

Клинико-фармакологическая характеристика препарата в ракурсе польза/риск на примере бисопролола в реальной клинической практике

К.А. Михалев, канд. мед. наук, Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, **Т.Я. Чурсина**, канд. мед. наук, Буковинский государственный медицинский университет

Многовековая история врачевания — это история, основным уроком которой является заповедь «*Primum non nocere!*» («Не навреди!»). В реальной клинической практике следование этому принципу при назначении лекарственной терапии возможно только при условии осуществления профессиональной деятельности в доказательном поле позитивного соотношения польза/риск — то есть соотношения количественной и качественной оценки выявленных факторов положительного влияния лекарственного средства (ЛС) и известных опасных или неблагоприятных его свойств, ухудшающих течение заболевания и являющихся причиной развития новых вредных влияний на организм, качество и прогноз жизни больного. Таким образом, лечение не должно быть тяжелее и опаснее самой болезни. Выбор ЛС должен осуществляться на основе клинико-фармакологической характеристики препарата, с учетом его фармакодинамики (механизма действия и фармакологических эффектов), фармакокинетики (пути введения, особенностей всасывания, распределения, биотрансформации и выведения), взаимодействия лекарств и нежелательных эффектов. Обсуждение проблемы безопасности терапии и повышение, таким образом, компетентности врачей в этой области — это залог рационализации использования лекарств [8].

Одной из достаточно широко обсуждаемых сегодня с позиции соотношения польза/риск групп ЛС являются β-адреноблокаторы (БАБ). Препараты этой группы эффективно снижают смертность, риск развития инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта и других нежелательных сердечно-сосудистых событий у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), артериальной гипертензией (АГ), имеющих нарушения сердечного ритма [2, 28, 32, 60, 82, 86]. БАБ, с одной стороны, имеют убедительную доказательную базу положительного влияния на прогноз, с другой — заявленные в официальных инструкциях побочные эффекты, что может приводить к незначительному количеству назначений препаратов больным с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), особенно пациентам с высоким риском осложнений. То есть в тех клинических ситуациях, когда лечение могло сопровождаться максимальным эффектом [13, 14, 60, 81, 86].

В этой ситуации только полная *осведомленность о доказательствах эффективности и приемлемом профиле безопасности того или иного ЛС с позиции доказательной медицины* дает возможность сделать правильный вывод и применять эффективную терапию [15].

Доказательная база бисопролола

Одним из наиболее назначаемых в клинической практике БАБ является бисопролол. Анализ возможностей этого препарата с позиции польза/риск предполагает прежде всего обоб-

щение доказательной базы его использования (эффективности), основанной на результатах многочисленных крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых подтверждены высокая эффективность и безопасность при различных ССЗ. Среди пациентов-кандидатов на лечение бисопрололом — больные с АГ, ХСН, ИБС, нарушениями ритма сердца [12, 19, 29, 34, 60, 64, 74]. Основной целью терапии БАБ является прежде всего улучшение отдаленного прогноза больного с ИБС, то есть реализация основной задачи вторичной профилактики [5].

Антиангинальная и антиишемическая эффективность бисопролола (и улучшение прогноза у пациентов с ИБС), продемонстрированная в ряде исследований (*MIRSA, TIBBS*) [54, 66], достигается путем [9, 13, 14, 49, 70, 71]:

- уменьшения потребности миокарда в кислороде (за счет снижения частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижения артериального давления (АД) и сократительной способности миокарда);
- увеличения объема доставки кислорода к миокарду (вследствие усиления коллатерального кровотока и перераспределения его в пользу ишемизированных слоев миокарда — субэндокарда);
- антиагрегационного действия; снижения накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах.

Антигипертензивное действие бисопролола связано со снижением сердечного выброса, снижением секреции и концентрации ренина в плазме, а также с воздействием на сосудодвигательные центры [17]. В ряде РКИ была доказана способность бисопролола снижать АД до целевых значений, удерживать АД и ЧСС во время физической нагрузки, оказывать благоприятное влияние на состояние органов-мишеней (уменьшать гипертрофию левого желудочка) у больных с АГ [32, 43, 44, 53, 78, 94, 95].

Высокая эффективность бисопролола в улучшении прогноза у больных с ХСН (снижение смертности) продемонстрирована в исследованиях *CIBIS* [36, 88, 96]. Результаты *CIBIS III* также подтвердили гипотезу о свободном выборе начальной терапии у больных с ХСН (ингибитором ангиотензинпревращающего фермента или БАБ) [96].

