

8. Schwartzkopff B., Brehm M., Mundhenke M. et al. Repair of coronary arterioles after treatment with perindopril in hypertensive heart disease // *Hypertension*. – 2000; 36: 220–5.

9. Thybo N.K., Stephens N., Cooper A. et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untriated essential hypertension // *Hypertension*. – 1995; 25: 474–81.

10. Филатова Н.П. Применение периндоприла (престариума) при артериальной гипертонии // *Тер. арх.* – 1995; 67 (9): 81–3.

11. Asmar R., Topouchian J., Crisan O. et al. Reversion of arterial abnormalities by long-term antihypertensive therapy in large population. The Compilor study // *Eur. Heart J.* – 2000; 21 (Suppl.): 2366.

12. Zannad F., Bernaud C.M., Fay R. Double-blind, randomized multicentre comparison of the effects of amlodipine and perindopril on 24-h therapeutic coverage and beyond in patients with mild to moderate hypertension. General Physicians Investigators' Group // *Hypertension*. – 1999; 17: 137–46.

13. Терещенко С.Н., Дроздов В.Н., Демидова И.В. и др. Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл при лечении застойной сердечной недостаточности // *Тер. арх.* – 1997; 69 (7): 53–6.

14. Lees K.R., Reid J.L., Scott M.G. et al. Captopril versus perindopril: a double blind study in essential hypertension // *Hypertension*. – 1989; 3: 17–22.

15. Grandi A.M., Venco A., Barzizza F. et al. Double-blind comparison of perindopril and captopril in hypertension: effects on left ventricular morphology and function // *Hypertension*. – 1991; 4: 516–20.

16. Lees K.R., Reid J.L., Scott M.G. et al. Captopril versus perindopril: a double blind study in essential hypertension // *Hypertension*. – 1989; 3: 17–22.

17. Yoshinara K., Sarut T., Abe K. et al. Clinical evaluation of monotherapy with perindopril, an ACE inhibitor in the treatment of essential hypertension: double-blind parallel comparison with enalapril // *Rinsho Iyaku*. – 1997; 13: 4259–97.

18. Fox K.M., Henderson J.R., Bertrand M.E. et al. The European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease (EUROPA) // *Eur. Heart J.* – 1998; 19 (Suppl. J): 52–5.

19. Cleland J.G., Tendera M., Adamus J. et al. Perindopril for the elderly people with chronic heart failure: the PEP-CHF study // *Eur. J. Heart Fail.* – 1999; 1: 211–7.

20. Baptista T. et al. Metformin as an adjunctive treatment to control body weight and metabolic dysfunction during olanzapine administration: A multicentric, double-blind, placebo-controlled trial // *Schizophr. Res.* – 2007; 93:99–108.

#### ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITORS IN REAL PRACTICE: INEQUALITY OF EQUALS

*T. Chernyavskaya, Candidate of Medical Sciences*

*A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry*

*Drugs based on angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors have individual pharmacokinetic properties that may determine differences in the tissue concentration of ACE inhibitors and their different clinical effects.*

**Key words:** cardiovascular diseases, pharmacokinetic properties, angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors, perindopril A.

## БИСОПРОЛОЛ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

**А. Шаваров**, кандидат медицинских наук  
Российский университет дружбы народов, Москва  
**E-mail:** shavarov@yahoo.com

*Сравнивается эффективность бисопролола и других  $\beta$ -адреноблокаторов в терапии основных сердечно-сосудистых заболеваний, приводятся данные о терапевтической эквивалентности Бидопа оригинальному бисопрололу.*

**Ключевые слова:**  $\beta$ -адреноблокаторы, бисопролол, сердечно-сосудистые заболевания.

$\beta$ -Адреноблокаторы (БАБ) занимают важное место в терапии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), демонстрируя эффективность в лечении больных с артериальной гипертензией (АГ), ИБС, нарушениями сердечного ритма, хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Снижение частоты сердечно-сосудистых событий на фоне терапии БАБ обусловлено ингибированием симпатической стимуляции  $\beta_1$ -адренорецепторов адреналином и норадреналином [1]. Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) уменьшает эффективность БАБ в снижении заболеваемости и смертности, поэтому БАБ с ВСА не нашли широкого применения у пациентов кардиологического профиля [1].

Семейство БАБ представлено 3 группами препаратов: 1-я группа – неселективные БАБ, 2-я –  $\beta_1$ -селективные (кардиоселективные) БАБ, 3-я – БАБ с вазодилатирующим действием. Такое разнообразие БАБ, с одной стороны, должно расширять возможности их применения с учетом индивидуальных особенностей больных, а с другой – отсутствие серьезной доказательной базы в отношении многих препаратов этой группы затрудняет их обоснованный выбор в конкретной клинической ситуации. Бисопролол – препарат с уникальными свойствами, опыт использования которого в рамках рандомизированных клинических исследований без преувеличения можно определить как один из наиболее богатых – нашел широкое применение у кардиологических больных разных категорий.

