3].

Одним из важнейших свойств современных ББ является кардиоселективность – способность избирательно блокировать бета1-

адренорецепторы миокарда. Этим свойством обладает ряд препаратов, в том числе бисопролол, метопролол, небиволол. Эти лекарственные средства значительно реже, чем неселективные ББ, и лишь в высоких терапевтических дозах вызывают побочные эффекты и поэтому могут применяться у больных с нарушениями периферического кровообращения, а также при обструктивных заболеваниях легких.

Фармакологические свойства бисопролола

Бисопролола фумарат (Конкор) является высокоселективным бета-адреноблокатором. В терапевтических дозах избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола, бетаксолола и атенолола. Так, индекс селективности бисопролола (то есть отношение бета2- к бета1-блокирующей активности) составляет 1:75, что уступает только небивололу – 1:300, в то время как у атенолола и бетаксолола индекс селективности составляет 1:35, у метопролола – 1:20. При этом бисопролол не имеет внутренней симпатомиметической активности и мембраностабилизирующего эффекта. Препарат обладает умеренной способностью растворяться в липидах, быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), не вызывает «эффект первой дозы», способен проникать через гема-



тоэнцефалический барьер (ГЭБ) и в равных пропорциях выводится почками и печенью. Поскольку бисопролол имеет двойной путь выведения, нарушение функции почек почти не влияет на концентрацию препарата в крови; лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата. Из-за длительного периода полувыведения из организма – до 10–12 часов – бисопролол назначают 1 раз в день. Пик действия бисопролола достигается через 2–4 часа после приема, продолжительность эффекта сохраняется 24 часа. Прием пищи не влияет на фармакокинетику препарата. Кроме того, бисопролол не взаимодействует с основными препаратами, используемыми для лечения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Зависимость фармакокинетики бисопролола от дозы носит линейный характер, индивидуальные и межиндивидуальные колебания ее невелики, что обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [1, 3, 4].

Таким образом, особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема 1 раз в сутки; отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов при совместном применении с другими лекарственными препаратами; высокая безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет (СД), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), нарушения периферического кровообращения.

Клиническая эффективность и показания к применению

Ишемическая болезнь сердца

Одним из важнейших показаний к применению бисопролола (Конкор) является ИБС. Согласно данным обширного (n = 545) многоцентрового контролируемого исследования TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study), бисопролол эффективно устраняет эпизоды преходящей ишемии миокарда у больных стабильной

стенокардией (СС) [5], а также увеличивает вариабельность сердечного ритма [6], что, в свою очередь, способствует улучшению прогноза при ИБС. В ряде крупных клинических исследований также продемонстрирована эффективность бисопролола в профилактике ангинозных приступов [7, 8]. Благодаря менее выраженному (по сравнению с иными бета-адреноблокаторами) влиянию на сократимость миокарда, применение бисопролола может быть предпочтительным при нарушении систолической функции в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ) [9].

По антиангинальной эффективности бисопролол сопоставим с верапамилом [10] и амлодипином [11], он более эффективно предотвращает возникновение ангинозных приступов и в большей степени увеличивает толерантность к нагрузкам, чем изосорбида динитрат (используемый в виде монотерапии) [12] и нифедипин [13]. У больных с СС бисопролол может использоваться не только в виде монотерапии, но и в сочетании с иными антиангинальными средствами.

Не менее важным является применение бисопролола для вторичной профилактики ИМ у стабильных больных с постинфарктным кардиосклерозом. При остром ИМ бисопролол не нашел широкого применения, что, вероятно, связано с необходимостью использования ББ с коротким периодом полувыведения и возможностью внутривенного назначения, учитывая нестабильность гемодинамики у данной категории больных. Тем не менее в настоящее время имеются данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности применения бисопролола в острой фазе ИМ [14, 15].