Европейским и Американским кардиологическими обществами бисопролол включен в число рекомендованных БАБ для лечения ХСН [33, 41, 55, 59]. Положительные эффекты бисопролола при ХСН связаны с его нейромодулирующим действием и снижением активности симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, снижением энергетических потребностей миокарда, включением в процесс сокращения гибернирующих кардиомиоцитов, предотвращением развития аритмий (например, пароксизмов фибрилляции предсердий у больных после кардиоверсии) [37, 47, 49, 61, 63, 75].

Высока эффективность БАБ и при лечении больных с желудочковыми и наджелудочковыми экстрасистолиями, как ритмурежающих средств при постоянной форме фибрилляции предсердий [63, 80, 84]. Особенно значимо влияние лечения БАБ на риск развития фатальных желудочковых аритмий в группах пациентов с высоким риском внезапной смерти [31, 67, 87].

Таким образом, доказательная база бисопролола — достаточное убедительное основание для выбора именно этого БАБ при лечении пациентов с кардиологическими проблемами в реальной клинической практике.

Бисопролол у больных с относительными противопоказаниями к назначению БАБ

Возможность назначения бисопролола (как и других БАБ) некоторым образом может ограничить наличие сопутствующих состояний [1, 3, 7, 20, 21]:

- хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ);
- сахарного диабета (СД) 2-го типа;
- нарушений периферического кровообращения;
- депрессивных состояний;
- заболеваний кожи.

Однако эффекты БАБ при этих состояниях могут существенно различаться в зависимости от некоторых клинико-фармакологических свойств.

Важнейшим клинико-фармакологическим свойством БАБ, повышающим их безопасность, является *кардиоселективность* — избирательность в отношении блокады β_1 -адренорецепторов, от которой во многом зависит частота и выраженность побочных эффектов.

Кардиоселективные БАБ (преимущественно блокирующие β_1 -адренорецепторы), в отличие от неселективных, в среднетерапевтических дозах мало влияют на физиологические реакции, опосредованные периферическими β_2 -адренорецепторами (тонус бронхов и артерий, секреция инсулина, мобилизация глюкозы из печени, сократительная активность беременной матки). Они практически не вызывают сужения сосудов скелетных мышц, поэтому при их применении реже отмечают повышенную утомляемость и мышечную слабость (физическая работоспособность при приеме данных препаратов может даже повышаться, например у больных с гиперкинетическим типом кровообращения) [10, 39, 48].

К селективным БАБ относятся атенолол, бетаксол, бисопролол, небиволол и метопролол. Однако даже селективные БАБ различаются по величине кардиоселективности (соотношение блокирующего действия в отношении β_2/β_1 -адренорецепторов), которая составляет для атенолола и бетаксола 1:35, для метопролола 1:20, а для неселективного пропранолола — 1,8:1 [14, 39, 48, 52]. В исследованиях с использованием связывания меченых лигандов с различными тканями, включая ткани органов человека, было показано, что сродство бисопролола с β_1 -адренорецепторами в 100 раз выше, чем с β_2 -адренорецепторами [23]. Высокая селективность бисопролола определяет его большую эффективность, редкое развитие побочных эффектов и хорошую переносимость даже у пациентов с относительными противопоказаниями к его назначению [13].

Благодаря более высокой кардиоселективности по сравнению с другими БАБ бисопролол (а также другой высокоселективный БАБ небиволол) в значительно меньшей степени изменяет сопротивление дыхательных путей у больных с ХОБЛ по сравнению с менее кардиоселективным атенололом [20]. В ряде РКИ был установлен факт улучшения выживаемости пациентов с ХОБЛ и сопутствующей АГ или клиническими признаками атеросклероза при длительной терапии БАБ. При этом терапия БАБ приводила к улучшению прогноза у больных с ХОБЛ независимо от наличия кардиологических проблем [22]. В американском исследовании ССР было показано, что риск смерти у боль-

ных с ХОБЛ, перенесших ИМ, в течение двух лет без лечения БАБ составляет 27,8%, а на фоне лечения БАБ — 16,8% [58].

Безусловно, кардиоселективность — понятие относительное: теоретическая возможность приводить к возникновению бронхоспазма существует и у высококардиоселективных БАБ при назначении их в высоких дозах, когда могут блокироваться также и β_2 -адренорецепторы в гладкомышечных клетках бронхов, что предполагает возможность обострения симптоматики ХОБЛ у пациентов с кардиологическими проблемами и ухудшение, соответственно, прогноза [24]. Вероятность развития бронхообструкции у больных с ХОБЛ тем меньше, чем выше селективность применяемого БАБ и чем ниже примененная доза. Поэтому проведение терапии БАБ больным с сопутствующей ХОБЛ может быть осуществлена высококардиоселективными препаратами с медленным постепенным повышением (титрованием) дозы до целевой или, по крайней мере, до максимально переносимой [30, 56, 57, 65].

