

Применение **Конкора** (бисопролола) у кардиологических
больных

Методические рекомендации для семейных врачей,
кардиологов и терапевтов

Учреждение-разработчик: кафедра клинической
фармакологии и внутренних болезней
Московского государственного медико-стоматологического
университета (МГМСУ)

Составители:

профессор А.Л. Верткин
профессор Вилковьский Ф.А.
доцент А.В. Тополянский
доцент Сигал А.С.
врач Носовицкий П.Б.
врач Жиленко В.В.
врач Удалов С.Г.

Под общей редакцией профессора А.Л.
Верткина

Современную кардиологию невозможно себе представить без бета-адреноблокаторов. При отсутствии противопоказаний они применяются у всех больных ишемической болезнью сердца (эффективные антиангинальные средства, эти лекарственные средства снижают риск развития инфаркта миокарда при нестабильной стенокардии, в случае развившегося инфаркта – уменьшают зону некроза и риск фибрилляции желудочков, а также предупреждают внезапную смерть после перенесенного инфаркта миокарда), являются препаратами первого выбора при артериальной гипертензии; с успехом используются при нарушениях сердечного ритма (наджелудочковой тахикардии, тахисистолической форме мерцания предсердий, суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии), синдроме «длинного QT». Кроме того, бета-адреноблокаторы используются при вегетативных кризах (панических атак); тиреотоксикозе, гипертрофической кардиомиопатии, расслаивающей аневризме аорты, пролапсе митрального клапана; в неврологии – для профилактики мигрени, при эссенциальном треморе; в наркологии – для лечения абстинентного синдрома при наркомании и алкоголизме. В последние годы круг показаний для бета-адреноблокаторов расширился еще больше: они оказались эффективными при сердечной недостаточности в случае тахикардии с ЧСС более 80 уд/мин, низкой фракции выброса.

Механизм действия. Эффекты стимуляции бета1-адренорецепторов заключаются в учащении синусового ритма, улучшении внутрисердечной проводимости, повышении возбудимости миокарда, усилении сокращений сердечной мышцы (положительные хроно-, дромо-, батмо-, инотропный эффекты); стимуляция бета2-адренорецепторов приводит к расслаблению глад-

ких мышц бронхов и сосудов (см. табл. 1). Способность блокировать влияние медиаторов на бета-адренорецепторы миокарда и ослабление влияния катехоламинов на мембранную аденилатциклазу кардиомиоцитов с уменьшением образования цАМФ определяет фармакодинамику бета-адреноблокаторов.

Таблица 1. Основные эффекты, связанные со стимуляцией бета-адренорецепторов.

Бета1-адренорецепторы	Бета2-адренорецепторы
Положительное хроно-, ино-, батмо-, дромotropное действие	Расширение сосудов скелетных мышц, печени
Снижение моторики и тонуса желудочно-кишечного тракта	Снижение тонуса мышц бронхов
Снижение тонуса миометрия	Повышение выброса ренина в почках
Повышение выброса инсулина в островковом аппарате поджелудочной железы	Увеличение липолиза Увеличение гликогенолиза в мышцах и печени

Антиишемическое действие этой группы препаратов обусловлено прежде всего снижением потребности миокарда в кислороде за счет влияния на бета1-адренорецепторы и уменьшения 1) частоты сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие) и 2) силы сердечных сокращений (отрицательное инотропное действие).

Кроме того, возможными механизмами действия бета-адреноблокаторов при ишемии миокарда является улучшение перфузии миокарда за счет 1) уменьшения диастолического давления в левом желудочке и, соответственно, увеличения градиента давления, обуславливающего коронарную перфузию во время диастолы; 2) удлинения диастолы (отрицательное хронотропное действие).

Антиаритмическое действие бета-адреноблокаторов повышает порог возникновения фибрилляции желудочков и позволяет в определенной степени предотвращать фатальные аритмии в острой стадии инфаркта миокарда; при развитии острой ишемии миокарда на фоне артериальной гипертензии значение приобретают их гипотензивные свойства. Бета-адреноблокаторы выделены в отдельный – II – класс антиаритмических средств. Антиаритмическая активность бета-адреноблокаторов основана на их способности устранять адренергические влияния на сердце, при этом:

1) снижается автоматизм синусового узла, уменьшается частота сердечных сокращений (отрицательное хронотропное действие);

2) снижается автоматизм предсердий и желудочков, AV-узла и системы Гиса-Пуркинье (отрицательное батмотропное действие);

3) сокращается продолжительность потенциала действия и рефрактерного периода в системе Гиса-Пуркинье (укорачивается интервал QT);

4) ухудшается проводимость AV-узла и увеличивается продолжительность эффективного рефрактерного периода AV-узла; удлиняется интервал PQ (отрицательное дромотропное действие).

Кроме того, в антиаритмическом эффекте бета-адреноблокаторов могут играть роль их угнетающее влияние на ЦНС (уменьшение симпатической импульсации, идущей к сердцу), антиишемическое действие, улучшение метаболизма миокарда и мембраностабилизирующие свойства (проявляются при использовании очень больших - выше терапевтических - доз бета-адреноблокаторов).

