

А.В. СЕМЕНОВ,
К.М.Н.

Д.А. СЫЧЕВ

Кафедра клинической
фармакологии
и пропедевтики
внутренних болезней
ММА им. И.М. Сеченова

Высокая кардиоселективность бета-адреноблокатора – залог высокой эффективности и безопасности фармакотерапии больного с сердечно-сосудистой патологией

Одним из классов лекарственных средств, наиболее широко применяемых в кардиологии, являются бета-адреноблокаторы. Механизм действия этой группы средств связан с блокирующим влиянием на β_1 -адренорецепторы, расположенные в миокарде, сосудах и юктагломерулярном аппарате почек.

На молекулярном уровне это приводит к снижению активности аденилатциклазы, снижению содержания внутриклеточного цАМФ (циклический аденозинмонофосфат), инактивации цАМФ-зависимых протеинкиназ и уменьшению поступления кальция в клетку. В результате развиваются основные фармакологические эффекты бета-адреноблокаторов: уменьшение силы и частоты сердечных сокращений и, как следствие, снижение потребности миокарда в кислороде, снижение автоматизма синусового, атриовентрикулярного узлов, миокарда предсердий и в меньшей степени желудочков, снижение артериального давления. Блокада β_2 -адренорецепторов, расположенных в бронхах, матке, желудочно-кишечном тракте, жировой ткани, ответственна за развитие внесердечных нежелательных эффектов бета-адреноблокаторов.

Применение бета-адреноблокаторов в кардиологии. Показания к назначению бета-адреноблокаторов включают ряд наиболее распространенных патологических состояний сердечно-сосудистой системы.

- ИБС: бета-адреноблокаторы используются в качестве постоянной терапии для профилактики приступов стенокардии, напряжения, а также безболевой ишемии миокарда.
- Артериальная гипертензия: бета-адреноблокаторы могут применяться у всех больных в качестве поддерживающей терапии, но особенно показаны при сочетании АГ (артериальная гипертензия) с ИБС, тахиаритмиями и после перенесенного инфаркта миокарда.
- Профилактика развития предсердных и желудочковых тахикардий, а также профилактики внезапной смерти у больных с синдромом врожденного удлинения интервала QT.
- ХСН: для улучшения насосной функции миокарда используются бисопролол, метопролол, карведилол и небиволол.

По указанным показаниям бета-адреноблокаторы применяются

у очень большого числа больных. Поэтому необходимо помнить о возможных нежелательных лекарственных реакциях. К основным побочным эффектам, развивающимся на фоне приема бета-адреноблокаторов, относятся брадикардия, блокады сердца, артериальная гипотензия, нарушения кровообращения в конечностях, бронхоспазм, эректильная дисфункция, нарушения сна, гипогликемия, гипертриглицеридемия, головная боль, головокружение, тошнота. При длительном приеме существует опасность возникновения синдрома отмены. Абсолютные противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов включают выраженную брадикардию в покое (ЧСС менее 50 ударов в мин.), синдром слабости синусового узла, АВ-блокаду II и III степени (кроме больных с искусственным водителем ритма), кардиогенный шок, отек легких, бронхиальную астму, артериальную гипотензию с систолическим АД ниже 100 мм рт. ст. Кроме того, следует помнить об относительных противопоказаниях, в числе которых сахарный диабет, ХОБЛ, острая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, нарушения периферического кровообращения («перемежающаяся» хромота, синдром Рейно), депрессивные состояния, феохромоцитомы (1).

Преимущества высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола. Как уже отмечалось, способность препарата блокировать β_2 -адренорецеп-