Хроническая сердечная недостаточность

В ряде крупных рандомизированных исследований было продемонстрировано положительное влияние бисопролола на продолжительность жизни пациентов

с ХСН. Одним из первых исследований, в которых изучался эффект бисопролола в терапии ХСН, было исследование CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) [16]. В нем принял участие 641 пациент с ХСН III и IV функционального класса (ФК) по классификации NYHA и фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) менее 40%. Было продемонстрировано, что бисопролол достоверно влияет на прогноз у пациентов с крайне низкими значениями ФВЛЖ (20% и менее). На фоне терапии бисопрололом также отмечалось снижение ФК ХСН и частоты повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. В последовавшем за CIBIS исследовании CIBIS II [17] участвовали пациенты с ХСН различной этиологии III и IV ФК по NYHA и ФВЛЖ менее 35%, получавшие бисопролол дополнительно к стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и диуретиками. Исследование CIBIS II было прекращено досрочно, так как при предварительном анализе было установлено высоко достоверное снижение частоты общей смертности и внезапной смерти в группе бисопролола по сравнению с группой плацебо [18]. Следует отметить, что эффект бисопролола не зависел от этиологии сердечной недостаточности и проявлялся у пациентов с различной тяжестью ХСН [18]. При этом влияние бисопролола на выживаемость больных ХСН является статистически достоверным вне зависимости от того, какая максимальная переносимая суточная доза была достигнута в результате титрования [19, 20].

В исследование CIBIS III, в отличие от предшествующих, включались пациенты, которым назначался бисопролол в виде монотерапии, а не в дополнение к стандартной терапии диуретиками и иАПФ. Так, в течение 6 месяцев пациенты одной группы получали монотерапию иАПФ эналаприлом, второй – бисопрололом, затем (с 6-го по 24-й месяц) участникам исследования проводилась комбинированная терапия. Показано, что

кардиология и ангиология

в начале исследования эффективность бисопролола и эналаприла оказалась равноценной, однако через год в группе монотерапии бисопрололом смертность была на 30% ниже, чем в группе эналаприла [21].

Фармакологические эффекты бисопролола при ХСН многообразны: препарат увеличивает фракцию выброса, снижает конечный диастолический и систолический объемы, повышает анаэробный порог, улучшает функцию гипертрофированного миокарда при ХСН ишемической этиологии, снижает концентрацию катехоламинов в плазме крови [22, 23].

Лечение бисопрололом при ХСН должно начинаться с 1/2 терапевтической дозы препарата. В последующем дозу увеличивают не чаще 1 раза в 2 недели, а при плохой переносимости и/или чрезмерном снижении АД – 1 раз в месяц. Таким образом, схема титрации дозы бисопролола у пациентов с ХСН следующая: 1,25 мг – 2 недели; затем 2,5 мг – до 4-й недели; 3,75 мг – до 6-й недели; 5 мг – до 8-й недели; 7,5 мг – до 10-й недели и затем, наконец, – 10 мг к 12-й неделе лечения [24]. Бисопролол, как правило, хорошо переносится больными ХСН [25].

Артериальная гипертензия

Бета-адреноблокаторы относятся к одному из основных классов гипотензивных препаратов, которые имеют ряд преимуществ у пациентов, страдающих АГ в сочетании с ИБС, перенесенным ИМ, ХСН, фибрилляцией предсердий (ФП). Гипотензивное действие бисопролола было продемонстрировано в многочисленных контролируемых клинических исследованиях, где было выявлено, что бисопролол по своему гипотензивному эффекту сравним с другими ББ, в частности, с атенололом [26–28], метопрололом [29, 30], небивололом [31], а в некоторых случаях даже оказывает более выраженный эффект. Бисопролол по своей эффективности сопоставим с препаратами других фармакологических групп, такими как тиазидные диуретики [32, 33], иАПФ каптоприл [34] и эналаприл [35, 36], нифедипин [37]. Многими

исследователями была отмечена высокая эффективность фиксированной комбинации бисопролола в дозе 2,5, 5 или 10 мг в сутки с гидрохлоротиазидом в дозе 6,25 мг в сутки у больных разного возраста [38, 39]. Такая комбинация не уступает по эффективности иным гипотензивным средствам, в частности, амлодипину и эналаприлу [40, 41].

Нарушения сердечного ритма

Бисопролол эффективен в лечении как суправентрикулярных тахикардий, так и желудочковой экстрасистолии [42, 43]. Следует помнить, что бисопролол, как и другие ББ, не блокирует проведение импульса по дополнительным проводящим путям, например при синдроме Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW-синдроме), и поэтому не рекомендован для лечения пациентов с синдромами преэкситации, так как может вызвать тяжелые тахикардии, связанные с формированием быстрого желудочкового ответа, реализующегося через дополнительные проводящие пути [3].