Гипотензивное действие бета-адреноблокаторов обусловлено, главным образом:

- 1) уменьшением частоты и силы сердечных сокращений (отрицательное хроно- и инотропное действие) и снижение сердечного выброса;
- 2) снижением секреции и уменьшением концентрации ренина в плазме;
- 3) перестройкой барорецепторных механизмов дуги аорты и сино-каротидного синуса;
- 4) угнетающим влиянием на ЦНС и влиянием на сосудодвигательные центры (выражено у липофильных бета-адреноблокаторов).

При сердечной недостаточности БАБ позволяют нивелировать отрицательное воздействие гиперактивации симато-адреналовой системы, ведущее к дисфункции и гибели кардиомиоцитов, хронической тахикардии и ухудшению гемодинамики, снижению плотности и аффинности бета-адренорецепторов, гипертрофии миокарда, провоцирующей ишемию миокарда и нарушения сердечного ритма (Мареев В.Ю., 1999).

Влияние на бета2-адренорецепторы определяет значительную часть побочных эффектов и противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов (например, бронхоспазм, сужение периферических сосудов). Особенностью кардиоселективных бета-адреноблокаторов (в частности, бисопролола, атенолола, метопролола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к бета1-адренорецепторам сердца чем к бета2-адренорецепторам, поэтому при использовании небольших и средних доз эти препараты оказывают менее выраженное влияние на

гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий; меньше риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард. Следует учитывать, что степень кардиоселективности неодинакова у различных препаратов. Индекс $C_{i/б1}$ к $C_{i/б2}$, характеризующий степень кардиоселективности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 для атенолола и бетаксалолола, 1:20 для метопролола, 1:75 для бисопролола (Wellstein A. et al., 1986, 1987). Таким образом, наименьший риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией бета2-адренорецепторов наблюдается при применении бисопролола.

Особенности фармакокинетики наиболее часто применяемых БАБ, во многом определяющие их особенности, представлены в табл. 2.

Таблица 2. Особенности фармакокинетики некоторых бета-адреноблокаторов.

Препарат	Биодоступность (%)	Липофильность	Период полувыведения
Атенолол	40-60	-	3-6 ч
Бетаксалол	80-90	++	16-22 ч
Бисопролол	90	++	10-12 ч
Метопролол	40-50	+	3-6 ч
Надолол	30-50	-	14-24 ч
Пропранол	20-30	+++	3-5 ч

Бисопролол относится к гидролипофильным бета-адреноблокатором, что обуславливает быстрое и хорошее всасывание из желудочно-кишечного тракта (абсорбция 90%), и,

соответственно, высокую биодоступность. Эффект первого прохождения через печень незначительный и составляет менее 10%. Связывание с белками плазмы – 30%, что снижает вероятность взаимодействия препарат с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками. 50% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, 50% - через печень в

виде неактивных метаболитов, поэтому отсутствует необходимость коррекции дозы при почечной и печеночной недостаточности (Kirch W. et al., 1987). Период полувыведения – 10-12 часов, что позволяет применять препарат один раз в сутки. Большой период полувыведения и длительное стойкой и равномерное действие бисопролола делают предпочтительным его применение при артериальной гипертензии, поскольку позволяет контролировать артериальное давление (АД) в утренние часы (когда чаще развиваются нарушения мозгового кровообращения).

Побочное действие бисопролола изучалось в постмаркетинговых исследованиях, в которых приняло участие 152909 пациентов. Побочные эффекты были выявлены в 11,2%, но только у 2,2% больных возникла необходимость в отмене препарата (Buchner Moll et al., 1995). Результаты исследований представлены в табл. 3.

Таблица 3. Побочные эффекты Конкора (бисопролола).

Побочные эффекты	Количество случаев	Частота встречаемости
Брадикардия	69	0,5
Ортостатическая гипотензия	15	0,1
Усугубление синдрома Рейно	4	-
Диспноэ у пациентов,	139	0,9

предрасположенных к бронхоспазму (в т.ч. при бронхиальной астме)		
Утомляемость	214	1,4
Головокружение	141	0,9
Головная боль	169	1,1
Расстройства сна	143	0,9
Психические расстройства (в т.ч. депрессии)	31	0,2
Желудочно-кишечные расстройства (диарея, запор, тошнота, боль в животе)	187	1,2
Мышечная слабость	8	
Нарушения потенции	110	0,7
Кожные реакции (зуд, сыпь)	39	0,3
Расстройства зрения	2	
Конъюнктивит	6	
Уменьшение слезотечения	1	

Таким образом, высокая кардиоселективность бисопролола обуславливает ряд его ценных свойств :

1. Минимальное влияние на липидный обмен, что позволяет использовать препарат при дислипидемиях. В исследованиях Fogari R. et al., 1990, (17 пациентов, период наблюдения – 36 месяцев), Frithz G., 1993, (42 пациента, период наблюдения – 5 лет) значимых изменений липидного спектра выявлено не было.
2. Минимальное влияние на углеводный обмен, что позволяет использовать препарат в терапевтических дозах

при сахарном диабете 1-го и 2-го типа – не провоцирует гипогликемию на фоне терапии инсулином или пероральными сахароснижающими средствами (Leopold G. et al., 1986, Jannka H.U. et al., 1986, Vulpis V. et al., 1991).

3. Возможность применения препарата у больных с бронхообструктивными заболеваниями показана в исследовании Dogou P. (1986) в рандомизированном, двойном-слепом плацебо-контролируемом исследовании. У 12 пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких и стабильной стенокардией в течение 24 ч после приема бисопролола в дозе 20 мг показатели бронхиальной проходимости были сравнимы с показателями после приема плацебо. Более того, в аналогичном исследовании Chatterjee S.S. (1986) не выявлено ухудшения бронхиальной проходимости после приема бисопролола в дозах 10 и 20 мг даже у больных бронхиальной астмой. Следует отметить, что в обоих исследованиях бронхиальная проходимость ухудшалась после приема менее селективного бета-адреноблокатора атенолола.
4. Отсутствие значимого влияния на периферическое кровообращение позволяет использовать бисопролол у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей. По наблюдениям Van de Ven L.L.M. et al., 1994, у гипертоников, страдающих перемежающейся хромотой, на фоне терапии бисопрололом дистанция ходьбы не сократилась.
5. Препарат практически не влияет на потенцию у мужчин. Более того, по данным Broekman C.P. et al. (1992)

бисопролол не только не ухудшал половую функцию мужчин, но и улучшал сексуальность по некоторым параметрам (твердость эрекции в течение полового акта, удовлетворение половым функционированием и удовлетворение собственной сексуальностью).

Противопоказания к назначению бисопролола.

1. Абсолютные:

- брадикардия (частота сердечных сокращений менее 50 в минуту), синдром слабости синусового узла (синдром "тахибради");
- гипотония (систолическое АД менее 100 мм рт.ст.), кардиогенный шок;
- АВ-блокада II и III степени, сино-аурикулярная блокада;
- декомпенсированная сердечная недостаточность (возможно ее прогрессирование за счет отрицательного инотропного действия);
- тяжелые формы бронхиальной астмы;
- лечение ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), верапамилем; у больных феохромоцитомой назначение бисопролола возможно только после приема альфа-адреноблокаторов.

2. Относительные:

- АВ-блокада I степени;
- метаболический ацидоз;
- поздние стадии нарушения периферического кровообращения при болезни Рейно и облитерирующих заболеваниях сосудов;
- декомпенсированный сахарный диабет (опасность гипогликемии);
- вазоспастическая стенокардия (опасность провоцирования спазма коронарных артерий).

Лекарственные взаимодействия.

1. Бета-адреноблокаторы (и в т.ч. бисопролол) потенцируют антиангинальное действие нитратов, при этом уменьшается выраженность побочного действия каждого из препаратов (сердцебиение и головная боль вследствие приема нитратов, брадикардия и похолодание конечностей вследствие приема бета-адреноблокаторов).

2. При сочетании с сердечными гликозидами, клонидином потенцируется влияние на проводимость и частоту сердечных сокращений (отрицательное хроно- и дромотропное действие бисопролола).

3. Противопоказано сочетание бета-адреноблокаторов (и в т.ч. бисопролола) с антагонистами кальция типа верапамила, дилтиазема из-за потенцирования влияния на проводимость, сократимость, сердечный ритм (опасность асистолии, АВ-блокады высокой степени, брадикардии, коллапса, развития сердечной недостаточности).

4. Диуретики, антагонисты кальция дигидропиридинового ряда, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов потенцируют гипотензивное действие бета-адреноблокаторов.

5. При сочетании с ингибиторами МАО - риск развития нарушений проводимости, коллапса или повышения АД (применение бета-адреноблокаторов возможно только через 15 дней после отмены ингибиторов МАО).

6. Бета-адреноблокаторы могут усиливать действие инсулина и пероральных сахароснижающих средств, а также сглаживать симптомы гипогликемии (в частности, тахикардию).

7. Одновременный прием эрготамина и бисопролола может приводить к усугублению нарушений периферического кровообращения.

Дозировка.

При артериальной гипертензии, ИБС – 2,5-20 мг, при хронической сердечной недостаточности назначается в дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики), прием начинается с 1,25 мг и при возможности (хорошей переносимости) дозу увеличивают до 10 мг в сутки в течение 1-2 месяцев. Для больных с нарушениями функции почек или печени легкой или средней тяжести коррекции дозы как правило не требуется. Таблетку принимают обычно утром натощак или во время завтрака, не разжевывая, запивая жидкостью.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНКОРА (БИСОПРОЛОЛА) ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ.

По современным представлениям, в неосложненных случаях, а также при отсутствии установленных препаратов медикаментозная терапия традиционно начинается с применения бета-адреноблокаторов и диуретиков, снижающих риск развития нарушения мозгового кровообращения, инфарктов миокарда и внезапной смерти. Стратегические направления гипотензивной терапии, наиболее актуальные на сегодняшний день, следующие:

1. Постоянная гипотензивная терапия, отказ от курсового лечения, ухудшающего течение АГ.
2. Предпочтение отдается препаратам 24-часовой продолжительности действия, что предположительно позволяет контролировать давление в ранние утренние часы (когда особенно

часто развиваются инсульты), вызывать плавное и мягкое снижение уровня АД, а также нередко позволяет снизить стоимость лечения.

3. Необходимость учитывать влияние гипотензивной терапии на качество жизни и эректильную функцию (Арабидзе Г.Г., 1999).

Одним из препаратов, удовлетворяющих этим требованиям, является бисопролол, вызывающий плавное и длительное дозозависимое снижение АД при артериальной гипертензии (Kirsten R. et al., 1986, Davidov M.E. et al., 1994), причем в дневное время АД снижается в большей степени, чем в ночное (Keim H.J., 1988). Коэффициент конечный эффект/пиковый эффект - частное величины снижения систолического или диастолического АД по отношению к плацебо в точке условного минимума действия препарата (перед назначением следующей дозы) и величины снижения систолического или диастолического АД на высоте действия препарата - для бисопролола в дозе 10 мг 1 раз в сутки составляет 91,2, что свидетельствует о выраженном и равномерном гипотензивном действии препарата (Метелица В.И. и соавт., 1995), аналогичные показатели для пропранолола и метопролола оказались существенно ниже.

Способность бисопролола вызывать обратное развитие гипертрофии левого желудочка по данным Gosse P. et al. (1990) оказалась сравнимой с эффектами эналаприла: на фоне лечения в течение 6 месяцев бисопрололом регрессия гипертрофии левого желудочка выявлена у 11% пациентов по сравнению с 7% в группе эналаприла. По данным Mengden T. et al., 1997, на фоне месячного курса терапии бисопрололом регрессия гипертрофии левого желудочка составляет от 10 до 14,5%. Гипотензивное действие бисопролола не зависит от возраста пациентов (Hoffler D. et al., 1990,

Neutel J.M. et al., 1993). При длительной терапии не отмечено развития толерантности к бисопрололу: в исследовании Giesecke H.G. et al. (1990) 102 пациента с умеренной и средней артериальной гипертензией наблюдались в течение 3 лет, и к моменту завершения исследования применение бисопролола в дозе 5-10 мг оказалось достаточным для контроля АД у 85% больных. По эффективности и безопасности гипотензивное действие бисопролола сравнимо с эналаприлом (Breed J.G.S. et al., 1992, Gosse P. et al., 1990) и по данным целого ряда исследований превышает действие атенолола и метопролола (Buhler F. et al., 1986, Neutel J.M. et al., 1993, Haasis R. et al., 1987). В наших исследованиях на фоне терапии атенололом (табл. 4) САД снижалось на 15% и 16%; ДАД - на 13% и 18% соответственно через 3 и 6 месяцев. В эти же сроки метопролол и бисопролол способствовали уменьшению САД на 16% и 18% и на 24% и 25%, а ДАД - на 19% и 21% и 28% и 21% соответственно. Средняя ЧСС также достоверно снизилась на 15% через 3 месяца и на 14% через 6 месяцев в группе с атенололом; на 12% и 13% с метопрололом и на 4% и 6% соответственно с бисопрололом. Минимальное количество побочных эффектов зарегистрировано у бисопролола (3, 12%, $p < 0,05$), наибольшее – 12 и 8 соответственно при применении атенолола и метопролола (табл. 5).

Таблица 4. Влияние β -адреноблокаторов на АД и ЧСС у больных АГ

Препарат	Сроки исследования	Показатель		
		САД	ДАД	ЧСС
Атенолол (n=49)	Исход	147,7 \pm 5,2	88,46 \pm 5,5	78,8 \pm 5,6
	Через 3 мес.	125,7 \pm 5,6*	76,6 \pm 2,7*	67,3 \pm 6,1*
	Через 6 мес.	124,4 \pm 4,9*	72,7 \pm 4,4*	66,9 \pm 4,7*
Метопро-	Исход	152,8 \pm 5,2	89,35 \pm 5,3	72,5 \pm 5,8

лол (n=39)	Через 3 мес.	128,3±4,4*	72,7±3,8*	64,3±4,5*
	Через 6 мес.	125,6±4,6*	70,29±4,9*	63,6±4,2*
Бисопро- лол (n=36)	Исход	162,8±4,9	92,6±5,5	65,3±4,8
	Через 3 мес.	123,7±4,3*	75,3±4,7*	62,9±4,2*
	Через 6 мес.	121,4±4,2*	73,3±4,8*	61,6±4,9*

Примечание: * - $p < 0,05$.

Таблица. 5 Побочные эффекты при применении β -адреноблокаторов у больных АГ

Побочные эффекты	Количество пациентов*		
	Атенолол	Метопролол	бисопролол
Брадикардия	5	-	1
Тошнота	2	3	-
Похолодание конечностей	3	6	-
Головокружение, головная боль	4	3	1
Покраснение кожи, зуд	3	1	1
Нарушение сна, чувство усталости	4	3	1
Всего	12	8	3*

Примечание: *- $p < 0,05$

Таким образом, все три β -адреноблокатора в стандартных дозах оказались эффективны в отношении снижения АД у больных АГ, однако бисопролол в большей степени снижал АД и в меньшей степени влиял на ЧСС, что позволяет использовать препарат в качестве гипотензивного средства и у больных с невысокой частотой сердечного ритма. На фоне терапии бисопрололом отмечено наименьшее количество побочных эффектов, что, по-видимому, объясняется высокой селективностью этого препарата.