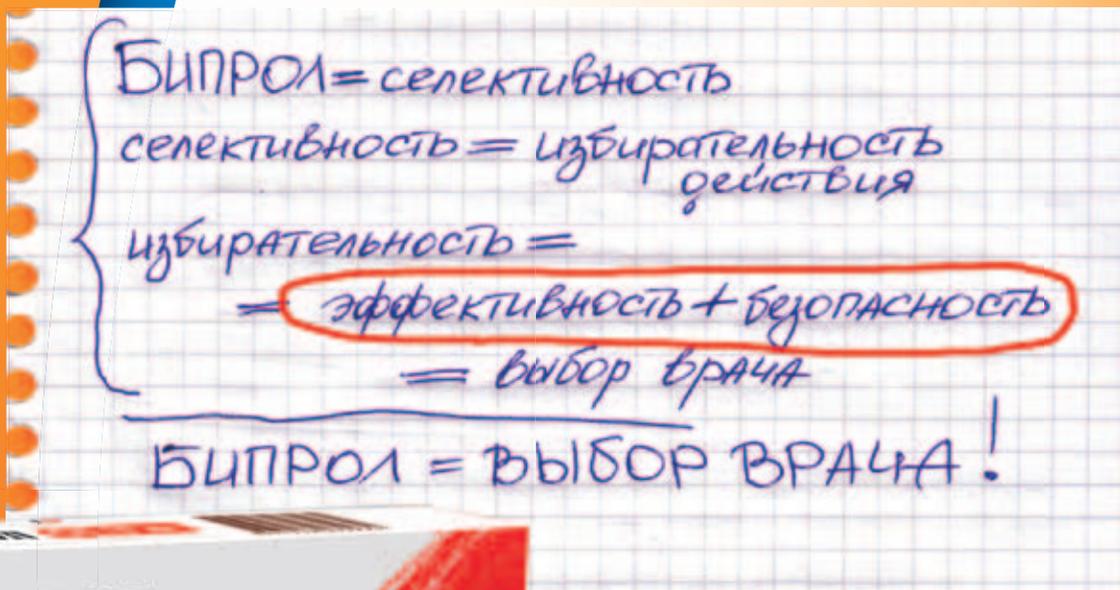
Самым высоким показателем кардиоселективности среди бета-адреноблокаторов обладает бисопролол (Бипрол): сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам в 75 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам, тогда как для других кардиоселективных бета-адреноблокаторов этот показатель ощутимо ниже (1:20 для метопролола и 1:35 для атенолола).

бисопролол

БИПРОЛ

высокоселективный β -адреноблокатор

Медицинский выбор с математической точностью

**МАКИЗ**ФАРМА

ЗАО «МАКИЗ-ФАРМА»
 Россия 109029 г. Москва
 Автомобильный проезд, д. 6
 Тел.: (495) 974-7000, Факс: (495) 974-1110
 e-mail: mail@makiz-pharma.ru
 www.makizpharma.ru