Далее в сравнительном аспекте будут обсуждены современные позиции бисопролола в терапии основных ССЗ.

#### КАРДИОСЕЛЕКТИВНОСТЬ

Бисопролол обладает высокой селективностью в отношении  $\beta_1$ -адренорецепторов, превосходящей его активность в отношении  $\beta_2$ -адренорецепторов в 119 раз. Для сравнения: индекс селективности  $\beta_1/\beta_2$ -адренорецепторов у метопролола – 45 [2]. При назначении бисопролола в дозах 5–10 мг/сут блокируется 70–85%  $\beta_1$ -адренорецепторов, в то время как влияние на  $\beta_2$ -рецепторы практически отсутствует.  $\beta_1$ -Селективность бисопролола снижается при дозах

>10 мг/сут. Такая высокая кардиоселективность бисопролола сопровождается его лучшей переносимостью у больных с перемежающейся хромотой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [3–5].

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА

Бисопролол почти полностью (90%) абсорбируется энтероцитами с очень низким (10%) метаболизмом при первом прохождении через печень. В плазме его связывание с белками – 30%, соотношение между печеночным метаболизмом и почечной экскрецией – 1:1. Период полувыведения у практически здоровых лиц, составляющий 10–11 ч, увеличивается у пациентов с ХСН до  $17,0 \pm 5,0$  ч, причем, как и при тяжелой хронической почечной недостаточности, что делает возможным его однократный прием в сутки [6]. Бисопролол не влияет на метаболизм других лекарственных препаратов.

В отличие от карведилола и небиволола бисопролол захватывается, запасается и высвобождается симпатическими нервами вместе с норадреналином. Вследствие этого плазменная концентрация бисопролола возрастает во время физической нагрузки и возвращается к исходному уровню в восстановительном периоде [7], что дает ему определенное преимущество при профилактике стресс-индуцируемых сердечно-сосудистых осложнений.

#### ВЛИЯНИЕ НА ТОНУС БРОНХИОЛ И АЛЬВЕОЛЫ

Регуляция тонуса бронхиол осуществляется через  $\beta_2$ -адренорецепторы. Поэтому отсутствие блокады  $\beta_2$ -адренорецепторов – дополнительный благоприятный фактор у пациентов с обратимой бронхообструкцией. В противоположность умеренно  $\beta_1$ -селективным БАБ бисопролол не влиял на сопротивление дыхательных путей у пациентов с ХОБЛ, в дозе 10 мг/сут он не препятствовал бронходилатирующему действию  $\beta_2$ -адреномиметиков [8, 9].

$\beta_2$ -Адренорецепторы, локализующиеся на мембране альвеол, регулируют транспорт натрия и отвечают за удаление избыточного количества жидкости из альвеолярного пространства и диффузию газов. Блокада  $\beta_2$ -адренорецепторов нарушает клиренс жидкости из альвеол, что имеет значение при развитии отека легких. В сравнительном исследовании у пациентов с ХСН бисопролол не давал негативного эффекта, как неселективный карведилол, значительно снижавший диффузию углекислого газа и пиковый объем кислорода на высоте нагрузки [10].

#### ВЛИЯНИЕ НА НЕЙРОГОРМОНАЛЬНУЮ, МЕТАБОЛИЧЕСКУЮ И ВОСПАЛИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ

У пациентов с систолической ХСН на фоне приема бисопролола отмечается значительное снижение активности ренина плазмы, уменьшение концентраций ангиотензина II, альдостерона и норадреналина [11]. У пациентов с АГ терапия бисопрололом может как уменьшать плазменную концентрацию адреналина, так и не изменять ее.

Снижение уровня натрийуретического пептида (НУП) – благоприятный прогностический фактор у больных с ХСН. У пациентов с систолической ХСН бисопролол достоверно уменьшал концентрацию НУП; при этом наибольшее снижение мозгового НУП – на 35–37% – отмечалось при генотипах СС и СВ, составляющих 90% всех вариантов  $\beta_1$ -адренорецепторов. У пациентов с систолической ХСН, получавших метопролол, в начале его приема отмечалось повышение мозгового НУП с последующим выраженным его

снижением при длительном приеме. Карведилол при длительном приеме также снижает НУП [8, 9].

С блокадой  $\beta_2$ -рецепторов связаны потенциально негативные метаболические эффекты. Прием неселективных БАБ сопровождается нарушением углеводного и липидного обмена. Эти нарушения меньше выражены при назначении умеренно селективных БАБ и отсутствуют при приеме высокоселективного бисопролола в дозе 5–10 мг/сут [8, 9].