В повседневной практике оценка результатов СМАД преимущественно проводится раздельно оценивая наивысшие или наименьшие значения АД и ЧСС, в том числе в различные временные параметры. В нашем исследовании для оценки результатов СМАД использован метод хронобиологии: определения

акрофазы (время максимального значения показателя) АД и ЧСС. С учетом критерия совпадения (ассоциация) или несовпадения (диссоциация) акрофаз АД и ЧСС все больные были разделены на две группы: первая (74 пациента), у которых при СМАД было выявлено совпадение акрофаз САД и ЧСС и вторая (57 пациента), у которых было несовпадение акрофаз. В 1 группе по данным СМАД были получены следующие результаты: среднее САД за сутки составило $140,06 \pm 5,27$ мм рт. ст., максимальное САД - $177,58 \pm 8,7$ мм рт. ст., среднее ДАД - $82,8 \pm 4,49$ мм рт. ст., максимальное ДАД - $93,6 \pm 6,1$ мм рт. ст.,. Показатели средней ЧСС за сутки составили – $82,3 \pm 5,1$ ударов в мин, максимальной ЧСС за сутки - $99,1 \pm 5,39$ уд в мин. После лечения в дневное время среднее САД снизилось на $13,4 \pm 0,1$ мм рт. ст. и составило $126,7 \pm 3,1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), среднее максимальное САД - на $13,7 \pm 0,3$ мм рт. ст. и составило $164,3 \pm 8,4$ мм рт. ст., среднее ДАД - на $5,6 \pm 0,2$ мм рт. ст. и составило $77,2 \pm 4,29$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), максимальное ДАД - на $5,74 \pm 0,8$ мм рт. ст., и составило $87,86 \pm 5,3$ мм рт.ст.. Средняя ЧСС уменьшилась на $16 \pm 0,27$ ударов в 1 мин и составила $66,3 \pm 4,83$, максимальная ЧСС уменьшилась на $16 \pm 1,93$ ударов в 1 мин, что составило $83,1 \pm 3,37$ ударов в 1 мин.

Во второй группе (несовпадение акрофаз ЧСС и АД) среднесуточное САД составило до лечения $138,7 \pm 5,5$ мм рт. ст., максимальное САД - $175,6 \pm 9,5$ мм рт. ст.; среднее ДАД - $83,4 \pm 4,67$ мм рт. ст., максимальное ДАД - $92,7 \pm 3,9$ мм рт. ст. ЧСС за сутки составила $83 \pm 5,3$ уд. в мин, максимальная ЧСС - $97 \pm 6,1$ уд. в мин. После лечения среднесуточное САД уменьшилось на $8,9 \pm 0,1$ мм рт. ст. и составило $129,8 \pm 5,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), максимальное САД достоверно снизилось на $10,8 \pm 0,8$ мм рт. ст. и составило $164,8 \pm 8,4$;

($p < 0,05$), среднее ДАД снизилось на $5,1 \pm 0,2$ мм рт. ст. и составило $78,3 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$), максимальное ДАД – на $4,7 \pm 1,5$ мм рт. ст. и составило $88 \pm 2,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). ЧСС уменьшилась на $15,9 \pm 1,3$ ударов в мин. и составила $67,1 \pm 4,1$ ударов в мин, максимальная ЧСС - на $15,8 \pm 0,9$ уд. в мин, что составило $81,2 \pm 5,2$ ударов в мин..

Сравнивая разницу между показателями АД и ЧСС, очевидно что достоверно более значимый гипотензивный эффект бета-блокаторами получен в группе совпадения акрофаз. Максимальное САД, средняя и максимальная ЧСС уменьшились в равной степени и достоверно. При этом побочные эффекты (табл.6) встречались почти в три раза меньше ($p < 0,001$).

Таблица 6 Побочные эффекты при применении β - адреноблокаторов у больных АГ.

Побочные эффекты	Результаты СМАД	
	Ассоциация акрофаз (n=74)	Диссоциация акрофаз (n=57)
Брадикардия	-	2
Тошнота	1	4
Похолод.конечн.	3	6
Головокружение, головная боль	2	5
Покраснение кожи, зуд	1	3
Нарушение сна, чувство усталости	3	8
Всего	6 (10,5%)	17(42,5%)*

Примечание: *- $p < 0,001$

Наряду с меньшим числом побочных действий при совпадении акрофаз АД и ЧСС оказалось, что β -адреноблокаторы эффективны в 84% (у 62 из 74 пациентов), а при диссоциации – только в 60% (у 34 из 57). Это значит, что совпадение акрофаз в циркадианном биоритме АД может быть определяющим и

дополнительным показанием для β -адреноблокаторов.

Несовпадение акрофаз возможно является свидетельством неэффективности монотерапии или показанием для применения других гипотензивных средств.

Помимо непосредственного контроля артериального давления у пациентов с АГ необходимым является также и проведение оценки их вегетативного статуса, так как его изменения, как правило, предшествуют гипертензивной реакции. Помимо этого от активности симпатического отдела вегетативной нервной системы в значительной степени зависит течение артериальной гипертензии, а также выбор лечебных мероприятий

При исследовании вегетативной нервной системы у больных артериальной гипертензией применяются различные методики, в том числе анкеты, шкалы и опросники, регистрирующие объективные вегетативные показатели в баллах. Это позволяет регистрировать показатели состояния пациента на различных этапах заболевания.

Исследование психовегетативного статуса проводилась у 97 пациентов, у 44 проводилась терапия атенололом, у 28 – метопрололом, у 25 – бисопрололом. Использовались следующие тесты и методики: тест Кеттелла - базовая психологическая характеристика личности, Плучека- способ оценки психологической защиты, Томаса – поведение в социуме (стиль поведения, личностная предрасположенность к конфликтному поведению), Тест Спилбергера предназначен для определения личностной и реактивной тревожности. Тест Бека для оценки степени депрессии. SCL-90, оценивающий психологический статус и оценка качества и организации сна.