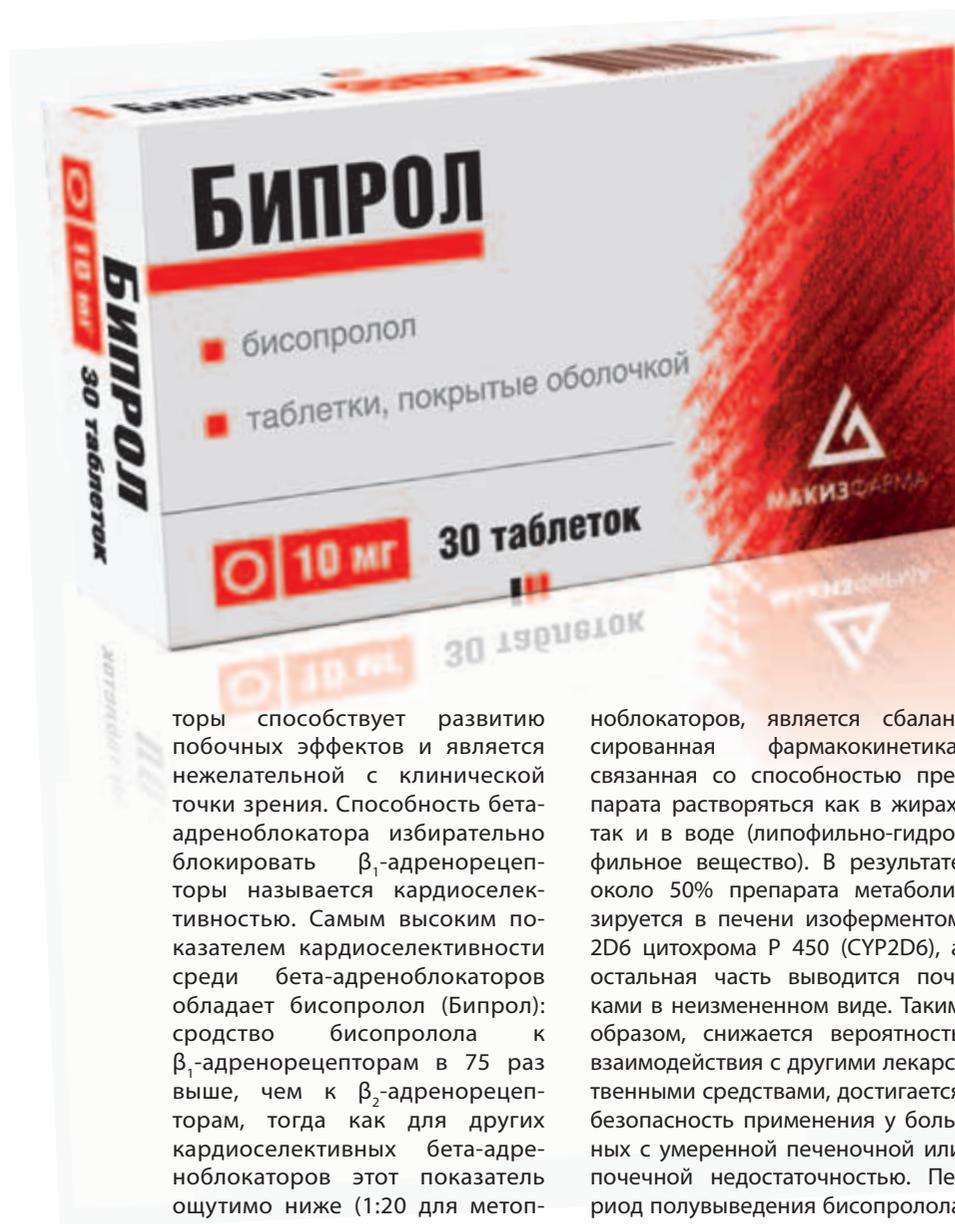
Препарат первой линии
 при терапии АГ, ИБС

Обладает высокой
 кардиоселективностью,
 хорошо переносится и эффективен для
 пациентов различных возрастных групп

Безопасен в терапевтических дозах
 для больных АГ, ИБС при
 сопутствующем сахарном диабете II типа,
 нетяжелом течении обструктивных
 заболеваний легких

При длительном применении не влияет
 на липидный спектр сыворотки крови
 пациента

Уникальный β -адреноблокатор, не
 нарушающий сексуальную функцию
 мужчин



торы способствует развитию побочных эффектов и является нежелательной с клинической точки зрения. Способность бета-адреноблокатора избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы называется кардиоселективностью. Самым высоким показателем кардиоселективности среди бета-адреноблокаторов обладает бисопролол (Бипрол): сродство бисопролола к β_1 -адренорецепторам в 75 раз выше, чем к β_2 -адренорецепторам, тогда как для других кардиоселективных бета-адреноблокаторов этот показатель ощутимо ниже (1:20 для метопролола и 1:35 для атенолола). С практических позиций высокая кардиоселективность бисопролола (Бипрола) наделяет его рядом преимуществ в плане безопасности применения: препарат практически лишен побочных эффектов, связанных с блокадой β_2 -адренорецепторов (2).

Другой отличительной чертой, выгодно отличающей бисопролол (Бипрол) от других бета-адре-

ноблокаторов, является сбалансированная фармакокинетика, связанная со способностью препарата растворяться как в жирах, так и в воде (липофильно-гидрофильное вещество). В результате около 50% препарата метаболизируется в печени изоферментом 2D6 цитохрома P 450 (CYP2D6), а остальная часть выводится почками в неизменном виде. Таким образом, снижается вероятность взаимодействия с другими лекарственными средствами, достигается безопасность применения у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью. Период полувыведения бисопролола (Бипрола) составляет 10-12 часов, препарат принимают один раз в сутки. Важным аспектом является также отсутствие влияния носительства полиморфных аллелей гена CYP2D6 (по некоторым данным, до 20% населения) на фармакокинетику и эффективность бисопролола в отличие от метопролола, карведилола, небиволола (3).