Профилактика кардиальных осложнений внесердечных хирургических вмешательств

Одним из относительно новых направлений применения ББ, в том числе бисопролола, является профилактика периоперационных ИМ и риска смерти от причин, вызванных ССЗ.

Сегодня в мире около 230 млн человек ежегодно подвергаются внесердечным хирургическим операциям. При этом не менее четверти этих вмешательств – абдоминальные, торакальные, сосудистые или ортопедические операции. Около половины оперируемых пациентов относятся к группе старшего возраста, что увеличивает риск развития кардиальных осложнений. Каждый год от 500 до 900 тысяч человек переносят нефатальный ИМ, остановку сердца или умирают от коронарной патологии в интра- или раннем послеоперационном периодах [44, 45]. Среди больных с ИМ после внесердечного хирургического вмешательства уровень больничной смертности

достигает 15–25%. Нефатальный интра- или послеоперационный инфаркт является независимым фактором риска смерти от кардиальных причин или развития повторного ИМ в последующие 6 месяцев [46].

Несмотря на то что проблема периоперационных ИМ была поднята более 50 лет назад, сегодня известно ограниченное число мероприятий с доказанным эффектом снижения частоты развития этого осложнения. Остается дискуссионным вопрос о превентивной коронарной реваскуляризации перед внесердечным хирургическим вмешательством. Хотя число исследований, посвященных этой проблеме, постоянно увеличивается, наиболее влиятельным остается мнение, согласно которому коронарная реваскуляризация перед внесердечным хирургическим вмешательством достоверно не снижает частоту коронарных осложнений последнего и, следовательно, коронарная ангиография и реваскуляризация должны выполняться только в том случае, если они показаны пациенту независимо от факта предстоящей внесердечной операции.

Основными классами препаратов, обладающих доказанным влиянием на частоту развития периоперационных ИМ и риска смерти от причин, вызванных ССЗ, в интра- и послеоперационном периодах, являются бета-адреноблокаторы, статины и дезагреганты [47].

Острый коронарный тромбоз является основной причиной развития «неоперационного» ИМ. У 64–100% пациентов с инфарктом, не связанным с оперативным лечением, происходит разрыв атеросклеротической бляшки с формированием тромба на ее поверхности. Однако патофизиология интра- и послеоперационных ИМ в настоящее время изучена недостаточно. В исследованиях, целью которых являлось выявление причин развития периоперационного ИМ, было показано, что хирургическая травма, анестезия и аналгезия, интубация и экстубация, боль, гипотермия, кровотечение и анемия могут расма-



триваться как острый стресс-тест [46, 48, 49]. Эти факторы способны инициировать повышение уровня катехоламинов и кортизола, воспаление, гиперкоагуляцию, стресс и гипоксию, которые коррелируют с периоперационным увеличением уровня тропонинов, а также с развитием артериальных тромбозов и смертностью.

В результате увеличиваются артериальное давление (АД), ЧСС, сократимость миокарда, напряженность сдвига эндотелия коронарных артерий, содержание свободных жирных кислот и возникает относительный дефицит инсулина. Все эти факторы приводят к увеличению потребности миокарда в кислороде и развитию периоперационной ишемии, что, в свою очередь, тесно коррелирует с частотой возникновения ИМ [48, 50, 51].

Инфаркты миокарда, связанные с хирургическим вмешательством, обычно развиваются в течение 1–4 суток после операции, когда действие анестезии исчезает, а боль, тахикардия, анемия и изменения объема циркулирующей крови еще сохраняются. Описанные факторы становятся еще более значимыми при наличии выраженного атеросклеротического поражения коронарных артерий. В исследовании на животных индуцированная тахикардией ишемия длительностью 1–4 часа при наличии критических стенозов коронарных артерий неизменно приводила к прогрессирующему ухудшению кровотока в субэндокардиальном слое миокарда и диффузному субэндокардиальному некрозу [52].

Гипоксия, которая может развиваться в результате возможной анемии, гипотермии, анестезии и анальгезии, также способна привести к ишемии миокарда, особенно при наличии гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий [46].

В двух исследованиях, посвященных патогенезу летальных периоперационных ИМ, было показано, что две трети пациентов, перенесших летальный ИМ, имели значимые стенозы ствола левой коронарной артерии или трехсосудистые поражения [53, 54].

Было также выявлено, что у большинства больных не наблюдалось разрыва атеросклеротической бляшки и только у трети имелся внутрисосудистый тромбоз. Опираясь на эти данные, авторы высказали предположение: большая часть летальных интра- или послеоперационных ИМ развивалась не в результате острого коронарного тромбоза, а как следствие пролонгированного повышения потребности миокарда в кислороде [51].

В отличие от данных вышеописанных исследований, в работе, где пациентам перед выполнением сосудистых операций проводилась коронарная ангиография, было показано, что большинство нефатальных периоперационных ИМ развивается у больных без значительных стенозов коронарных артерий. Эти данные коррелируют с традиционной теорией патогенеза ИМ, согласно которой ведущая роль в развитии кардиальных осложнений отводится разрыву атеросклеротической бляшки и формированию тромба [55].

Тем не менее вполне оправданно предположение, что пролонгированная стресс-индуцированная ишемия миокарда в условиях существующих коронарных стенозов является первичной причиной инфарктов. Повторные короткие эпизоды ишемии могут иметь кумулятивный эффект и в конечном итоге также могут привести к развитию ИМ [50, 56]. В отличие от классического механизма коронарной окклюзии, после разрыва покрышки атеросклеротической бляшки при наличии тяжелой, но стабильной ИБС коронарный тромбоз может стать следствием снижения потока крови в артериях сердца и стаза [50]. Укорочение диастолы при тахикардии вызывает уменьшение времени наполнения коронарных сосудов кровью, а индуцированная ишемией коронарная вазоконстрикция и тенденция к гиперкоагуляции ведут к дальнейшему снижению потока крови по нему [57, 58]. Таким образом, возникающий в интра- или раннем послеоперационном периодах коронаротромбоз – скорее

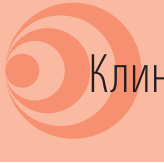
В настоящее время бисопролол (Конкор, Nycomed) имеет широкий спектр показаний к назначению у пациентов кардиологического профиля и активно применяется в современной клинической медицине.

следствие, чем причина пролонгированной ишемии и ИМ.

Исходя из современных представлений о патогенезе периоперационной ишемии и ИМ, профилактическое лечение больных с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (ССО) должно быть направлено, прежде всего, на подавление «нейрогуморального взрыва».

Возможности предоперационного назначения ББ изучались в ряде многоцентровых рандомизированных исследований. Два исследования из двенадцати проводились с бисопрололом [59, 60]. Целевую группу составили пациенты с промежуточным и высоким риском послеоперационных осложнений в зависимости от типов хирургического вмешательства, а также наличия ИБС и других факторов риска периоперационных кардиальных осложнений. В одном из рандомизированных исследований – DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography), включавшем 112 больных с высоким риском развития кардиальных осложнений, которым выполнялись сосудистые операции, – было продемонстрировано, что частота кардиальной смерти и ИМ в группе пациентов, принимавших бисопролол (5–10 мг/сут за 30 дней до операции), была достоверно ниже, чем у больных, получавших стандартную терапию (3,4% против 34%) [59].

В более позднем рандомизированном исследовании DECREASE IV (2009) [61], включавшем 1066 пациентов со средним кардиальным риском, было показано, что частота достижения комбинированной



конечной точки – смерти от сердечных причин и нефатального ИМ в периоперационном периоде – была достоверно ниже в группе терапии бисопрололом (Конкор, Nycomed), чем в группе плацебо (2,1% против 6,0%).

Выполненные метаанализы также подтвердили достоверное снижение развития периоперационной ишемии миокарда, ИМ, а также сердечно-сосудистой смерти у пациентов, принимающих ББ [63–68]. Опираясь на эти данные, эксперты Американской коллегии кардиологов (ACC) и Американской ассоциации сердца (AHA) включили ББ в число препаратов первого ряда в рекомендации по периоперационному кардиологическому ведению пациентов при некардиологических операциях [44, 45]. Кроме того, Агентство исследований и оценки качества медицинского обслуживания (Agency for Healthcare Research and Quality, США) в 2001 г. определило периоперационное применение ББ у больных среднего и высокого риска как «несомненный способ повышения безопасности лечения», а Национальный форум качества (National Quality Forum, США) разместил информацию об использовании ББ в информационном бюллетене, в котором содержится 30 рекомендаций по повышению безопасности оказа-

ния медицинских услуг (30 Safe Practices for Better Health Care. Fact Sheet).

Вместе с тем имеются данные о различном влиянии терапии бисопрололом на частоту периоперационных кардиальных осложнений в зависимости от исходного кардиального риска пациента. Так, в исследовании P.K. Lindenauer и соавт. [62] бисопролол достоверно снижал риск развития ИМ и смерти от ССЗ в течение 30 суток после операции только у пациентов с исходным высоким кардиальным риском – 3 по индексу Lee, а при значении индекса Lee от 1 до 2 достоверной разницы получено не было.

В исследовании E. Voersma и соавт. [60] было продемонстрировано достоверное снижение частоты периоперационных кардиальных осложнений в группе пациентов высокого кардиального риска, у которых, по данным стресс-эхокардиографии (стресс-ЭхоКГ) с добутамином, появлялись новые зоны нарушения регионарной сократимости миокарда ЛЖ в 4 и менее сегментах. При этом в небольшой подгруппе пациентов, продемонстрировавших более выраженные изменения при стресс-ЭхоКГ (5 сегментов и более), достоверных различий по частоте кардиальных осложнений в группе терапии бисопрололом и плацебо получено не было.

Показано, что для достижения благоприятного влияния ББ на кардиальные исходы операций необходимо начинать терапию как минимум за 7 суток до хирургического вмешательства, продолжать весь послеоперационный период, титровать дозу до достижения целевой ЧСС (60 уд/мин) и отменять препараты постепенно [47]. Кроме того, положительный эффект ББ, очевидно, связан с их способностью подавлять неблагоприятные последствия воздействия чрезмерных симпатических влияний на сердечно-сосудистую систему, уменьшая тем самым потребность миокарда в кислороде. Однако ББ не способны повлиять на другие механизмы патогенеза периоперационных ИМ, например, на гипер-

коагуляцию или воспаление, что в определенной степени ограничивает их возможности.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), назначение ББ (в частности, бисопролола) показано:

1) пациентам с достоверной ИБС или ишемией миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного теста (класс I, уровень B);

2) в случае планируемой операции высокого риска (класс I, уровень B);

3) пациентам, принимавшим ранее ББ из-за наличия ИБС, АГ, нарушений ритма сердца (класс I, уровень C) [47].

Наш собственный опыт периоперационного применения бисопролола в отделении хирургической ангионеврологии клиник Самарского государственного медицинского университета насчитывает более 700 пациентов с гемодинамически значимыми атеросклеротическими поражениями сонных артерий, которым выполнялись реконструктивные операции на артериях брахиоцефальной зоны. Более 60% этих пациентов имели клинические проявления ИБС, перенесенный ИМ в анамнезе или положительный стресс-тест. На фоне терапии бисопрололом частота развития больших кардиальных осложнений составила менее 1%. При этом необходимо отметить, что при правильном титровании дозы бисопролола нами не были зафиксированы такие неблагоприятные эффекты, как выраженная брадикардия или гипотония в интраоперационном периоде, что свидетельствует о хорошей переносимости, эффективности и безопасности препарата у данной категории больных.

Таким образом, бисопролол (Конкор, Nycomed) является препаратом, который обладает внушительной доказательной базой, высокой эффективностью и установленной безопасностью. В настоящее время бисопролол имеет широкий спектр показаний к назначению у пациентов кардиологического профиля и активно применяется в современной клинической медицине. ☺

Литература
→ С. 58–61

NB

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ESC), назначение бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола) показано:

- пациентам с достоверной ИБС или ишемией миокарда, индуцированной в ходе предоперационного нагрузочного теста (класс I, уровень B);
- в случае планируемой операции высокого риска (класс I, уровень B);
- пациентам, принимавшим ранее бета-адреноблокаторы из-за наличия ИБС, АГ, нарушений ритма сердца (класс I, уровень C).