После 3 х месячной терапии бета – адреноблокаторами при оценке психовегетативного статуса получены следующие результаты.

При анализе теста Кеттелла выявлено, что пациенты получающие бисопролол и метопролол характеризуются собранностью, способностью чётко и конкретно мыслить, в то время, как пациенты пролеченные ателололом обладают слабой контактностью, дезорганизованностью, ригидностью мышления, преобладанием плохого настроения, чувство вины, одиночество.

При анализе теста Спилбергера после лечения бисопрололом отмечена тенденция к снижению, как реактивной так и личностной тревожности, при терапии метопрололом степень снижения тревожности изменилась в меньшей степени, а на фоне терапии ателололом - показатели либо не менялись, либо усиливалась личностная тревожность.

Получена достоверно большая степень выраженности депрессии (44%) в группе пациентов , получавших ателолол (тест Бека), и в меньшей степени - метопролол (32%). Проявления же депрессии в группе бисопролола уменьшились до 12%. Это подтверждается и тестом SCL-90, при котором выявлено преобладание депрессивных расстройств над тревожными в группе пациентов, получавших ателолол.

В табл. 7 представлена сравнительная оценка влияния бета-адреноблокаторов на эректильную составляющую копулятивного цикла у мужчин.

Таблица 7. Влияние β -адреноблокаторов на эректильную составляющую копулятивного цикла у мужчин с АГ по данным анкетирования (шкала МКФ, Лоран О.Б. Сегал А.С.).

Препарат	Атенолол n=23	Метопролол n=25	Бисопролол n=24
Динамика показателя шкалы МКФ			
Через 3 мес.	-3,2	-4,4	+2,5
Через 6 мес.	-4,5	-4,1	+3,1

Можно видеть, что, на фоне терапии атенололом и метопрололом отмечена тенденция к ухудшению эректильной составляющей копулятивного цикла, у пациентов из группы бисопролола, напротив, отмечена тенденция к улучшению эректильной функции. Статистически значимой корреляции между показателями шкалы МКФ и параметрами гемодинамики не обнаружено. Таким образом, бисопролол, в отличие от атенолола и метопролола практически не влияет на эректильную функцию мужчины.

Результаты, полученные при ультразвуковом доплеровском исследовании пенильной артерии, соответствуют данным, полученным при анкетировании пациентов (табл.8).

Таблица 8 Сравнительная оценка влияния бета-адреноблокаторов на показатели УЗДГ а. dorsalis penis у больных АГ.

Препарат	Сроки исследования	Условия исследования	Показатель		
			S	D	RI
Атенолол	Исходно	Исходно	21±2,5	3±0,5	0,96±0,3
		Стимуляция	37±7,5*	9±2,9*	0,85±0,2
		Стимуляция + Виагра	50±14*	12±4,4*	0,76±0,2
	3 мес	Исходно	20±4,7	2±0,8	0,9±0,2
		Стимуляция	32±4,2	8±3,1	0,8±0,2

		Стимуляция + Виагра	40 \pm 8,6*	11 \pm 4,3*	0,77 \pm 0,1	
	6 мес	Исходно	19 \pm 4,8	1 \pm 1,2	0,37 \pm 0,1	
		Стимуляция	27 \pm 4,6	5 \pm 4,6	0,4 \pm 0,1	
		Стимуляция + Виагра	36 \pm 5,3*	10 \pm 4,3*	0,5 \pm 0,2	
Метопролол	Исходно	Исходно	23 \pm 5,8	3 \pm 0,25	0,95 \pm 0,2	
		Стимуляция	37 \pm 3,8*	11 \pm 3,9*	0,59 \pm 0,1	
		Стимуляция + Виагра	45 \pm 8,8*	12 \pm 4,4*	0,56 \pm 0,2	
	3 мес	Исходно	22 \pm 3,6	2 \pm 0,55	0,91 \pm 0,3	
		Стимуляция	33 \pm 4,3	9 \pm 3,5	0,88 \pm 0,2	
		Стимуляция + Виагра	42 \pm 9,1*	11 \pm 4,4*	0,76 \pm 0,2	
	6 мес	Исходно	20 \pm 4,6	2 \pm 0,9	0,85 \pm 0,3	
		Стимуляция	23 \pm 6,1	5 \pm 2,3	0,75 \pm 0,1	
		Стимуляция + Виагра	32 \pm 3,4*	8 \pm 2,8*	0,67 \pm 0,1	
	Бисопролол	Исходно	Исходно	21 \pm 3,9	5 \pm 1,5	0,77 \pm 0,2
			Стимуляция	32 \pm 3,8*	10 \pm 1,9*	0,8 \pm 0,2
			Стимуляция + Виагра	43 \pm 9,9*	15 \pm 4,7*	0,81 \pm 0,2
3 мес		Исходно	23 \pm 5,0	6 \pm 1,7	0,74 \pm 0,2	
		Стимуляция	45 \pm 9,7*	12 \pm 2,35*	0,8 \pm 0,2	
		Стимуляция + Виагра	49 \pm 11,5*	17 \pm 5,1*	0,73 \pm 0,2	
6 мес		Исходно	24 \pm 5,3	7 \pm 2,2	0,68 \pm 0,2	
		Стимуляция	46 \pm 9,1*	13 \pm 1,99*	0,65 \pm 0,2	
		Стимуляция + Виагра	50 \pm 11,5*	18 \pm 4,9*	0,64 \pm 0,2	

Примечание: S - пиковая систолическая скорость кровотока, D - конечная диастолическая скорость кровотока, R - индекс резистивности. * - $p < 0,05$ при сравнении с исходным показателем.

Как видно из таблицы, исходно визуальная стимуляция, как в отношении показателей S или D способствовали их увеличению на фоне терапии независимо от бета-адреноблокатора в среднем в 1,6 раза. Визуальная стимуляция и виагра тест- эти параметры увеличились в среднем в 2,2 раза. На фоне терапии ателололом и метопрололом отмечена тенденция на ухудшение индекса резистивности кровотока в артерии *dorsalis penis*, а на фоне терапии бисопрололом – наоборот тенденция к его увеличению. Достоверной корреляции с показателями АД не выявлено. На фоне терапии ателололом и метопрололом через 3 и через 6 месяцев отмечено отсутствие достоверного увеличения кровотока в *a. dorsalis penis* и только после приема виагры эти показатели возрастали. На фоне терапии бисопрололом через 3 и через 6 месяцев визуальная стимуляция приводила к достоверному увеличению кровотока в *a. dorsalis penis*, который возрастал еще в большей степени после применения виагры.

Таким образом, на фоне терапии бисопрололом (в отличие от ателолола и метопролола), по некоторым показателям копулятивная функция мужчин с АГ улучшалась. Отсутствие прямой корреляции между показателями, характеризующими кровотоки в артерии *dorsalis penis* и гемодинамическими показателями позволяет предполагать, что это улучшение происходит за счет улучшения качества жизни пациентов при нормализации уровня АД. Что касается ателолола и метопролола, то эти препараты вызывали некоторое ухудшение эректильной функции: у пациентов, получавших эти препараты визуальная стимуляция через 3 и 6 месяцев не приводила к достоверному увеличению кровотока в *a. dorsalis penis*.

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

В целом ряде исследований показана эффективность бисопролола у больных ишемической болезнью сердца в отношении уменьшения количества приступов стенокардии, эпизодов депрессии сегмента ST, повышения толерантности к физической

нагрузке. Антиангинальное действие бисопролола в дозе 5-10 мг оказалось сравнимо с эффектом атенолола в дозе 50-100 мг, верапамила в дозе 120-240 мг/сутки и превышает эффективность ретардированного нифедипина в дозе 40-80 мг/сутки и изосорбида динитрата в дозе 60 мг/сутки, особенно в отношении утренних эпизодов ишемии миокарда (Gehris D, 1995). В многоцентровом двойном-слепом контролируемом исследовании MIRSA (Multicenter International Randomized Study of Angina pectoris) 3-месячная терапия бисопрололом в дозе 1- мг 1 раз в сутки или атенололом в дозе 100 мг 1 раз в сутки оказалась одинаково эффективной в отношении уменьшения частоты приступов стенокардии, уменьшения потребности в нитратах, увеличения толерантности к нагрузке. Побочные эффекты были выявлены у 52% пациентов в группе бисопролола и у 45% больных в группе атенолола при отсутствии достоверности различия (de Muinck E.D. et al., 1992).

Наибольший интерес в эпоху медицины доказательств вызывает безусловно контролируемое рандомизированное двойное-слепое исследование TIBBS (Total Ischaemic Burden Bisoprolol Study), в котором в 30 центрах европейских стран оценивалась эффективность бисопролола в качестве антиангинального средства у 330 больных стабильной стенокардией напряжения, положительным нагрузочным тестом и по меньшей мере двумя эпизодами преходящей ишемии миокарда при 48-часовом ЭКГ-мониторировании. После 10-дневного периода плацебо больные в течение 4-х недель получали терапию бисопрололом в дозе 10 мг/сутки или ретардированным нифедипином в дозе 20 мг 2 раза в сутки (1-я фаза). Во второй фазе исследования пациенты получали удвоенные дозы препаратов в течении еще 4-х недель (бисопролол – 20 мг в сутки, нифедипин-ретард – 40 мг 2 раза в сутки).

Согласно полученным данным, число приступов стенокардии уменьшилось на фоне терапии бисопрололом с $5,4+0,56$ до $2,8_{-0,47}$ в 1-ю фазу и до $2,3+0,41$ во 2-ю; для нифедипина соответствующие показатели составили $5,7+0,49$, $4,4+0,61$ и $3,2+0,48$ соответственно. На фоне терапии бисопрололом в дозе 10 мг/сутки количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,1+0,6$ до $3,2+0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 часов мониторинга – с $99,3+10,1$ до $31,9+5,5$ мин. На фоне терапии нифедипином количество эпизодов преходящей ишемии миокарда уменьшалось с $8,3+0,5$ до $5,9+0,4$, а суммарная ее продолжительность за 48 часов мониторинга – с $101,6+9,1$ до $72,6+8,1$ мин, причем различие как по сравнению с исходным уровнем, так и между группами было статистически значимым. Удвоение доз лекарственных средств во 2-й фазе исследования принесло незначительный дополнительный результат. Важно отметить, что только бисопролол оказался эффективным в отношении утренних эпизодов ишемии миокарда.

В исследовании оценивалась эффективность ответа на терапию в отношении частоты эпизодов преходящей ишемии миокарда. В результате наблюдения за пациентами в течение года выяснилось, что частота коронарных событий (смерть, острый инфаркт миокарда, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии) была существенно ниже у пациентов со 100% эффективностью бисопролола (17,5%) по сравнению с больными, у которых бисопролол не устранял полностью эпизоды преходящей ишемии миокарда (32,3%). У пациентов, получавших бисопролол частота коронарных событий оказалась достоверно ниже, чем в группе нифедипина (22,1% и 33,5% соответственно).

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КРОВООБРАЩЕНИЯ

До недавнего времени хроническая недостаточность кровообращения (НК) считалась абсолютным противопоказанием к назначению бета-адреноблокаторов, обладающих отрицательным инотропным действием, ослабляющих силу сердечных сокращений. Однако в последние годы появились результаты контролируемых исследований – CIBIS и CIBIS II, свидетельствующий об эффективности применения бета-адреноблокаторов при НК. В рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) 641 пациент с хронической НК III-IV класса по Нью-йоркской классификации с фракцией сердечного выброса менее 40%. Бисопролол добавлялся к традиционной терапии вазодилататорами и мочегонным, начальная доза 1,25 мг увеличивалась в течении месяца максимально до 5 мг, в дальнейшем больные наблюдались в течение 2-х лет раз в 3 месяца. Согласно полученным данным, на фоне терапии бисопрололом значительно снизилась частота госпитализаций по поводу сердечной декомпенсации (19,1% по сравнению с 28% в группе плацебо), у 21% пациентов НК перешла в более низкий класс (по сравнению с 15% в группе плацебо). Статистически значимого влияния бисопролола на общую смертность при НК получено не было (16,6% против 20,9% в группе плацебо), однако у пациентов без постинфарктного кардиосклероза, с дилатационной кардиомиопатией, с частотой сердечных сокращений более 780 в 1 мин летальность достоверно снижалась (на 47, 53 и 42% соответственно).

Результаты применения бисопролола при сердечной недостаточности (CIBIS II).

Причина смерти	Плацебо	Бисопроло	Достоверн
----------------	---------	-----------	-----------

		л	ость
Общая летальность	228 (17,3%)	156 (11,8%)	0,000055
Внезапная смерть	83 (6,3%)	48 (3,6%)	0,0017
НК	47 (3,6%)	36 (2,7%)	0,221
Инфаркт миокарда	8 (0,6%)	7 (0,5%)	0,87
Другие сердечно-сосудистые заболевания	23 (1,7%)	28 (2,1%)	0,572
Другие заболевания	18 (1,4%)	14 (1,1%)	0,483
Неизвестные причины	49 (3,7%)	23 (1,7%)	0,0018

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом исследовании CIBIS II приняли участие 2647 амбулаторных пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, страдающих НК III-IV функционального класса по Нью-йоркской классификации с фракцией выброса менее 35%. Исследование происходило на базе более чем 200 центров 18 европейских стран и было завершено преждевременно в марте 1998 г. в связи с высокой достоверностью полученных результатов. Подбор дозы (от начальной – 1,25 мг в сутки - и до максимально переносимой, но не более 10 мг в сутки) происходил в течение 6 месяцев⁴ параллельно пациенты получали традиционную терапию ингибиторами АПФ, мочегонными и, при необходимости, сердечными гликозидами. Основные результаты исследования приведены в табл. 4: выявлено снижение общей смертности на 32%, снижение частоты внезапной смерти на 42%, снижение частоты госпитализаций на 15%, в т.ч. по поводу сердечной декомпенсации на 32%. Важно отметить, что эффективность бисопролола не зависела от этиологии НК (у

пациентов с ишемической болезнью сердца эффект был даже более выраженным, чем при дилатационной кардиомиопатии).

Заключение.

Таким образом, бисопролол в большей степени, чем атенолол и метопролол у больных артериальной гипертензией снижал АД и в меньшей степени влиял на ЧСС, что позволяет использовать препарат в качестве гипотензивного средства и у больных с невысокой частотой сердечного ритма. Помимо высокой эффективности, бисопролол является наиболее безопасным препаратом, что, по-видимому, объясняется высокой его селективностью. Бисопролол, в отличие от метопролола и атенолола в большей степени способствовал нормализации психовегетативного статуса больных с АГ. На фоне терапии бисопрололом (в отличие от атенолола и метопролола), улучшалась копулятивная функция у мужчин с АГ. Выявленное при этом отсутствие прямой корреляции между показателями, характеризующими кровоток в артерии *dorsalis penis* и гемодинамическими показателями позволяет предполагать, что это улучшение происходит за счет улучшения качества жизни пациентов при нормализации уровня АД.

В результате годового наблюдения за пациентами с ИБС частота коронарных событий (смерть, острый инфаркт миокарда, количество госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии) была существенно ниже у пациентов, получавших бисопролол, в том числе при сравнении с нифедипином.

У больных с недостаточностью кровообращения (вне зависимости от ее этиологии) бисопролол способствовал снижению общей смертности и частоты внезапной смерти соответственно на 32% и 42%. При этом уменьшалось количество случаев госпитализаций и в

том числе по по поводу сердечной декомпенсации соответственно
на 15% на 32%.