Немаловажными также представляются сведения, касающиеся вы-

сокой безопасности бисопролола. Так, было показано, что примерно у 1-10% пациентов развиваются чувство похолодания и онемения в конечностях, головная боль, головокружение, тошнота, которые не требуют отмены препарата и проходят самостоятельно в течение 1-2 недель его приема. Существуют также данные, позволяющие предполагать, что возможно применение бисопролола у больных с obstructивными болезнями легких при условии сопутствующей адекватной бронхолитической терапии и под тщательным контролем клинического состояния больных и параметров функции внешнего дыхания (4, 5). Кроме того, показано, что частота развития сексуальной дисфункции и метаболических нарушений на фоне приема бисопролола достоверно не отличается от таковой на фоне приема плацебо (6, 7).

Таким образом, бисопролол (Бипрол) следует считать одним из наиболее безопасных бета-адреноблокаторов, что в значительной степени связано с его высокой кардиоселективностью.

Применение бисопролола у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Применение бисопролола при ХСН основано на данных о положительном влиянии препарата на прогноз таких больных, полученных в ходе крупных рандомизированных контролируемых исследований. Первым таким исследованием было CIBIS, продемонстрировавшее снижение общей смертности на 20% при применении бисопролола, что, однако, не было достоверным из-за невысокой дозы препарата (8). В более длительном исследовании CIBIS II показано статистически достоверное снижение общей смертности на 34%, сердечно-сосудистой – на 29% и внезапной смертности – на 44%, а смертности, связанной с прогрессированием ХСН, – на 36% (9). Исследование CIBIS III было посвящено сравнению эффективности двух схем терапии больных ХСН: «классической», при которой к начальной терапии эналаприлом присоединяли бисопролол, и «новой», когда лечение начинали с бисопролола с после-

Таким образом, бисопролол (Бипрол) следует считать одним из наиболее безопасных бета-адреноблокаторов, что в значительной степени связано с его высокой кардиоселективностью.

дующим назначением эналаприла. Оказалось, что «новая» схема столь же эффективна и безопасна, как и «классическая», более того, в группе пациентов, получавших лечение по «новой» схеме, отмечалась тенденция к лучшей выживаемости. Однако в этой же группе зарегистрирована более высокая частота госпитализаций в связи с прогрессированием сердечной недостаточности (10).

При ХСН бисопролол назначается в начальной дозе 1,25 мг, которая в дальнейшем титруется, т. е. медленно повышается, до целевой дозы 10 мг в сутки. Увеличение дозы должно проводиться не чаще, чем один раз в две недели, под контролем переносимости препарата по уровню АД и ЧСС. Предлагаются следующие шаги титрации: начальная доза 1,25 мг, через две недели 2,5 мг, еще через две недели 3,75 мг, затем 5 мг, 7,5 мг и 10 мг. При сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД дозу повышают один раз в месяц.

В настоящее время широко обсуждается вопрос о возможности прогнозировать эффективность бета-адреноблокаторов при ХСН, что связано с неспособностью бета-адреноблокаторов остановить прогрессирование заболевания во всех без исключения случаях. В различных исследованиях в качестве предикторов эффективности бета-адреноблокаторов при ХСН

предлагались гемодинамические параметры (артериальное давление, ЧСС), показатели внутрисердечной гемодинамики (максимальное систолическое давление в ЛЖ, конечное диастолическое давление ЛЖ, удлинненное время изоволюметрического расслабления, фракция выброса, конечный диастолический и конечный систолический объемы ЛЖ), показатели активности нейрогуморальных систем (норадреналин, натрийуретические пептиды, эндотелин), электрофизиологические и патоморфологические параметры. Показано, что возможными предикторами эффективности бета-адреноблокаторов при ХСН являются умеренная артериальная гипертензия, синусовая тахикардия в положении стоя, высокое максимальное систолическое давление в ЛЖ, высокое конечное диастолическое давление ЛЖ, удлинненное время изоволюметрического расслабления. Нет единого мнения по поводу фракции выброса, конечного диастолического и конечного систолического объемов ЛЖ как предикторов эффективности бета-адреноблокаторов при ХСН. Полученные данные о возможности маркеров нейрогуморальной активности прогнозировать фармакодинамические эффекты бета-адреноблокаторов у больных ХСН также оказались противоречивыми. Одним из перспективных

методов считается скintiграфия миокарда с МИБГ (123-I-метайодобензилгуанидином) (11, 12, 13, 14).