Показательны результаты исследований J. Kjekhus и J. Chen, в которых у больных сахарным диабетом (СД) с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе селективные БАБ снижали смертность на 40–45%, а у лиц с СД без ИМ – на 23% [12, 13].

В экспериментальных и клинических исследованиях бисопролол наряду с другими БАБ позитивно влиял на фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), рецепторы к ФНО $\alpha$ , интерлейкины, уменьшая активность воспаления [14–16].

#### ХСН И ФРАКЦИЯ ВЫБРОСА

На старте терапии все БАБ без ВСА снижают сердечный выброс (СВ) в покое и при физической нагрузке приблизительно на 20%. Снижение СВ сохраняется при длительном приеме умеренно селективных и неселективных БАБ, но не наблюдается при приеме бисопролола [8, 9]. У пациентов с ИБС бисопролол незначительно влияет на фракцию выброса (ФВ) и давление в легочных капиллярах как в покое, так и при нагрузке, оказывает минимальное отрицательное инотропное действие. В отличие от неселективных или умеренно селективных БАБ у пациентов среднего возраста с АГ длительная (в течение 1 года) терапия бисопрололом в дозе 5 мг/сут не влияла на СВ и ФВ.

В работе P. Dubach и соавт. терапия бисопрололом в течение 1 года достоверно по сравнению с плацебо повышала ФВ с 25 до 36% ( $p < 0,005$ ), что сопровождалось незначимым снижением конечного систолического и конечного диастолического объемов левого желудочка (ЛЖ) (соответственно -62 и -54 мл) [17].

В рандомизированных исследованиях у больных с ХСН на фоне терапии карведилолом наблюдался больший прирост ФВ, чем на фоне метопролола тартрата [18]. Однако сравнительных исследований по оценке эффекта карведилола и метопролола сукцината или бисопролола не проводилось.

В исследовании SIBIS II на фоне приема бисопролола у больных с ХСН III–IV функционального класса (ФК) и ФВ < 35% было отмечено снижение частоты внезапной сердечной смерти (ВСС) на 42% [19]. У всех пациентов с ишемическим генезом ХСН бисопролол имел явные преимущества в отношении снижения смертности вне зависимости от дозы, при этом его отмена сопровождалась повышением риска смерти.

В исследовании SIBIS III, включавшем 1010 больных с ХСН II–III ФК старше 65 лет и ФВ < 35%, бисопролол в качестве препарата 1-й линии оказался сопоставимым по эффективности с эналаприлом в отношении частоты первичной конечной точки, включавшей в себя смерть от всех причин или госпитализацию пациентов с легкой и умеренной ХСН [20]. После годичного наблюдения в группе бисопролола частота ВСС снизилась на 46%. Таким образом, не было выявлено различий в частоте первичной конечной точки в зависимости от очередности назначения БАБ или ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ).

В настоящее время Американской администрацией по контролю качества лекарственных препаратов и пищевых

продуктов (Food and Drug Administration – FDA) для лечения больных с ХСН одобрены 3 БАБ: карведилол, бисопролол и метопролол замедленного высвобождения. В исследовании SENIOR небиволол на 14% ( $p=0,039$ ) снижал общую смертность и частоту госпитализаций по поводу ССЗ [21], однако эффективность этого препарата не достигла установленного FDA порога значимости ( $p=0,01$ ), поэтому в США небиволол не одобрен к применению у больных с систолической ХСН [22].

### ИБС И ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

Антиишемический эффект БАБ обусловлен уменьшением потребности миокарда в кислороде благодаря снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС), АД и сократимости миокарда, что ассоциируется с увеличением продолжительности диастолы и перфузии коронарных артерий. Все БАБ без ВСА – как селективные (бисопролол, атенолол, метопролол), так и неселективные (пропранолол, тимолол), снижают ЧСС в покое и при физических нагрузках примерно на 20% [8, 9].

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании сравнивали влияние бисопролола (10 мг 1 раз в сутки), карведилола (25 мг 2 раза в сутки) и небиволола (5 мг 1 раз в сутки) на ЧСС у больных с ХСН. При физической нагрузке ЧСС через 3 ч после приема 1-й дозы бисопролола снизилась на 24%, карведилола – на 17%, небиволола – на 15%. Через 1 нед лечения ЧСС снижалась по сравнению с исходной через 24 ч после приема последней дозы бисопролола на 14%, карведилола (через 12 ч) – на 15%, небиволола – на 13% ( $p<0,05$  для всех случаев) [23]. Таким образом, пиковый  $\beta$ -блокирующий эффект бисопролола выражен сильнее, чем у 2 других кардиоселективных БАБ.

В двойном слепом перекрестном исследовании у больных со стабильной стенокардией бисопролол в дозе 10 мг/сут проявлял более выраженную антиангинальную активность, чем изосорбида динитрат в дозе 60 мг/сут [24].

Как известно, у больных ИБС в так называемый «нестабильный период», с 6.00 до 12.00, увеличивается число болевых и безболевых эпизодов ишемии миокарда. В исследовании TIBBS, включавшем в себя 330 пациентов со стабильной стенокардией и верифицированной ишемией миокарда, по данным тредмил-теста или суточного ЭКГ-мониторирования, бисопролол более выраженно, чем нифедипин, проявлял антиишемическое действие в течение 1 сут: уменьшал частоту и общую продолжительность эпизодов ишемии. Это преимущество было особенно ощутимо в «нестабильный» период, с 6.00 до 12.00, когда возрастает активность симпатической нервной системы, что повышает риск развития ИМ и ВСС [25]. Кроме того, бисопролол в большей степени, чем нифедипин, предотвращал развитие эпизодов немой ишемии, что улучшало прогноз у этих больных – частота развития осложнений за 1-й год составила 22% в группе бисопролола и 33% – в группе нифедипина. В отличие от нифедипина на фоне терапии бисопрололом отмечалось увеличение вариабельности ритма сердца, что снижает риск ВСС и позволяет улучшить прогноз у больных ИБС.

Бисопролол в дозе 2,5–5 мг в течение 1 мес после коронарного шунтирования эффективнее уменьшал частоту развития фибрилляции предсердий (ФП), чем амиодарон [26]. В отличие от БАБ применение ИАПФ в предоперационном периоде не только увеличивало риск развития ФП, но и удваивало периоперационную смертность.

В исследовании A. Plewan и соавт., включавшем в себя 128 пациентов с ФП, которым выполнялась кардиоверсия,

сравнивали бисопролол (5 мг/сут) и соталол (160 мг/сут). Вне зависимости от выбранной тактики лечения в течение года у 40% пациентов отмечались рецидивы ФП. Однако лечение бисопрололом было более безопасным, так как в группе соталолола было более отчетливое увеличение продолжительности интервала Q-T, а у 2 пациентов развилась желудочковая тахикардия типа «пируэт» [27].

### АГ И ПОРАЖЕНИЕ ОРГАНОВ-МИШЕНЕЙ

Как известно, уровень АД зависит от СВ и общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС). При длительном приеме бисопролол не влияет на ОПСС, тогда как БАБ с умеренной кардиоселективностью (атенолол, метопролол) повышают его на 10% [8, 9]. Поскольку бисопролол не снижает ОПСС, первоначальное снижение АД связывают с уменьшением СВ. При длительном применении бисопролола, возможно, возникает «гемодинамическая реадaptация», при которой снижение АД обусловлено уменьшением ОПСС, предположительно – вследствие отсутствия  $\beta_2$ -адреноблокады.

Через 30–40 мин после курения отмечается трехкратное повышение уровня адреналина, стимулирующего  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ - и  $\alpha$ -адренорецепторы, что в условиях блокады обоих типов  $\beta$ -рецепторов приводит к  $\alpha$ -зависимой вазоконстрикции и значительному повышению АД. У курильщиков при назначении неселективных и умеренно селективных БАБ происходит повышение АД на 30/10 мм рт. ст., в то время как высокоселективный бисопролол не вызывает такой реакции [8, 9].

В клинических исследованиях у лиц с АГ бисопролол в режиме монотерапии был сопоставим по антигипертензивному эффекту с небивололом [28], эналаприлом [29], хлорталидом [30], нифедипином замедленного высвобождения [31].

В рандомизированном двойном слепом исследовании BISOMET сопоставлялись антигипертензивный и пульсурежающий эффекты 10 мг бисопролола и 100 мг метопролола у 87 больных АГ. Остаточная активность через 24 ч по отношению к пиковому уровню у бисопролола была в 1,5 раза выше, чем у метопролола [32]. При этом однократный прием бисопролола обеспечивал достоверное снижение АД как в дневные, так и в ночные часы при сохранении его циркадного ритма.

Бисопролол, как и атенолол и метопролол, эффективно уменьшал выраженность гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ) у больных АГ молодого и среднего возраста; при этом отмечалось улучшение диастолической функции ЛЖ и повышение резервов коронарного кровотока [33]. По выраженности уменьшения эхокардиографических признаков ГЛЖ бисопролол сопоставим с эналаприлом.

У пациентов среднего возраста с АГ ренопротективный эффект бисопролола был сравним с таковым у лозартана [34]. Влияние частично селективных БАБ на скорость клубочковой фильтрации незначимо.

Скорость распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (СРПВкф), характеризующая жесткость артериальной стенки и напрямую связанная с АД, является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности при разных заболеваниях сердца [35, 36]. В исследовании R. Asmar и соавт. 4-недельная терапия бисопрололом в дозе 10 мг/сут у больных АГ уменьшала СРПВкф [37]. Однако не все БАБ способны снижать артериальную жесткость. Так, по данным M. Vagenbrock, метопролол в дозе 50–200 мг/сут не оказывал влияния на этот показатель у лиц с АГ [38].

### НЕКАРДИАЛЬНЫЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ ВЫСОКОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

В исследовании DECREASE I пациенты (n=112) были рандомизированы к приему бисопролола в суточной дозе 5–10 мг в течение 1 мес до и после сосудистой операции [39]. В сравнении с плацебо в группе бисопролола отмечалось значительное уменьшение сердечно-сосудистой смертности (17 против 3,4%;  $p=0,02$ ) и частоты нефатального ИМ (17 против 0%;  $p\leq 0,001$ ). В целом в группе пациентов, получавших бисопролол, отмечалось снижение частоты развития первичной комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и ИМ) в периоперационном периоде на 93% ( $p=0,001$ ). В отдаленном периоде наблюдения, составившем в среднем 22 мес, эта закономерность сохранилась – в группе бисопролола риск сердечно-сосудистой смерти и ИМ был ниже на 70%, чем в группе, его не получавшей ( $p=0,025$ ).

Однако в другом крупном исследовании POISE с метопрололом были получены не столь однозначные данные [40]. В нем сравнивали эффективность метопролола замедленного высвобождения в суточной дозе 100 мг, назначаемого за 2–4 ч до некардиальной операции и в течение 30 дней после нее, и плацебо у 8351 пациента. В группе метопролола отмечалось значительное снижение частоты комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ или нефатальную остановку сердца: 5,8 против 6,9% в группе плацебо; относительный риск (ОР) – 0,84; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,70–0,99 ( $p=0,04$ ). При этом одновременно было отмечено увеличение риска инфаркта головного мозга (ОР – 2,17; 95% ДИ – 1,26–3,74;  $p=0,005$ ) и общей смертности (ОР – 1,33; 95% ДИ – 1,26–3,74;  $p=0,005$ ). В структуре общей смертности в группе метопролола преобладали инфаркты головного мозга.

Таким образом, при сопоставимом влиянии обоих БАБ на кардиальные исходы бисопролол в отличие от метопролола не увеличивал частоту развития инсультов у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском после операций. Такие различия в отношении риска инсульта могут быть объяснены тем, что в исследовании POISE была применена более агрессивная тактика лечения: поддерживающая доза метопролола после операций – выше в 2 раза, чем бисопролола; метопролол назначали за несколько часов до операции, тогда как бисопролол пациенты получали в течение 1 мес до вмешательства.

### БИДОП® – БИОЭКВИВАЛЕНТНЫЙ ГЕНЕРИК БИСОПРОЛОЛА

В перекрестном исследовании К.В. Протасова и др. сравнивали эффективность и безопасность оригинального бисопролола (Конкор®, Merck KGaA, Германия) и его генерика (Бидоп®, Гедон Рихтер, Венгрия), назначавшихся в стартовой дозе 5 мг/сут в 2 группах больных: с АГ и со стабильной стенокардией II–III ФК [41]. У 30 больных с АГ I–II степени (средний возраст – 47 лет) средняя доза препарата в подгруппе Конкора® составила 7,0±2,5 мг, а в подгруппе Бидопа® – 7,8±2,5 мг ( $p=0,25$ ). В подгруппах Конкора® и Бидопа® через 6 нед монотерапии отмечено сопоставимое снижение ЧСС (соответственно -11,8 и -10,1 в минуту), как и АД по данным суточного мониторинга (соответственно -7,4/-6,6 и -11,4/-7,8 мм рт. ст.). При офисном измерении и самоконтроле динамика АД и ЧСС была сравнимой в обеих подгруппах. Уровень целевого АД <140/90 мм рт. ст. был достигнут у 20 (71%) пациентов

в подгруппе Конкора® и у 18 (64%) – в подгруппе Бидопа® ( $p=0,57$ ).

У 18 пациентов со стабильной стенокардией (средний возраст – 59 лет) и без предшествующего ИМ в течение 7-дневного отмывочного периода, в котором отменяли все лекарственные препараты, за исключением нитроглицерина по требованию, средняя частота ангинозных приступов составила 3,8±1,1. Средняя доза бисопролола, титровавшаяся в течение 2 дней до достижения целевой ЧСС в покое 55–60 в минуту, составила 13,5±2,8 мг. На фоне приема Конкора® частота ангинозных приступов снизилась до 1,2±0,3, а на фоне приема Бидопа® – до 1,0±0,2 ( $p<0,01$  для обоих случаев при сравнении с исходным значением). В подгруппах Конкора® и Бидопа®, по данным тредмил-теста, наблюдалось сопоставимое снижение степени депрессии сегмента ST (соответственно на 29 и 34%) и увеличение продолжительности нагрузки (соответственно на 186 и 179 с). Двойное произведение не претерпело значимой динамики в обеих подгруппах [41]. Оба препарата обладали хорошей переносимостью. У 2 пациентов, получавших Конкор®, отмечена клинически незначимая брадикардия.

Таким образом, Бидоп® подтвердил терапевтическую эквивалентность оригинальному бисопрололу у лиц с АГ и пациентов со стабильной стенокардией и сохраненной ФВ.

БАБ являются значимым компонентом комплексной терапии пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что отражено в текущих рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома, ХСН, АГ, профилактике ВСС [42–46]. По данным метаанализа, применение БАБ у больных, перенесших ИМ, снижает смертность на 23% [47]. Очевидным является кардиопротективное действие БАБ у больных с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ.

БАБ дают хорошие антиангинальные и антиишемические эффекты, но вместе с тем у пациентов со стабильной стенокардией без ИМ в анамнезе не доказано их влияние на смертность [48]. По результатам недавних клинических исследований, при сравнении с плацебо терапия БАБ у лиц с АГ уменьшала частоту развития инсультов на 20%, однако не сопровождалась снижением частоты ИМ и общей смертности [49, 50]. При этом частота инсультов на фоне терапии БАБ была ниже, чем на фоне терапии антигипертензивными препаратами других групп, что в совокупности привело к пересмотру роли БАБ в лечении АГ, сделав их препаратами 4-й линии [51, 52].

Более выраженный, чем у других кардиоселективных БАБ, пиковый пульс-урежающий эффект бисопролола может составлять его преимущество при необходимости быстрого клинического ответа. У больных со стабильной стенокардией антиангинальный эффект бисопролола выше, чем у нитратов, а его антиишемический эффект потенциально может улучшать прогноз у этой категории больных, что было продемонстрировано в исследовании TIBBS. Увеличение концентрации бисопролола в плазме на фоне физической нагрузки снижает риск стресс-индуцируемых сердечно-сосудистых осложнений.

Высокая кардиоселективность бисопролола предопределяет его выбор у курящих пациентов, больных с сопутствующей ХОБЛ, перемежающейся хромотой. Уменьшение на фоне лечения бисопрололом выраженности ГЛЖ, артериальной жесткости, его положительное влияние на функцию почек обязательно должно учитываться при назначении его лицам с АГ, особенно в сочетании с коронарной болезнью сердца. Являясь метаболически нейтральным препаратом,

бисопролол имеет преимущество перед другими кардиоселективными БАБ у пациентов с СД, особенно перенесших ИМ.

Антиаритмический эффект бисопролола связан с уменьшением риска развития ВСС вследствие жизнеугрожающих желудочковых аритмий у больных, перенесших ИМ, а также позволяет применять его для первичной (после коронарного шунтирования) и вторичной (после кардиоверсии) профилактики ФП. У больных с высоким сердечно-сосудистым риском, которым планируются некардиальные хирургические вмешательства, бисопролол является препаратом выбора, убедительно доказавшим свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых событий в пери- и послеоперационном периодах.

Бидоп®, продемонстрировавший свою терапевтическую эквивалентность оригинальному бисопрололу, наряду с ним может быть рекомендован для лечения больных с ССЗ.

## Литература

- Cruickshank J.M. Evolving strategies for optimal care management and plan benefit designs // *Am. J. Manag. Care.* – 2012; 18(10): 228–33.
- Bristow M. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // *Circulation.* – 2000; 101: 558–69.
- Metra M., Nodari S., D'Aloia A. et al. Beta blockers in heart failure: issues in the management of individual patients // *Heart Fail. Rev.* – 1999; 4: 65–77.
- Sirak T.E., Jelic S., Le Jemtel T.H. Therapeutic update: non-selective beta- and alpha-adrenergic blockade in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004; 44: 497–502.
- Le Jemtel T.H., Padeletti M., Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2007; 49: 171–80.
- Leopold G., Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile // *Rev. Contemp. Pharmacother.* – 1997; 8: 35–43.
- Stoschitzky K., Stoschitzky G., Klein W. et al. Different effects of exercise on plasma concentrations of nebivolol, bisoprolol and carvedilol // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2004; 18: 135–138.
- Cruickshank J.M. The modern role of beta-blockers in cardiovascular medicine // *People's Medical Publishing House, USA, Shelton, Connecticut.* – 2011; 271 p.
- Opie L.H., Gersh B.J. *Drugs for the Heart* // 7<sup>th</sup> Edition. Elsevier. – 2009; 512 p.
- Agostoni P., Contini M., Cattadori G. et al. Lung function with carvedilol and bisoprolol in chronic heart failure: is beta selectivity relevant? // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007; 9(8): 827–33.
- Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические и нейгормональные эффекты длительной терапии β-адреноблокатором бисопрололом у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // *Кардиология.* – 2003; 10: 10–23.
- Kjekhus J.K., Gilpin E., Cali G. et al. Diabetic patients and beta-blockers after acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* – 1990; 11: 43–50.
- Chen J., Marciniak T.A., Radford M.J. et al. Beta-blockers therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients // *JACC.* – 1999; 34: 1388–94.
- Ohtsuka T., Hamada M., Hiasa G. et al. Effect of beta-blockers on circulating levels of inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with dilated cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001; 37:412–7.
- von Haehling S., Genth-Zotz S., Bolger A.P. et al. Effect of noradrenaline and isoproterenol on lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-α production in whole blood from patients with chronic heart failure and the role of beta-adrenergic receptors // *Am. J. Cardiol.* – 2005; 95: 885–9.
- Ichihara S., Yamada Y., Ichihara G. et al. Attenuation of oxidative stress and cardiac dysfunction by bisoprolol in an animal model of dilated cardiomyopathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006; 350: 105–13.
- Dubach P., Myers J., Bonetti P. et al. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging // *Am. Heart. J.* – 2002; 143: 676–83.
- Metra M., Giubbini R., Nodari S. et al. Differential effects of β-blockers in patients with heart failure. A prospective, double-blind comparison of the long-term effects of metoprolol versus carvedilol // *Circulation.* – 2000; 102: 546–51.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study: a randomised trial // *Lancet.* – 1999; 353: 9–13.
- Willenheimer R., Van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. 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; 112: 2426–35.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // *Eur. Heart J.* – 2005; 26: 215–25.
- Food and Drug Administration. Meeting of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee, Jan. 11, 2010.
- Stoschitzky K., Stoschitzky G., Brussee H. et al. Comparing beta-blocking effects of bisoprolol, carvedilol and nebivolol // *Cardiology.* – 2006; 106(4): 199–206.
- Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al. Expert consensus document on β-adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* – 2004; 25: 1341–62.
- Weber F., Schneider H., von Arnim T., Urbaszek W. Heart rate variability and ischaemia in patients with coronary heart disease and stable angina pectoris; influence of drug therapy and prognostic value. TIBBS Investigators Group. Total Ischemic Burden Bisoprolol Study // *Eur. Heart J.* – 1999; 20 (1): 38–50.
- Steilaty G., Madi-Jebara S., Yazigi A. et al. Postoperative oral amiodarone versus oral bisoprolol as prophylaxis against atrial fibrillation after coronary bypass graft surgery: a prospective randomized trial // *Int. J. Cardiol.* – 2009; 117 (2): 116–22.
- Plewan A., Alt E. Current status of internal cardioversion in atrial fibrillation // *Indian Pacing Electrophysiol. J.* – 2002; 2 (2): 40–4.
- Czuriga I., Rieckansky I., Bodnar J. et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS) // *Cardiovasc. Drugs Ther.* – 2003; 17 (3): 257–63.
- Breed J.G., Ciampicotti R., Tromp G.P. et al. Quality of life perception during antihypertensive treatment: a comparative study of bisoprolol and enalapril // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1992; 20 (5): 750–5.
- Bueno J., Amiguet J.A., Carasusan J. et al. Bisoprolol vs. chlorthalidone: a randomized, double-blind, comparative study in arterial hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990; 16 (5): 189–92.
- Olivan Martinez J., Garcia M.J., Rodriguez Botaro A. et al. Bisoprolol and nifedipine SR in the treatment of hypertension in the elderly // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1990; 16 (5): 95–9.
- 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.
- Fagard R.H., Celis H., Thijs L. et al. Regression of left ventricular mass by antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized comparative studies // *Hypertension.* – 2009; 54 (5): 1084–91.
- Parrinello G., Di Pasquale P., Torres D. et al. One-year renal and cardiac effects of bisoprolol versus losartan in recently diagnosed hypertensive patients: a randomized, double-blind study // *Clin. Drug Invest.* – 2009; 29: 591–600.
- Stefanadis C., Dernellis J.J., Siamis E. et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease // *Eur. Heart J.* – 2001; 22: 181.
- Blacher J., Pannier B., Guerin A.P. et al. Carotid arterial stiffness as predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease // *Hypertension.* – 1998; 32: 570–4.
- Asmar R., Kerihuel J.C., Girerd X.J. et al. Effect of bisoprolol on blood pressure and arterial hemodynamics in systemic hypertension // *Am. J. Cardiol.* – 1991; 68: 61–4.
- Barenbrock M. Effect of lisinopril and metoprolol on arterial distensibility // *Hypertension.* – 1994; 24: 161–3.
- Poldermans D., Boersma E., Bax J.J. et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery // *N. Engl. J. Med.* – 1999; 341:1789–94.
- Powell JT. Perioperative β-blockade (Pobble) for patients undergoing infrarenal vascular surgery: results of a randomized double-blind controlled trial // *J. Vas. Surg.* – 2005; 41: 602–9.

