

Роль бисопролола в ведении пациентов с артериальной гипертензией

С.В. Недогода[✉]

ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1

В ряде рекомендаций (NICE, JNC-8, ASH/ISH) по лечению артериальной гипертензии (АГ) β -адреноблокаторы (β -АБ) отнесены на 3–4-е место среди прочих антигипертензивных препаратов (АГП), так как результаты различных метаанализов свидетельствуют об их меньшей антигипертензивной активности в сравнении с другими классами препаратов, худшем влиянии на жесткие конечные точки (особенно у лиц старше 60 лет), повышении риска развития сахарного диабета (прежде всего в комбинации с тиазидными диуретиками), негативном влиянии на эластичность аорты. Однако «новые» β -АБ по ряду ключевых для АГП характеристик (кардиоселективность, амфифильность, длительность действия, метаболическая нейтральность и т.д.) занимают лидирующие позиции. Бисопролол может рассматриваться как препарат выбора у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией), особенно при тенденции к увеличению частоты сердечных сокращений, у больных с хронической сердечной недостаточностью, причем он эффективен как у пожилых (старше 60 лет), так и у более молодых больных (моложе 60 лет).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, β -адреноблокаторы, бисопролол.

[✉]nedogodasv@rambler.ru

Для цитирования: Недогода С.В. Роль бисопролола в ведении пациентов с артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2016; 13 (3): 32–34.

The role of bisoprolol in the management of patients with arterial hypertension

S.V.Nedogoda[✉]

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh Bortsov, d. 1

According to the different recommendations (NICE, JNC-8, ASH/ISH) concerning the treatment of AH, β -blockers are in 3rd–4th place among the other antihypertensive drugs (AHD), because the results of various meta-analyses show that their antihypertensive activity was less potent in comparison with other classes of drugs, their worst impact on hard endpoints (especially in people over 60). The application of beta-blockers can increase the risk of diabetes mellitus (especially in combination of thiazide-type diuretics) and shows negative effects on aortic elasticity. However, "new" β -blockers occupy leading positions because of number of main AHD characteristics (cardioselectivity, amphiphilicity, duration of action, metabolic neutrality, etc.). Bisoprolol can be regarded as the drug of choice in patients with AH associated with ischemic heart disease (stable angina), especially with the trend towards high heart rate, and in patients with chronic heart failure. Bisoprolol is effective both in elderly patients (people over 60) and in younger one (younger than 60).

Key words: arterial hypertension, β -blockers, bisoprolol.

[✉]nedogodasv@rambler.ru

For citation: Nedogoda S.V. The role of bisoprolol in the management of patients with arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2016; 13 (3): 32–34.

Долгое время позиции β -адреноблокаторов (β -АБ) в лечении артериальной гипертензии (АГ) выглядели бесспорными. Однако в последние несколько лет этот класс препаратов стал подвергаться серьезной критике, что привело к тому, что в ряде рекомендаций (NICE, JNC-8, ASH/ISH) по лечению АГ β -АБ не только перестали рассматриваться как препараты 1-й линии антигипертензивной терапии, но и были поставлены на 3–4-е место среди прочих антигипертензивных препаратов (АГП).

В то же время в рекомендациях ESH/ESC, CHEP и национальных российских рекомендациях по АГ β -АБ наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), сартанами, антагонистами кальция и диуретиками рассматриваются в качестве основных АГП.

Основным аргументом против использования β -АБ в качестве стартовой терапии стали их меньшая антигипертензивная активность в сравнении с другими классами препаратов, худшее влияние на жесткие конечные точки (особенно у лиц старше 60 лет), повышение риска развития сахарного диабета (прежде всего в комбинации с тиазидными диуретиками) по результатам различных метаанализов [1–5], а также негативное влияние на эластичность аорты («амортизирующие» сосуды), сопровождающееся усилением индекса аугментации (отраженной волны) [6]. И если не вдаваться в полемику по деталям этих метаанализов, то оказывается, что в них были скомпрометированы «старые» представители этого класса, и прежде всего гидрофильный атенолол. Можно констатировать, что на сегодняшний день нет безоговорочно веских аргументов против применения «новых» β -АБ в качестве средств начальной терапии пациентов с АГ.