Избирательность действия на β_1 -адренорецепторы клинически значима в случаях ведения больных с *метаболическими расстройствами*, прежде всего пациентов с СД 2-го типа [18, 35, 38, 69, 72, 73, 89, 91]. Назначение БАБ больным с гиперинсулинемией патогенетически оправдано наличием тесной и сильной корреляционной взаимосвязи между инсулинорезистентностью и симпатической активностью [11, 26, 83]. При этом адекватная блокада β -адренорецепторов вносит свой вклад в предотвращение микро- и макрососудистых осложнений, а селективность обеспечивает метаболическую нейтральность и уменьшает вероятность побочных реакций, особенно у больных с инсулинзависимым СД [23].

Селективные БАБ, такие как бисопролол, не влияют на скорость возврата уровня глюкозы к норме у больных с СД на фоне терапии инсулином или пероральными гипогликемическими препаратами [90]. Отсутствие негативного влияния на чувствительность тканей к инсулину и метаболизм глюкозы бисопролола при длительном лечении больных с АГ и СД подтверждена в клинических исследованиях. Применение бисопролола у пациентов с СД не привело к повышению уровня иммунореактивного инсулина натощак и повышению гликемического индекса [11].

Еще одним опасением, ограничивающим назначение БАБ, является усугубление нарушений обмена липидов у больных с *дислипидемиями*. Неселективные БАБ действительно повышают уровень холестерина липопротеинов очень низкой плотности и снижают — холестерина липопротеинов высокой плотности. Однако эти изменения выражены незначительно или отсутствуют при использовании селективных БАБ. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния на метаболизм липидов высокоселективного БАБ бисопролола даже при длительном лечении [42, 62, 72].

Достаточно сложную группу больных для назначения БАБ представляют *пациенты с ССЗ и сопутствующим псориазом*, так как эти препараты могут вызывать обострение заболевания, что приводит к отказу от их приема. В литературе имеются сведения о развитии рецидивов псориаза и даже о впервые выявленном псориазе на фоне приема ряда БАБ: неселективного пропранолола, умеренно селективных атенолола и метопролола. Получены сведения о том, что ренин-ангиотензиновая и β -адренергическая системы участвуют в регуляции, пролиферации и дифференциации кератиноцитов. Это связано с тем, что основными адренергическими рецепторами кератиноцитов человека являются β_2 -адренорецепторы. Их присутствие выявлено не только в кератиноцитах, но и в макрофагах и лимфоцитах дермы. Показано, что незрелые кератиноциты сами способны синтезировать катехоламины. Активация β_2 -адренорецепторов стимулирует дифференциацию кератиноцитов, а неселективная их блокада, сопровождаемая снижением внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), наоборот, пода-

влияет дифференциацию и стимулирует пролиферацию с образованием большого количества незрелых кератиноцитов в коже человека и выброс провоспалительных цитокинов различными воспалительными клетками [77].

При проведении исследования, в котором изучали безопасность бисопролола у 102 больных с ИБС и АГ с сопутствующим псориазом в стадии обострения, было отмечено, что использование невысоких доз у большинства больных не ухудшает течение псориаза, что дает возможность применять его и у больных с обострением заболевания [4].

Ряд авторов отмечают возможность применения бисопролола у больных с облитерирующими заболеваниями сосудов нижних конечностей вследствие отсутствия значимого влияния на периферическое кровообращение (по критерию дистанции ходьбы) [92].

Анализ исследований, в которых проводили сопоставление количества нежелательных эффектов, которые влияют на качество жизни больных, принимавших бисопролол, демонстрирует достаточно хорошую переносимость препарата при сохранении высокого качества жизни, оцениваемого с помощью различных шкал [46].

Среди прочих критериев качества жизни на фоне лечения бисопрололом оценивали влияние на сексуальную функцию пациентов. В исследовании *COSTAR* при анализе влияния эналаприла, амлодипина, гидрохлоротиазида, бисопролола на качество жизни, в том числе на сексуальную функцию пациентов с АГ, отмечено отсутствие зависимости частоты и степени нарушений потенции от выбора того или иного препарата [85].

В специально спланированном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ по изучению влияния бисопролола на сексуальную функцию у мужчин 25–70 лет отмечено улучшение сексуальности по некоторым параметрам (устойчивость эрекции, продолжительность полового акта, сексуальная удовлетворенность) на фоне приема этого препарата [45].

Особенности фармакокинетики бисопролола и их влияние на частоту нежелательных явлений

Выраженность побочных эффектов препаратов во многом определяют их фармакокинетические характеристики.