41. Протасов К.В., Дзизинский А.А., Шевченко О.П. и др. Антиангинальная и антигипертензивная эффективность бисопролола: сравнение генерика бидоп с оригинальным препаратом // Фарматека. – 2012; 17: 57–63.

42. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension; Task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2007; 28 (12):1462–536.

43. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2012; 33 (20): 2569–619.

44. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // G. Ital. Cardiol. – 2012; 13 (3): 171–228.

45. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker SD. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. J. Heart Fail. – 2012; 14 (8): 803–69.

46. Zipes D.P., Camm A.J., Borggrefe M. et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Circulation. – 2006; 114: 385–484.

47. Freemantle N., Cleland J., Young P. et al. Beta blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis // BMJ. – 1999; 318: 1730–37.

48. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2006; 27 (11): 1341–81.

49. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. – 2005; 366: 1545–53.

50. Wiysonge C.S., Bradley H., Mayosi B.M. et al. Betablockers for hypertension // Cochrane Database Syst. Rev. – 2007; 1: CD002003.

51. Nice website. The clinical management of primary hypertension in adults. Accessed Dec. 3, 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=53228>.

52. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: Management of Hypertension in Adults in Primary Care: Partial Update // London, England: Royal College of Physicians; 2006.

## BISOPROLOL IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

A. Shavarov, Candidate of Medical Sciences  
Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

The paper compares the efficacy of bisoprolol and other  $\beta$ -adrenoblockers in the therapy of major cardiovascular diseases and gives data on the therapeutic equivalence of Bidop to original bisopropol.

**Key words:**  $\beta$ -adrenoblockers, bisoprolol, cardiovascular diseases.

## УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПРИ МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПСОРИАЗА ВОЛОСИСТОЙ ЧАСТИ ГОЛОВЫ ГЕЛЕМ КСАМИОЛ®

У. Мровиц<sup>1</sup>, О. Макелейдт<sup>2</sup>, К. Эйке<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Центр исследования псориаза Медицинского центра университета Шлезвиг-Гольштейн, Кампус Киль, Германия

<sup>2</sup>ЛЕО Фарма ГмбХ, Нью-Айзенбург, Германия

<sup>3</sup>Эйке-Консалтинг, Бад Вильбель, Германия

**E-mail:** Anatolij.Ponomarev@takeda.com

**Основные положения.** Качество жизни (КЖ) пациентов с псориазом волосистой части головы значительно снижено вследствие зуда и шелушения. Для контроля заболевания требуется длительная терапия; успех лечения в значительной степени зависит от соблюдения режима лечения.

**Пациенты и методы.** В проспективном неинтервенционном исследовании практики немецких дерматологов 721 пациент с псориазом волосистой части головы получал местное лечение гелем Ксамиол® (кальципотриол 50 мкг/г, бетаметазон 0,5 мг/г) в течение 4 нед. Тяжесть заболевания у больного определяли по общей оценке состояния врачом PGA), а КЖ – по опроснику о состоянии волосистой части головы в начале исследования и через 4 нед лечения.

**Результаты.** Средняя тяжесть псориаза волосистой части головы по общей оценке состояния врачом понизилась с 4,26 до 2,49 (–41,8%,  $p < 0,0001$ ) через 4 нед лечения, а КЖ улучшилось с 10,57 до 3,22 (–69,5%;  $p < 0,0001$ ). В случае получения лечения до начала исследования 89,5% обследованных и 87,9% дерматологов расценили результат при применении геля Ксамиол® как более выраженный или значительно лучше, чем при предыдущей терапии; 98% дерматологов и пациентов оценили переносимость геля Ксамиол® соответственно как хорошую и очень хорошую; 90,4% пациентов сочли применение геля Ксамиол® простым или очень простым.

**Выводы.** Благодаря значительному улучшению КЖ и быстрому наступлению улучшения, а также одобрению геля Ксамиол® большинством пациентов рассматриваемое средство можно расценить как препарат выбора для местного лечения псориаза волосистой части головы.

**Ключевые слова:** псориаз волосистой части головы, местная терапия, кальципотриол, бетаметазон.

### ВВЕДЕНИЕ

Псориаз — одно из самых распространенных (до 2% всех жителей земли) заболеваний кожи. Почти у 80% пациентов (около 1,5 млн случаев на 140 млн населения) признаки поражения обнаруживаются на волосистой части головы при манифестации заболевания или в ходе его течения [1].

Видимые проявления болезни в области головы — серьезная проблема для многих пациентов [2], связанная с пониженной самооценкой и социальной изоляцией. Около 3/4 пациентов жалуются на зуд, который часто сопряжен с выраженным дискомфортом. Качество жизни (КЖ) у пациентов с псориазом при поражении волосистой части головы значительно понижается.