



Бета-адреноблокаторы в лечении ИБС и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом

Академик РАМН, д. м. н., проф. Р.Г. ОГАНОВ

Обсуждается проблема применения бета-адреноблокаторов при лечении различных форм ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности у больных с метаболическим синдромом и сахарным диабетом. Доказано, что бисопролол является самым эффективным антиангинальным, антиишемическим и антигипертензивным БАБ, положительно влияя на качество жизни кардиологических больных и увеличивая ее продолжительность. Эффективность и безопасность высококардиоселективного БАБ бисопролола позволяет рекомендовать препарат для лечения ИБС, АГ и ХСН у больных с СД и метаболическим синдромом.

Значению симпатoadрeнaлoвoй системы (CAC) в развитии ишемии миокарда и артериальной гипертензии (АГ) уже в 50–60-х гг. прошлого столетия придавали большое значение, в том числе и в России – достаточно вспомнить работы Г.Ф. Ланга и А.Л. Мясникова. Было показано, что симпатикотония не только увеличивает потребность миокарда в кислороде и может приводить к ишемии, повышает и поддерживает высокий уровень артериального давления (АД), но и увеличивает риск ряда других негативных для сердечно-сосудистой системы эффектов, таких как аритмии, гипертрофия миокарда, дис-

функция эндотелия, активация тромбоцитов, дислипидемия, инсулинорезистентность [1, 2].

Интерес к CAC еще более возрос после появления в клинической практике препаратов, способных на разных уровнях влиять на ее активность и прогноз пациентов. Среди этих препаратов испытание временем выдержали бета-адреноблокаторы (БАБ), эффективно используемые при самых различных состояниях [3, 4]:

- прием БАБ после инфаркта миокарда (ИМ) приводит к снижению смертности и повторных ИМ, поэтому при отсутствии противопоказаний эти пациенты должны принимать БАБ;

- при наличии клинически выраженной сердечной недостаточности (СН) и фракции выброса ниже 40% или бессимптомной дисфункции левого желудочка пациенты, принимающие в оптимальных дозах ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента/антагониста рецепторов ангиотензина (иАПФ/АРА), должны принимать БАБ с доказанной эффективностью при СН: бисопролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволлол (для пожилых пациентов). При декомпенсации может потребоваться временное снижение дозы или отмена БАБ, однако их прием следует возобновить, как только это позволит состояние пациента (вновь с малых доз с последующим титрованием);
- при стабильной стенокардии БАБ устраняют симптомы ишемии миокарда и повышают переносимость физических нагрузок, тем самым улучшают качество жизни пациентов, однако влияние БАБ на прогноз этих пациентов не доказано;
- у пациентов, подвергшихся некардиальным хирургическим вмешательствам, как правило, отмечается повышенная активность CAC, приводящая к уве-



личению частоты сердечных сокращений, потребности миокарда в кислороде, что может быть небезопасным для больного ИБС. В этих случаях БАБ должны использоваться в периоперационном периоде, то есть назначаться 1) больным ИБС или с признаками ишемии миокарда по данным стресс-теста до операции; 2) больным, которым планируется хирургическое вмешательство высокого риска; 3) больным, ранее получавшим БАБ по поводу ИБС, АГ или нарушений ритма сердца.

При длительной терапии после реваскуляризации миокарда у больных ИМ, острым коронарным синдромом или дисфункцией левого желудочка при отсутствии противопоказаний показано назначение или продолжение приема БАБ. Для достижения целевого уровня АД (менее 130/80 мм рт. ст.) в качестве препаратов первой линии рекомендуются БАБ и/или иАПФ [5].

Наряду с эффектами, свойственными БАБ как классу, отдельные препараты имеют особенности фармакокинетики и фармакодинамики, которые следует учитывать при лечении конкретных больных, особенно с сочетанной патологией [6].

В тканях и органах человеческого организма есть 2 типа бета-блокаторов – бета1 и бета2. В сердце преобладают бета1-адренорецепторы, соответственно БАБ, действующие в основном на эти рецепторы, называют кардиоселективными.