Но, наверное, самым важным аргументом против β -АБ является анализ результатов исследования ASCOT [7], согласно которому частота сердечных сокращений (ЧСС) не может быть прогностически важным фактором эффек-

тивности применения β -АБ при АГ. Однако субанализ исследования VALUE показал, что при контроле артериального давления (АД) и более высокой ЧСС риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) повышен на 50% [6]. В исследовании LIFE также был продемонстрирован больший риск ССО и сердечной недостаточности у пациентов с АГ и ЧСС > 84 уд/мин [8].

Более того, без использования β -АБ в лечении АГ не обойтись, поскольку величина АД зависит от величины сердечного выброса (произведение ударного объема сердца на ЧСС) и сосудистого сопротивления. Сегодня, кроме β -АБ, целенаправленно воздействовать на ЧСС никакие другие классы АГП не могут (эффект агонистов имидазолиновых рецепторов и верапамила существенно слабее). Как минимум 1/3 пациентов с АГ (в том числе с метаболическим синдромом – данные Tecumesh study) являются потенциальными кандидатами на терапию β -АБ, поскольку имеют тахикардию с ЧСС > 80 уд/мин.

Важным аргументом в пользу широкого применения β -АБ при АГ является наличие большой доказательной базы их применения, причем бисопролол (Конкор) по количеству исследований, числу пациентов, участвовавших в них, и спектру сердечно-сосудистой патологии является одним из несомненных лидеров.

Фармакологические свойства бисопролола позволяют при его применении решить большинство задач, которые стоят перед практическим врачом при лечении АГ в свете существующих рекомендаций.

Использование бисопролола (Конкора) позволяет как при монотерапии, так и его комбинации с амлодипином и гидрохлоротиазидом (6,25 мг) достичь целевого АД как минимум у 1/2 и 2/3 пациентов соответственно. Антигипертензивное действие бисопролола имеет дозозависимый характер. Так, в одной из работ [9] установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое АД снижалось соответственно на 10, 14 и 20%.

По мере возрастания дозы увеличивалось число пациентов с диастолическим АД < 90 мм рт. ст. Антигипертензивный эффект бисопролола сравнивался с представителями различных классов АГП. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [10] у больных АГ пожилого возраста бисопролол в дозе 10–20 мг/сут превосходил по своей эффективности нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки.

Результаты двойного слепого рандомизированного исследования BISOMET [11] продемонстрировали, что бисопролол сопоставим с метопрололом по степени снижения АД в покое, но значительно превосходит его по влиянию на уровень систолического АД и ЧСС при физической нагрузке. Бисопролол оказался предпочтительнее метопролола при лечении АГ, особенно у пациентов с гиперсимпатикотонией. При этом остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Очевидно, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое снижение среднего дневного и среднего ночного АД с плавным его снижением в течение суток, сохранением суточного ритма АД и надежным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата. Интересные данные были получены в исследовании BIMS, где сравнивалась антигипертензивная эффективность бисопролола и атенолола у курильщиков [12]. Бисопролол и атенолол оказались эффективными в 80 и 52% случаев соответственно. В сравнительных исследованиях с использованием амбулаторного 24-часового мониторинга АД также выявлено, что эффективность бисопролола в течение 24 ч выше, чем у других назначаемых 1 раз в сутки препаратов (например, атенолола или антагониста кальция нитрендипина).

При терапии бисопрололом гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) уменьшается на 10–14,5%. Это существенно выше, чем в среднем по группе β-АБ, с учетом данных всех трех метаанализов по уменьшению ГЛЖ. В сравнительном рандомизированном исследовании бисопролол (10–20 мг/сут) приводил к достоверному уменьшению индекса массы миокарда ЛЖ на 11%, что было идентично эффекту ИАПФ (эналаприл 20–40 мг/сут) [13].

В другом исследовании бисопролола в дозе 5–10 мг у больных АГ и ГЛЖ через 6 мес индекс массы миокарда ЛЖ достоверно уменьшился на 14,6%, толщина миокарда задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки – на 8 и 9% соответственно. При этом регресс ГЛЖ нельзя было объяснить одним лишь гипотензивным действием препарата [14].