Бипрол – генерический бисопролол, выпускаемый фармацевтическим холдингом ЗАО «МАКИЗ-Фарма», Россия. В исследовании, проведенном на

базе кафедры клинической фармакологии Российского государственного университета под руководством чл.-кор. РАМН, д.м.н., профессора

Ю.Б. Белоусова была доказана биологическая эквивалентность препарата Бипрол с оригинальным зарубежным препаратом Конкор (Мерк, Германия). Такие фармакокинетические параметры этих препаратов как площадь под фармакокинетической кривой (AUC), максимальная концентрация (C_{max}) и время наступления максимальной концентрации (T_{max}) практически не отличалась. Выполненная ценовая оценка показала, что стоимость одного дня лечения Бипролом ниже, чем стоимость одного дня лечения не только Конкором, но также и другими генериками бисопролола, зарегистрированными в РФ. 

Препарат Бипрол, выпускаемый компанией ЗАО «МАКИЗ-Фарма» (Россия), является доступным генерическим бисопрололом с доказанной биоэквивалентностью оригинальному зарубежному препарату.

Список литературы:

1. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЕОТАРМЕД, 2004
2. Wellstein A, Palm D, Belz GG, Butzer R, Polsak R, Pett B. Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J*. 1987 Dec; 8 Suppl M:3-8
3. Сычев Д. А., Раменская Г. В., Игнатьев И.В., Смирнихина С.И., Максимов М.Л., Кулес В.Г. Клиническая фармакогенетика бета-адреноблокаторов. *Клиническая медицина*. № 3, 2006
4. Chatterjee SS. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1986; 8 Suppl 11:S74-7.
5. Contini M, Apostolo A, Palermo P, Cattadori G, Bussotti M, Andreini D, Meloni C, Agostoni PG. Cardiopulmonary effects of beta-blockade in heart failure: differences between carvedilol and bisoprolol. *Epub* 2006
6. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH, Neutel JM, Davidov ME, Lewin AJ. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 1999 Jul; 1(1):22-26.
7. Saku K, Liu K, Takeda Y, Jimi S, Arakawa K. Effects of lisinopril and bisoprolol on lipoprotein metabolism in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Clin Ther*. 1995 Nov-Dec; 17(6):1136-46
8. CIBIS Investigators and Committees: A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73
9. CIBIS II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13
10. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, Erdmann E, Follath F, Krum H, Ponikowski P, Skene A, van de Ven L, Verkenne P, Lechat P; CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation*. 2005 Oct 18; 112(16):2426-35. *Epub* 2005 Sep 4
11. Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Lardieri G, Perkan A, Pinamonti B, Salvatore L, Secoli G, Zecchin M, Camerini F. Metoprolol in dilated cardiomyopathy: is it possible to identify factors predictive of improvement? *The Heart Muscle Disease Study Group.//J Card Fail*.-т.2. (2).- с. 87-102
12. Eichhorn EJ, Heesch CM, Risser RC, et al. Predictors of systolic and diastolic improvement in patients with dilated cardiomyopathy treated with metoprolol. *//J Am Coll Cardiol* 1995.- т.25 - с. 154-162
13. Suwa M, Otake Y, Moriguchi A, Ito T, Hirota Y, Kawamura K, Adachi I, Narabayashi I. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy for prediction of response to beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1997 Mar; 133(3):353-8
14. De Milliano PA, de Groot AC, Tijssen JG, van Eck-Smit BL, Van Zwieten PA, Lie KI. Beneficial effects of metoprolol on myocardial sympathetic function: Evidence from a randomized, placebo-controlled study in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002 Aug; 144(2):E3