Среди современных БАБ наибольшей кардиоселективностью обладает бисопролол, индекс селективности которого в 2 раза выше, чем у бетаксолола, в 5 раз – чем у метопролола и в 6–7 раз – чем у атенолола и пропранолола. Сродство бисопролола к бета1-адренорецепторам в 100 раз выше, чем к бета2-адренорецепторам, благодаря чему он мало влияет на периферическое кровообращение, тонус мускулатуры бронхов, не ухудшает метаболизм липидов и углеводов.

Одной из важнейших для клинической практики характеристик БАБ является их липофильность (степень растворения в липидах) и гидрофильность (степень растворения в воде). От этих свойств зависит эффективность БАБ при различных заболеваниях, а также появление нежелательных побочных эффектов.

Липофильные БАБ быстро и почти полностью всасываются в желудочно-кишечном тракте (90%) и метаболизируются в печени (80–100%). Гидрофильные БАБ всасываются в желудочно-кишечном тракте на 30–70% и в основном экскретируются с мочой. Эти свойства БАБ приходится учитывать при патологии печени и почек.

Преимуществом бисопролола является его амфифильность, то есть способность растворяться и в воде, и в липидах, препарат почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте вне зависимости от факта приема пищи. Экскреция бисопролола осуществляется в равных долях печенью и почками, поэтому нет необходимости корректировать дозу при нетяжелой патологии этих органов. Благодаря продолжительному периоду полувыведения бисопролол может применяться один раз в сутки, что повышает приверженность пациентов лечению.

В отечественной и зарубежной литературе использованию БАБ при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) посвящено огромное количество публикаций, поэтому в этой статье акцент будет сделан на свойствах БАБ, которые следует учитывать при лечении больных с сочетанной патологией: ИБС, АГ, сердечной недостаточностью на фоне сахарного диабета (СД).

Связь гипергликемии и ССЗ является положительной и непрерывной, у мужчин с сахарным диабетом по сравнению с лицами без диабета риск ССЗ увеличивается в 2–3 раза, а у женщин – в 3–5 раз. Контроль гипергликемии улучшает прогноз этих больных, но риск сердечно-сосудистых

осложнений остается достаточно высоким и требует энергичной кардиоваскулярной профилактики и терапии [7].

В настоящее время СД считается независимым фактором риска ИБС, который при стратификации риска рассматривается как эквивалент наличия ССЗ. Сочетание СД и ИБС неблагоприятно с точки зрения прогноза, особенно при неконтролируемой гипергликемии. Развитие, течение, профилактические мероприятия и подбор терапии у больных ИБС при СД имеют свои особенности:

- риск развития ИБС повышен в 3–5 раз, течение в большей степени зависит от длительности заболевания;

Бета-адреноблокаторы необходимо назначать при отсутствии противопоказаний всем больным со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ и с ХСН.

При этом предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ:

они реже, чем неселективные, вызывают побочные эффекты.

- осложнения ИБС развиваются раньше, и к 50-летнему возрасту у 40–50% больных развивается как минимум одно из осложнений;
- ИБС часто протекает бессимптомно как безболевого ишемия миокарда, вплоть до безболевого ИМ;
- ИБС нередко осложняется острым коронарным синдромом и угрожающими жизни аритмиями;
- при ИБС на фоне СД быстрее развивается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), в том числе после ИМ;
- при ИБС часто диагностируется диффузное поражение коронарных артерий, включая дистальные участки, что затрудняет проведение реваскуляризации.



При лечении стабильной ИБС выделяют 2 основные цели:

1) устранить, уменьшить частоту приступов и таким образом улучшить качество жизни пациентов; 2) предупредить возникновение осложнений (ИМ, внезапная смерть), улучшить прогноз и тем самым увеличить продолжительность жизни пациентов.

Таким образом, если различные терапевтические стратегии одинаково эффективны в облегчении симптомов заболевания, то предпочтение следует отдать препаратам, одновременно улучшающим прогноз жизни.

В многочисленных клинических исследованиях было показано, что БАБ, являясь эффективными антиангинальными, антиишемическими препаратами, существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, увеличивают продолжительность жизни после перенесенного ИМ и при развитии ХСН, то есть положительно влияют и на качество, и на продолжительность жизни.

В связи с этим БАБ необходимо назначать при отсутствии противопоказаний всем больным со стабильной стенокардией после перенесенного ИМ и с ХСН. При этом предпочтение следует отдавать высокоселективным БАБ:

они реже, чем неселективные, вызывают побочные эффекты, больные лучше переносят эти препараты, их эффективность была доказана в крупных клинических исследованиях (биспролол, метопролол сукцинат, карведилол, небиволол). Следует помнить, что для достижения хорошего эффекта БАБ необходимо добиваться отчетливой блокады бета-адренорецепторов, для чего частоту сердечных сокращений в покое необходимо поддерживать в пределах 55–60 уд/мин [8–10].

Основной целью лечения больных АГ является снижение риска развития осложнений и смерти от них, что достигается снижением уровня АД до целевых значений (при неосложненной гипертензии < 140/90 мм рт. ст., при сочетании с СД < 130/80 мм рт. ст.), коррекцией имеющихся дополнительных факторов риска и лечением сопутствующих заболеваний [11, 12].

Прогноз больного с АГ зависит, в первую очередь, от уровня АД, но также и от наличия сопутствующих факторов риска, поражения органов-мишеней и ассоциированных клинических состояний. Сочетание АГ с сахарным диабетом существенно увеличивает риск развития макро- и микрососудистых поражений (диабетическая нефропатия, инсульт, ИМ, ИБС, ХСН, периферические сосудистые заболевания) и тем самым способствует увеличению сердечно-сосудистой смертности. Для больных СД установлен целевой уровень АД менее 130/80 мм рт. ст. Для 5 классов гипертензивных препаратов (БАБ, диуретиков, иАПФ, АРА, антагонистов кальция дигидропиридинового ряда) доказано, что они не только эффективно снижают АД, но и уменьшают смертность, улучшая тем самым прогноз жизни этих больных.

В последние годы роль БАБ как антигипертензивных препаратов первой линии подверглась критике, главным образом на основании данных различных метаанализов, показавших более слабое влияние

БАБ на жесткие конечные точки [13, 14]. В то же время анализ данных всех метаанализов, критикующих БАБ при лечении АГ, показал, что в них были скомпрометированы «старые» представители этого класса, прежде всего атенолол. Сегодня не существует убедительных аргументов против применения высокоселективных БАБ в качестве начальной терапии больных АГ [15, 16].

Другой причиной острого отношения к длительному лечению БАБ больных АГ было неблагоприятное влияние этого класса препаратов на липидный, углеводный метаболизм и повышение риска развития СД 2 типа. Однако эти эффекты были свойственны в основном неселективным БАБ, тогда как при применении современных кардоселективных БАБ риск развития этих метаболических нарушений крайне низкий. Именно поэтому применение при показаниях биспролола возможно у больных СД и дислипидемиями. Кроме того, пока неясно, как влияют названные выше метаболические эффекты на прогноз больных, а высокая эффективность БАБ при лечении ССЗ доказана многочисленными клиническими исследованиями [17].

Нарушения углеводного обмена и АГ входят в число дополнительных критериев диагностики метаболического синдрома, при котором риск ССЗ и СД очень высокий. Отметим: во всем мире наблюдается быстрый рост распространенности метаболического синдрома. Длительное время применение БАБ при метаболическом синдроме было ограничено из-за их неблагоприятного влияния на липидный и углеводный обмен. Появление высокоселективных БАБ изменило ситуацию, так как было показано, что эти препараты практически не имеют неблагоприятного влияния на вышеуказанные метаболические показатели. В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что оригинальный биспролол не

NB

Преимущества биспролола в терапии ИБС, АГ, ХСН и их сочетаний с СД

- Высокая кардоселективность
- Амфотильные свойства
- Высокая биодоступность
- Длительный период полувыведения
- Возможность приема 1 раз в день независимо от приема пищи
- Не оказывает существенного влияния на липидный и углеводный обмен

Конкор®

бисопролол 2,5 – 5 – 10 мг

Однократный прием для лечения АГ, ИБС и ХСН

Сделай первый шаг к кардиопротекции



Конкор® Кор – специальная форма для лечения ХСН

- Первый бета-адреноблокатор, доказавший свою эффективность у больных ХСН¹
- Высокая степень безопасности у больных с СД, дислипидемиями, нетяжелыми облитерирующими заболеваниями сосудов^{2,3}
- Не требует коррекции дозы у больных с нетяжелой почечной и печеночной недостаточностью⁴

Сокращенная информация по назначению: Конкор®/бисопролол. Регистрационный номер: П N012963/01. **Состав:** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество – бисопролола фумарат (2:1) – 5 мг. Дозировки: 2,5 мг; 5 мг; 10 мг. **Фармакотерапевтическая группа и свойства:** бета1-адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. **Показания к применению:** артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца (стенокардия), хроническая сердечная недостаточность. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к бисопрололу или к любому из вспомогательных веществ, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, атриовентрикулярная (AV) блокада II и III степени, без электрокардиостимулятора, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, брадикардия (ЧСС менее 60 уд/мин), выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), тяжелые формы бронхиальной астмы или хронической обструктивной болезни легких, выраженные нарушения периферического артериального кровообращения или синдром Рейно, феохромоцитома (без одновременного применения альфа-адреноблокаторов), метаболический ацидоз, возраст до 18 лет (недостаточно данных по эффективности и безопасности у данной возрастной группы). **Способ применения и дозы:** Конкор® следует принимать один раз в сутки. Таблетки не следует разжевывать или растирать в порошок. **Хроническая сердечная недостаточность:** начальная доза составляет 1,25 мг один раз в день. Максимально рекомендованная доза при лечении ХСН составляет 10 мг препарата Конкор® 1 раз в день. **Побочные действия:** возможно развитие головокружения, головной боли, депрессии, бессонницы, брадикардия, усиление симптомов течения ХСН, ощущение похолодания или онемения в конечностях, выраженное снижение АД, особенно у пациентов с ХСН, нарушение AV-проводимости; ортостатическая гипотензия, тошнота, рвота, диарея, запор, мышечная слабость, судороги мышц бронхоспазм, реакции гиперчувствительности. **Особые указания:** лечение не следует прерывать внезапно, особенно у пациентов с ИБС. При прекращении лечения дозу следует снижать постепенно. Полная информация по препарату и противопоказаниям содержится в инструкции по медицинскому применению. * показание ХСН

1. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999;353:9-13. 2. Janka H.U. et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986;8[suppl 11]:96-9. 3. Van de Ven L. et al. VASA 1994; 23:4: 357-362. 4. Инструкция по применению.

На правах рекламы. Рег. уд. МЗ РФ П № 012963/01. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625; www.bisoprolol.ru; www.nycomed.ru. Дата выпуска рекламы: ноябрь 2011



Nycomed: a Takeda Company



В целом ряде плацебоконтролируемых исследований было установлено, что оригинальный бисопролол не оказывал негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, глюкозурии, случаев гипогликемии. Терапия бисопрололом была одинаково эффективна и у молодых, и у пожилых пациентов.

оказывал негативного влияния на углеводный обмен: не было отмечено повышения уровня глюкозы, гликированного гемоглобина, глюкозурии, случаев гипогликемии. Терапия бисопрололом была одинаково эффективна и у молодых, и у пожилых пациентов. Результаты этих исследований дают основание сделать вывод: бисопролол безопасен для лечения АГ у больных с нарушениями углеводного и липидного обменов [18, 19].

Согласно различным отечественным и зарубежным рекомендациям, при лечении АГ у больных сахарным диабетом предпочтение следует отдавать иАПФ и АРА. Однако, учитывая частое сочетание АГ с ИБС, ИМ, сердечной недостаточностью, БАБ, в первую очередь высокоселективные (бисопролол, карведилол, метопролол сукцинат), могут успешно применяться, особенно при комбинированной терапии.

Результаты популяционных и клинических исследований во всем мире свидетельствуют о росте почечной патологии, что преимущественно связано с увеличением распространенности ССЗ, СД 2 типа и ожирения. В клиническую практику вошли такие термины, как «кардиоренальный» и «кардиоренометаболический» синдромы. Общность факторов риска и патофизиологических механизмов развития сердечно-сосудистой и почечной

патологии, подходов к их профилактике стала основанием для введения этих терминов.

У больных хронической болезнью почек для достижения целевого уровня АД (< 130/80 мм рт. ст.) могут быть использованы все классы антигипертензивных препаратов, при этом подавляющему большинству пациентов требуется комбинированная терапия. Препаратами первого выбора являются ингибиторы АПФ или АРА, диуретики, а выбор третьего препарата зависит от наличия сопутствующих состояний. Так, бета-адреноблокаторы могут быть использованы при наличии дополнительных показаний: стабильной стенокардии, перенесенного инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [19–20].

Особого внимания заслуживает использование БАБ при ХСН, поскольку за всю историю их применения в лечении ХСН БАБ прошли путь от полного отрицания до признания необходимости широкого использования [22–24]. Обоснованием к применению БАБ при ХСН является гиперактивация САС, прогрессивно нарастающая по мере увеличения тяжести декомпенсации. Имеются доказательства, что гиперактивация САС способствует увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации заболевания. Таким образом, основная цель применения БАБ в лечении больных ХСН – это снижение смертности и улучшение прогноза жизни.

По крайней мере три БАБ (бисопролол, метопролол сукцинат с замедленным высвобождением и карведилол) в крупных клинических исследованиях доказали эффективность и безопасность, способность уменьшать число госпитализаций, снижать в одинаковой степени риск смерти и улучшать прогноз больных с ХСН II–IV функциональных классов. Бисопролол был первым кардиоселективным БАБ, доказавшим в исследовании SIBIS-II снижение риска смерти на 34% у более чем

2600 больных ХСН III–IV функциональных классов [23].

Изучение эффективности бисопролола было продолжено в исследовании SIBIS-III среди 1050 больных с ХСН II–III функциональных классов. Было доказано, что по эффективности и безопасности начало лечения с бисопролола в течение 6 месяцев с последующим переводом на его комбинацию с эналаприлом не уступает общепринятому режиму – началу лечения с иАПФ эналаприла с последующим добавлением БАБ [24].

Сегодня БАБ наряду с иАПФ являются главными средствами лечения ХСН. Их способность замедлять прогрессирование заболевания, снижать число госпитализаций и улучшать прогноз больных с клинически выраженной ХСН не вызывает сомнений, БАБ должны применяться у всех больных ХСН, не имеющих противопоказаний. При сочетании ХСН и СД 2 типа назначение БАБ абсолютно показано. Все положительные свойства препаратов этого класса полностью сохраняются [22].

Таким образом, кардиоселективные БАБ остаются широко используемыми препаратами при лечении различных форм ИБС, АГ, ХСН и их сочетаний с СД. Среди этих препаратов бисопролол занимает ведущую позицию благодаря ряду фармакологических особенностей: высокой кардиоселективности, амфифильным свойствам, высокой биодоступности, длительному периоду полувыведения, возможности приема 1 раз в день независимо от приема пищи. Бисопролол имеет хорошую доказательную базу по снижению смертности и улучшению прогноза жизни кардиологических больных, особенно при ХСН. Благодаря высокой кардиоселективности бисопролол не оказывает существенного влияния на липидный и углеводный обмены и может эффективно применяться при наличии показаний (ИБС, АГ, ХСН) у больных с СД и метаболическим синдромом. ●