Результаты сравнительного исследования атенолола, метопролола тартрата и бисопролола у пациентов с АГ и сопутствующим сахарным диабетом и/или хронической обструктивной болезнью легких показали явные преимущества бисопролола. Пациенты были рандомизированы на 3 группы. Больные 1-й группы получали атенолол 25 мг дважды в сутки, 2-й – метопролола тартрат 25–50 мг дважды в сутки, 3-й – бисопролол 5–10 мг 1 раз в сутки. АД измерялось в ходе суточного амбулаторного мониторинга, качество жизни оценивалось по шкале DISS Disability, определялось содержание глюкозы крови и оценивались параметры внешнего дыхания. Оказалось, что у всех пациентов на фоне терапии β-АБ происходило достоверное снижение АД и ЧСС. Через 2 ч после приема дозы атенолола и метопролола тартрата выявлялись достоверное повышение концентрации глюкозы крови и снижение пиковой скорости выдоха. В группе бисопролола данные параметры оставались неизменными. При изучении качества жизни было выявлено, что атенолол ухудшал показатели по подшкалам «работа» и «социальная жизнь», метопролол – по подшкале «работа», тогда как бисопролол улучшал оба этих параметра. Более того, бисопролол способен улучшать церебральную перфузию и эректильную функцию у мужчин с АГ [15]. В исследовании

L.Prisant и соавт. продемонстрировано, что частота сексуальной дисфункции при приеме бисопролола не отличается от таковой при приеме плацебо [16].

Важным достоинством бисопролола является его способность снижать скорость пульсовой волны и улучшать эластичность плечевой артерии.

В исследовании ADLIV изучались эффекты различных классов АГП (амлодипин 5 мг, доксазозин 4 мг, лизиноприл 10 мг, бисопролол 5 мг и бендрофлуметиазид 2,5 мг) на центральное давление, отраженную волну и индекс аугментации. Бисопролол наравне с лизиноприлом и амлодипином снижал центральное АД. При этом бисопролол оказывал разнонаправленное по сравнению с исследуемыми препаратами влияние на индекс аугментации и скорость отраженной волны: индекс аугментации был выше при применении других препаратов, а скорость отраженной волны была максимальной при лечении бисопрололом [17].

Что же обуславливает исключительные свойства бисопролола в сравнении с другими β-АБ? Различия по степени кардиоселективности у разных β-АБ очень велики и составляют 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:35 – атенолола и бетаксолола, 1:20 – метопролола и 1:75 – бисопролола [14, 18]. Следовательно, наименьший риск развития побочных эффектов, связанных со стимуляцией β₂-адренорецепторов, отмечается при применении бисопролола. Показано, что благодаря высокой селективности бисопролол не оказывает существенного влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому может применяться у больных сахарным диабетом и метаболическим синдромом [19]. Влияние бисопролола на уровень глюкозы крови у больных с сопутствующим сахарным диабетом типа 2 изучено в исследовании H.Janka, которое не выявило достоверных различий в изменении уровня глюкозы в группе бисопролола и плацебо [20]. Би-

сопролол не повышает содержание холестерина и липопротеидов в плазме крови [21, 22].

Важным свойством бисопролола является уникальная способность растворяться как в жирах, так и в воде (амфифильность). Амфифильность обуславливает сбалансированный клиренс бисопролола, что обеспечивает большую безопасность при его применении у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью [23], а также высокую эффективность у пациентов с избыточной массой тела.

Возможность применения бисопролола при бронхообструктивных заболеваниях также была показана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (в том числе и бронхиальной астмой) [19].

Итак, бисопролол (Конкор) по ряду ключевых для АГП характеристик (кардиоселективность, амфифильность, длительность действия, метаболическая нейтральность и т.д.) занимает лидирующие позиции. Он обладает одной из наиболее мощных доказательных баз целесообразности своего применения у пациентов с сопутствующей сердечной недостаточностью различных функциональных классов (исследования CIBIS). Следовательно, бисопролол радикально отличается от атенолола и других «старых» β-АБ, которые поставили под сомнение целесообразность их применения у лиц с АГ и высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. Фактически бисопролол (Конкор) может рассматриваться как препарат выбора у пациентов с АГ в сочетании с ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией), особенно при тенденции к увеличению ЧСС, у больных с хронической сердечной недостаточностью, причем он эффективен как у пожилых (старше 60 лет), так и у более молодых больных (моложе 60 лет).

Литература/References

1. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130–4.
2. Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertension* 2006; 24: 2131–41.
3. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet*. 2007; 369: 201–7.
4. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should b-blockers first choose in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366: 1545–53.
5. Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3–10.
6. Julius S et al. Usefulness of heart rate to predict cardiac events in treated patients with high-risk systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2012; 109 (5): 685–92.
7. Poulter NR, Dobson JE, Sever PS et al. Baseline heart rate, antihypertensive treatment, and prevention of cardiovascular outcomes in ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1154–61.
8. Okin PM et al. All-cause and cardiovascular mortality in relation to changing heart rate during treatment of hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 2010; 31: 2271–9.
9. Mengden T, Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 55–67.
10. Amabile G, Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987; 8 (Suppl. M): 65–9.
11. Haasis R, Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987; 8: 103–13.
12. Buhtel FR, Berglund G, Anderson OK et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens* 1986; 4: 144–6.
13. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Рациональный выбор бета-адреноблокатора для лечения артериальной гипертензии: фокус на Бисогамму. *РМЖ*. 2008; 16 (16): 4–8. / Podzolkov V.I., Osadchii K.K. Ratsional'nyi vybor beta-adrenoblokatora dlia lecheniia arterial'noi gipertenzii: fokus na Bisogammu. *RMZh*. 2008; 16 (16): 4–8. [in Russian]
14. Teresa E, Gonzlez M, Camacho-Vazquez C, Tabuenca M. Effect of bisoprolol on left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 837–43.
15. Broekman CP, Haensel SM, Van de Ven LL, Slob AK. Bisoprolol and hypertension: effects on sexual functioning in men. *J Sex Marital Ther* 1992; 29: 325–31.
16. Prisant LM, Weir MR, Frishman WH et al. Self Reported Sexual Dysfunction in Men and Women Treated With Bisoprolol, Hydrochlorothiazide, Enalapril, Amlodipine, Placebo, or Bisoprolol/Hydrochlorothiazide. *J Clin Hypertens* 1999; 1 (1): 22–6.
17. Леонова М.В. Бета-блокаторы и органопротекция при артериальной гипертензии. *Клин. фармакология и терапия*. 2012; 21 (3): 26–30. / Leonova M.V. Beta-blokatory i organoprotektsiia pri arterial'noi gipertonii. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2012; 21 (3): 26–30. [in Russian]
18. Brode O-E. The pharmacology of bisoprolol. *Rev Contemp Pharmacother* 1997; 8: 21–33.
19. Остроумова О.Д., Максимов М.Л. Возможности применения высокоселективных бета-адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 721–5. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L. Vozmozhnosti primeneniia vysokoselektivnykh beta-adrenoblokatorov u bol'nykh s soputstvuiushchimi zabolevaniiami. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (1): 721–5. [in Russian]
20. Janka HU et al. Influence of bisoprolol on blood glucose, glucosuria and haemoglobin A1c in non-insulindependent diabetics. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (Suppl. 11): 96.
21. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341–62.
22. Frishman WH, Burris Jf, Mroczek WJ et al. First-line therapy with low-dose Bisoprolol fumarate and low-dose Hydrochlorothiazide in patients with stage I and stage II systemic hypertension. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 182–8.
23. Семенов А.В., Кукес В.Г. Клинико-фармакологические аспекты применения бисопролола. *РМЖ*. 2007; 15 (15): 38–43. / Semenov A.V., Kukes V.G. Kliniko-farmakologicheskie aspekty primeneniia bisoprolola. *RMZh*. 2007; 15 (15): 38–43. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ФГБОУ ВО ВолГМУ. E-mail: nedogodasv@rambler.ru