Особенности фармакокинетики различных БАБ в значительной степени определены их способностью растворяться в жирах и воде. По этому признаку они делятся на жирорастворимые (липофильные) и водорастворимые (гидрофильные).

Жирорастворимые БАБ (бетаксоллол, карведилол, метопролол, пропранолол) быстро и почти полностью всасываются в пищеварительном тракте, метаболизируются в печени и хорошо проникают через биологические мембраны, что обуславливает, в частности, их кардиопротекторное действие. Липофильность определяет способность БАБ проникать через гематоэнцефалический барьер и связываться с центральными β_1 -адренорецепторами, а следовательно — влиять на тонус блуждающего нерва, что играет важную роль в формировании их антифибрилляторного эффекта.

Водорастворимые БАБ (например, атенолол, надолол, соталол) в меньшей степени способны связываться с тканевыми структурами и не проникают через гематоэнцефалический барьер, они мало метаболизируются в печени и выделяются в основном почками, поэтому при почечной недостаточности необходима коррекция дозы. При выраженной почечной недостаточности безопаснее назначать липофильные БАБ, метаболизируемые в печени. Экскреция гидрофильных БАБ мало зависит от функционального состояния печени, и они не взаимодействуют с ЛС, биотрансформация которых осуществляется в печени; их назначение предпочтительнее при ее тяжелых поражениях.

Гидрофильные БАБ практически не проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому реже, чем липофильные, вызывают побочные реакции со стороны центральной

нервной системы (бессонницу, общую слабость, сонливость, депрессию, кошмарные сновидения, галлюцинации), что следует учитывать при выборе препарата для лечения АГ или ИБС у больных с расстройствами психической сферы [17, 25, 39, 48, 50–52, 76].

БАБ, растворимые как в липидах, так и в воде, то есть обладающие свойством амфифильности (бисопролол, пиндолол, целипролол), частично подвергаются печеночному метаболизму (40–60%), остальная часть выводится почками в неизменном виде. Большинство таких препаратов практически не взаимодействуют с ЛС, метаболизируемыми печенью, поэтому их можно применять у больных с умеренной печеночной или почечной недостаточностью [17, 40, 51, 52].

Из группы современных БАБ с высоким уровнем доказательной эффективности у кардиологических пациентов свойство амфифильности проявляет именно бисопролол. Клиренс бисопролола осуществляется в равных долях печенью и почками. Почками в неизменном виде выводится примерно 50% препарата, остальные 50% превращаются в неактивные метаболиты [5, 48, 68, 70, 71, 79].

При нарушении функции почек скорость выведения бисопролола зависит от клиренса креатинина, но лишь при тяжелой почечной недостаточности и анурии отмечено увеличение периода полувыведения препарата с 10 до 18,5 ч. Сбалансированный клиренс бисопролола обуславливает его большую безопасность у больных с АГ с сопутствующими нарушениями функции печени и почек и низкую вероятность взаимодействия с другими лекарственными препаратами (хлорпромазином, барбитуратами, фенитоином, рифампицином и др.). Благодаря этим свойствам бисопролол имеет преимущества у больных пожилого возраста, которые нередко принимают разнообразные ЛС, часто имеют скрытые нарушения функции печени и почек [23, 40, 48, 50, 68].

После перорального приема бисопролол почти полностью всасывается в пищеварительном тракте. Биодоступность ЛС зависит от уровня абсорбции для водорастворимых и метаболитов при первичном прохождении через печень для липофильных БАБ. Биодоступность бисопролола составляет 88–90%, что говорит об очень незначительном эффекте прохождения через печень (для сравнения, биодоступность пропранолола не более 30%, метопролола — 40–50%, атенолола — 40–60%). Абсорбция и биодоступность препарата в дозовом интервале от 2,5 до 100 мг в сутки остаются стабильными. Эта характеристика обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата [17, 40, 48, 52, 68, 93].

Фармакологические особенности бисопролола определяют его клинические преимущества:

- возможность приема 1 раз в сутки, что повышает compliance терапии;
- отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пациентов пожилого возраста, а также при совместном применении с другими лекарственными препаратами;
- высокая безопасность лечения пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как СД 2-го типа, патология периферических артерий, ХОБЛ; возможность применения у больных с псориазом.

Таким образом, клинико-фармакологическая характеристика бисопролола на основании оценки польза/риска, проведенной по данным многочисленных РКИ и реальной клинической практики, дает возможность рекомендовать этот препарат для регулярного и длительного лечения больных с АГ, ИБС, ХСН. Это позволит не только снизить уровень АД до целевых уровней, но и частоту приступов стенокардии и проявлений ХСН, а также частоту развития тяжелых осложнений, и тем самым улучшить прогноз относительно здоровья и жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции