

## РАНДОМІЗОВАНІ ДОСЛІДЖЕННЯ БЛОКАДИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ БІСОПРОЛОЛОМ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ (CIBIS TA CIBIS-II) (короткий виклад)

A Randomized Trial of  $\beta$ -Blockade in Heart Failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II). Merck Clevelot Laboratories. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat* 1996; 25: 27.

### Дослідження CIBIS

Мета дослідження. Блокада  $\beta$ -адренорецепторів забезпечувала поліпшення функціонального стану хворих при серцевій недостатності (СН), зумовленій дилатативною кардіоміопатією, але поліпшення виживання ще не вдавалося встановити у великомасштабному рандомізованому дослідженні. Це стало основною метою дослідження бісопрололу при СН (CIBIS).

Методи і результати. У це плацебо-контрольоване, рандомізоване, подвійне сліпе дослідження був залучений 641 пацієнт з хронічною СН різної етіології і фракцією викиду лівого шлуночка < 40%. На початку дослідження стан пацієнтів відповідав III (95%) або IV (5%) функціональному класу Нью-Йоркської кардіологічної асоціації. Усі вони отримували базисну терапію діуретиками і вазодилаторами (інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту у 90% випадків). Загалом 320 пацієнтів рандомізовано отримували бісопролол, а 321 – плацебо. Середній період спостереження становив 1,9 року. Хворі добре переносили бісопролол, і кількість випадків передчасного припинення лікування у клінічних групах не відрізнялася (82 на плацебо, 75 на бісопрололі; відмінність недостовірна). Спостерігали відмінність у смертності між клінічними групами, яка не досягла статистичної вірогідності: 67 пацієнтів померли на плацебо, 53 на бісопрололі ( $P = 0,22$ ; відносний ризик 0,80; 95% довірчий інтервал 0,56—1,15). Не було статистичної відмінності щодо частоти раптової смерті (відповідно 17 і 15) або смерті внаслідок документованої шлуночкової тахікардії чи фібриляції шлуночків (7 і 4). Бісопролол значно поліпшив функціональний стан пацієнтів: до кінця періоду спостереження зменшилася кількість госпіталізацій, зумовлених серцевою декомпенсацією (90 проти 61,  $P < 0,01$ ), у більшій кількості пацієнтів функціональний клас поліпшився принаймні на одиницю (48 проти 68,  $P = 0,04$ ).

Висновки. Поступове збільшення дози  $\beta$ -адреноблокатора бісопрололу при важкій СН забезпечує поліпшення функціонального стану. Аналіз у підгрупі дав змогу припустити, що користь  $\beta$ -адреноблокади більша при неішемічній кардіоміопатії. Втім, поліпшення виживання на фоні терапії  $\beta$ -адреноблокаторами ще потрібно довести.

### Дослідження CIBIS-II

Мета дослідження – оцінити зниження загальної смертності при застосуванні бісопрололу, визначити ефективність і безпеку цього препарату з точки зору впливу

на смертність від серцево-судинних причин, кількість госпіталізацій, а також кількість випадків припинення лікування.

**Методи дослідження.** Дослідження є рандомізованим і плацебо-контрольованим. Воно триватиме 3 роки і 6 місяців і залучить принаймні 2500 пацієнтів. Здійснюється лікування бісопрололом або плацебо. Передбачається фаза корекції дози протягом 6 місяців для визначення оптимального дозування бісопрололу в кожного пацієнта. Базисне лікування включає діуретики, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту або інші вазодилататори. Результати дослідження очікуються у 2000 році.

## СЕЛЕКТИВНІСТЬ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ТА НОВІ “ПОКЛИКАННЯ” БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Володимир Бобров, Олег Жарінов  
Київська медична академія післядипломної освіти,  
Український НДІ кардіології ім. М. Стражеска, м. Київ

### Кроки історії $\beta$ -адреноблокаторів

Бурхливе впровадження  $\beta$ -адреноблокаторів ( $\beta$ -АБ) стало одним з найбільших досягнень клінічної фармакотерапії ХХ століття. Нині вже неможливо уявити лікування кардіологічних захворювань без  $\beta$ -АБ. Але застосування цих препаратів має відносно недовгу історію. У 1948 році R. P. Ahlquist відкрив  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори, і лише через 10 років в експерименті була здійснена їх фармакологічна блокада. А в 1962 році з'явилися перші препарати нової групи  $\beta$ -АБ – пронаталол і пропранолол, які за хімічною структурою нагадували  $\beta$ -агоністи (ізопротеренол).

Спочатку  $\beta$ -АБ призначали здебільшого при стенокардії та аритміях, у 1964 році вперше повідомили про їх антигіпертензивну дію, а дещо пізніше ці універсальні та доступні ліки стали застосовувати при гіпертрофічній кардіоміопатії, пролапсі мітрального клапана, мігренях, глаукомі, тиротоксикозі. Наслідком відкриття підтипів  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів (A. Lands et al., 1967) стала розробка концепції селективної  $\beta_1$ -адреноблокади.

У 80-х роках  $\beta$ -АБ разом з діуретиками були визнані антигіпертензивними засобами першого вибору, оскільки характеризувалися доброю переносимістю, високою ефективністю, а в багатоцентрових дослідженнях виявили здатність запобігати багатьом ускладненням артеріальної гіпертонії, передусім мозковим інсультам. Тоді ж переконливо доведено ефективність  $\beta$ -АБ у лікуванні і вторинній профілактиці інфаркту міокарда (Norwegian Multicenter Study Group, 1981; Hjalmarsson A., et al., 1981; ВНАТ, 1982). Поліпшення прогнозу виживання та зменшення захворюваності при лікуванні цими препаратами постінфарктних хворих було більш відчутним, ніж при застосуванні будь-якої іншої групи медикаментів, і значно переважало окремі негативні метаболічні наслідки застосування  $\beta$ -АБ у цієї категорії хворих (Kjekshus J. et al., 1990).

Присудження у 1988 році розробнику концепції  $\beta$ -адреноблокади James W. Black Нобелівської премії з медицини не стало закінченням історії  $\beta$ -АБ. Після низки успішних багатоцентрових досліджень з тривалого медикаментозного лікування артеріальної гіпертонії, зокрема у літніх осіб (SHEP, 1991; STOP-Hypertension, 1991; MRC, 1992),  $\beta$ -АБ залишилися одними з найпопулярніших антигіпертензивних пре-

паратів першого ряду. Причому в останніх рекомендаціях Об'єднаного національного комітету США (JNC-VI, 1997) саме  $\beta$ -АБ і діуретики оцінені як найбезпечніші засоби початкового лікування неускладненої артеріальної гіпертонії. Врешті-решт, у 90-х роках уперше у кількох великих дослідженнях (MDC, 1993; CIBIS, 1994; US Carvedilol Study Programme, 1996) обґрунтовано і перевірено можливість застосування  $\beta$ -АБ при хронічній серцевій недостатності (ХСН).

### Фармакологічна класифікація $\beta$ -АБ

Усі  $\beta$ -АБ фармакологічно класифікують за селективністю до  $\beta_1$ -адренорецепторів, внутрішньою симпатоміметичною активністю (табл. 1), а також жиророзчинністю. Зазначимо, що деякі препарати (лабеталол, буциндолол, карведилол) блокують і  $\alpha$ - і  $\beta$ -адренорецептори і тому розглядаються окремо. З 1962 року кількість доступних препаратів з групи  $\beta$ -АБ значно зросла, хоча лише деякі особливості нових  $\beta$ -АБ є клінічно вагомими. Накопичений величезний досвід застосування різних  $\beta$ -АБ у клінічній практиці не дав змоги виявити принципові переваги будь-якого з цих препаратів у лікуванні кардіологічних захворювань. Механізми дії  $\beta$ -АБ подібні, і тому практично кожен препарат з  $\beta$ -адреноблокуючими властивостями при адекватному застосуванні з обережним титруванням доз може бути ефективним при артеріальній гіпертонії чи ІХС. Водночас фармакологічні властивості визначають переваги та недоліки різних  $\beta$ -АБ у конкретних клінічних ситуаціях, у тому числі ймовірність побічних ефектів  $\beta$ -АБ. З цього огляду далі розглянемо детальніше найважливіші критерії вибору сучасних  $\beta$ -АБ та особливості нового селективного  $\beta$ -АБ біспрололу (конкор компанії Merck KGaA, Німеччина), який застосували у дослідженнях CIBIS для лікування хворих з ХСН.

Таблиця 1.

Класифікація  $\beta$ -АБ за їх кардіоселективністю і внутрішньою симпатоміметичною активністю\*

<b><math>\beta</math>-АДРЕНОБЛОКАТОРИ</b>				
Неселективні		Селективні		З $\alpha$ -блокуючою активністю
ВСА (-)	ВСА (+)	ВСА (-)	ВСА (+)	
надолол пропранолол соталол тимолол терталоолол	окспренолол піндоолол картеолол пенбутоолол алпренолол	атенолол біспролол метопролол есмолол бетаксоолол бевантоолол	ацебутоолол целіпролол	лабеталол буциндолол карведилол

\* ВСА — внутрішня симпатоміметична активність.

### Потужність $\beta$ -адреноблокади

$\beta$ -АБ – конкурентні антагоністи катехоламінів на рівні  $\beta$ -адренорецепторів. Потужність  $\beta$ -адреноблокади оцінюють за дозою препарату, яка потрібна для запобігання тахікардії або усунення її. Вважають, що найпотужнішими з цього огляду є біспролол і піндоолол, а найменш потужним – есмолол; пропранолол принаймні у три рази сильніше блокує  $\beta$ -адренорецептори, ніж соталол. Цими відмінностями пояснюють різні дозування препаратів (табл. 2). Втім, вони не мають великого значення в клініці, за винятком ситуацій заміни одного препарату іншим.

Таблиця 2.  
Звичайні дозування  $\beta$ -АБ при лікуванні артеріальної гіпертонії та ІХС

Препарати	Добова доза (мг)	Кратність прийому на добу
Атенолол	25—100	1 або 2
Ацебутолол	200—800	1
Бісопролол	2,5—10*	1
Есмолол	25—300 мкг/кг/хв	при пароксизмах аритмії
Карведилол	12,5—50	2
Лабеталол	200—1200	2
Метопролол	50—200*	2 або 1
Надолол	40—320	1
Піндолол	10-60	2
Пропранолол	40—240	2 або 1
Соталол	160—400	2
Тимолол	20—60	2
Целіпролол	200—400	1

\* При серцевій недостатності у дослідженнях CIBIS і MDC здійснювали обережне титрування доз  $\beta$ -АБ: бісопрололу – від 1,25 до 10 мг, а метопрололу – від 5 до 100—150 мг

### Селективність

Найважливіший критерій класифікації  $\beta$ -АБ – селективність, тобто здатність блокувати дію катехоламінів у певних тканинах у менших дозах, ніж в інших тканинах. Розрізняють дві підгрупи  $\beta$ -адренорецепторів:  $\beta_1$  розміщені переважно в серці, а  $\beta_2$  – у периферичних судинах і бронхах (табл. 3). Усі доступні  $\beta$ -АБ є конкурентними блокаторами  $\beta_1$ -адренорецепторів, але розрізняються за ступенем блокади  $\beta_2$ -адренорецепторів в екстракардіальних тканинах. Селективні  $\beta_1$ -адрено-

Таблиця 3.  
Ефекти, медіаторами яких є  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецептори

$\beta_1$ -адренорецептори	$\beta_2$ -адренорецептори
Посилення автоматизму і збільшення частоти синусового ритму Посилення скоротливості міокарда Прискорення проведення імпульсів Секреція реніну Секреція антидіуретичного гормону Ліполіз	Бронходилатація Вазодилатація Розслаблення матки і кишківника Глікогеноліз і гліюконеогенез у печінці Секреція інсуліну і глюкагону Посилення скоротливості скелетних м'язів Захоплення калію скелетними м'язами, глікогеноліз Полегшення звільнення норадреналіну Звільнення медіаторів лімфоцитів

блокатори ( $\beta$ 1-АБ), такі як атенолол, бісопролол і метопролол, блокують серцеві  $\beta$ 1-адренорецептори і менше впливають на бронхіальні і судинні  $\beta$ 2-рецептори.

Кардіоселективність майже не впливає на антигіпертензивну і антиангінальну дію  $\beta$ -АБ, але дає змогу зменшити ймовірність багатьох побічних ефектів. **У низці клінічних ситуацій це визначає переваги  $\beta$ 1-АБ:**

◆ При бронхіальній астмі, обструктивному захворюванні легень і периферичному атеросклерозі (можливо, також при вазоспастичній стенокардії та застійній серцевій недостатності) важливо зберегти незаблокованими  $\beta$ 2-рецептори, які є медіаторами дилатації бронхів і судин. Відтак у низьких дозах  $\beta$ 1-АБ рідше викликають побічні ефекти, ніж при застосуванні подібних доз неселективних  $\beta$ -АБ.

◆ Селективні  $\beta$ 1-АБ не так часто погіршують периферичний кровообіг, тоді як при високій вихідній симпатичній активності (наприклад, часте куріння супроводжується гіперкатехоламінемією) блокада  $\beta$ 2-рецепторів може супроводжуватися вазоконстрикцією внаслідок збереження дії катехоламінів на незаблоковані  $\alpha$ -адренорецептори.

◆ Селективні  $\beta$ 1-АБ менше, ніж неселективні препарати, порушують метаболізм вуглеводів і ліпідів та збільшують інсулінорезистентність. У випадку гіпоглікемічної реакції при інсулінозалежному цукровому діабеті вони слабше перешкоджають нормалізації рівня цукру крові, що дає змогу уникнути пролонгованої "прихованої гіпоглікемії". При застосуванні високоселективних  $\beta$ 1-АБ (зокрема, бісопрололу) негативні зміни вмісту фракцій холестерину і тригліцеридів мінімально виражені або відсутні.

◆ Селективні  $\beta$ 1-АБ менше, ніж неселективні препарати, порушують метаболізм у скелетних м'язах, не впливають на  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  насос, і тому при їх застосуванні толерантність до фізичного навантаження суттєво не погіршується.

◆ Селективні  $\beta$ 1-АБ рідше викликають побічні ефекти з боку центральної нервової системи – безсоння, нічні кошмари та погіршення настрою.

◆ Можливо, селективні  $\beta$ 1-АБ більшою мірою поліпшують прогноз хворих після інфаркту міокарда, ніж неселективні  $\beta$ -АБ (J. Soriano et al., 1997).

**Втім, потрібно вказати певні обмеження кардіоселективності:**

◆ Жоден з  $\beta$ -АБ не є повністю кардіоселективним, особливо у високих дозах.

◆ Немає тканин, які містять лише один тип рецепторів. Можна говорити лише про домінування певного типу рецепторів, зокрема,  $\beta$ 1 — у серці,  $\beta$ 2 — у бронхах і судинах. Їх співвідношення може змінюватися при різних патофізіологічних процесах, під впливом препаратів і гормонів і, наприклад, на фоні блокади  $\beta$ 1-адренорецепторів у серці зростає відносна кількість  $\beta$ 2-рецепторів.

◆ При приступі бронхіальної астми, коли організм потребує високого рівня катехоламінів, навіть ледь виражена блокада  $\beta$ 2-адренорецепторів селективними  $\beta$ 1-АБ може бути небезпечною.

◆ Побічні ефекти можуть бути спричинені не лише пригніченням периферичної вазодилатації на фоні блокади  $\beta$ 2-адренорецепторів, а й зменшенням серцевого викиду і периферичного кровопостачання при застосуванні  $\beta$ 1-АБ (N. Kaplan, 1998).

### **Внутрішня симпатоміметична активність**

Кілька препаратів з групи  $\beta$ -АБ (ацебутолол, піндолол, окспренолол) мають внутрішню симпатоміметичну активність (ВСА), тобто є частковими агоністами  $\beta$ -адренорецепторів. При високій активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи ці препарати діють як  $\beta$ -АБ, але негативна інотропна дія, блокада атріовентрикулярної провідності, зменшення частоти серцевих скорочень і серцевого

викиду менш виражені, ніж при застосуванні звичайних  $\beta$ -АБ. Тоді як при низькій вихідній симпатичній активності (у спокої або під час сну) цим препаратам притаманна слабка чи помірна активація  $\beta$ -адренорецепторів, що спричинює збільшення частоти серцевого ритму, артеріального тиску і сили скорочень серця. На відміну від  $\beta$ -АБ без ВСА, здатних підвищувати рівень тригліцеридів крові і зменшувати вміст антиатерогенного холестерину ліпопротеїдів високої густини,  $\beta$ -АБ з ВСА позбавлені цих недоліків. При раптовому припиненні лікування менш вираженим є ефект відміни, оскільки, на відміну від  $\beta$ -АБ без ВСА чутливість  $\beta$ -адренорецепторів не зростає або навіть зменшується.

Теоретично наявність ВСА корисна у певних ситуаціях: при лікуванні цими препаратами рідше повинні виникати брадикардія, атріовентрикулярна блокада, бронхоспазм, порушення периферичного кровопостачання. Але ці припущення дотепер переконливо не доведені. З іншого боку, при низькій симпатичній активності і тенденції до брадикардії рідко виникає потреба у застосуванні  $\beta$ -АБ. Отже, для висновку про клінічні переваги  $\beta$ -АБ з ВСА обґрунтованих підстав нема.

### Жиророзчинність $\beta$ -АБ

$\beta$ -АБ по-різному розчиняються в жирах (рисунок), що безпосередньо впливає на їх фармакокінетику. Жиророзчинні  $\beta$ -АБ швидко абсорбуються в тонких кишках і метаболізуються печінкою (рисунок). Наприклад, при оральному прийомі пропра-

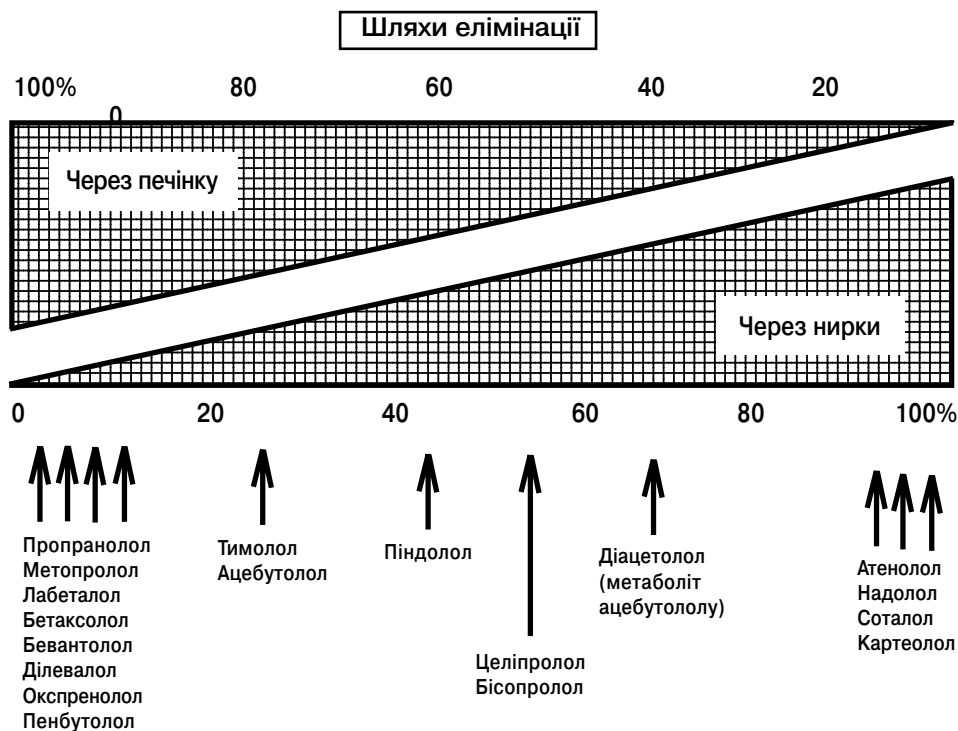


Рисунок. Шляхи виведення  $\beta$ -АБ з організму: захоплення печінкою та екскреція нирками. Відмінності зумовлені здебільшого різною жиророзчинністю  $\beta$ -АБ, яка прогресивно зменшується зліва направо (за Meier J., 1979).

нололу або метопрололу до 70% дози підлягає метаболізму першого проходження через печінку; більша частина препарату зв'язується з білками плазми, значним є його розподіл у тканинах організму. Відтак біодоступність ліків підлягає значним коливанням, а час напіввиведення досить низький. Натомість водорозчинні і ліпобільні атенолол і надолол повільно і не повністю абсорбуються, значно менше розчиняються в жирах і не зв'язуються з білками плазми, уникають печінкового метаболізму, слабо розподіляються в тканинах і здебільшого у незміненому вигляді виділяються нирками. Час напіввиведення з плазми цих препаратів і тривалість дії значно довші, біодоступність вища, а концентрація в плазмі стабільна. Вони мають меншу здатність долати гематоенцефалічний бар'єр і тому рідше викликають побічні ефекти з боку центральної нервової системи: летаргію, депресію, галюцинації.

Чим більший час напіввиведення з плазми, тим менша кратність прийому і тим ліпша податливість до лікування  $\beta$ -АБ. З цього огляду переваги при артеріальній гіпертонії та ІХС мають атенолол, бісопролол і надолол, а також лікарські форми пропранололу і метопрололу пролонгованої дії. Тоді як для припинення пароксизмів порушень ритму краще застосувати есмолол, який характеризується надкороткою дією.

Підіб'ємо підсумок вибору  $\beta$ -АБ у клінічній практиці залежно від їх фармакологічних особливостей та клінічної ситуації (табл. 4).

### **Особливості клінічної фармакології бісопрололу**

Серед  $\beta$ 1-АБ бісопролол характеризується не лише найбільшою селективністю до  $\beta$ 1-адренорецепторів, а й є найпотужнішим. Фармакокінетику бісопрололу характеризують висока біодоступність (90%), тривалий час напіввиведення (10–12 годин) і слабе зв'язування з білками плазми (30%). Абсорбція і біодоступність бісопрололу залишаються високими і незмінними у широкому діапазоні доз, між 2,5 мг і 100 мг (!) (терапевтичний діапазон становить 2,5-10, іноді до 20 мг), причому незалежно від прийому їжі. Лише при важкій нирковій недостатності та анурії концентрація бісопрололу збільшується приблизно вдвічі. Тривале збереження концентрації в крові разом з фармакодинамічними властивостями забезпечують можливість одноразового прийому.

За своєю фармакокінетикою бісопролол займає проміжну позицію серед  $\beta$ -АБ. Для  $\beta$ -АБ, які повністю метаболізуються в печінці, властиві значні коливання пікової концентрації в крові. При хворобах, які зменшують печінковий кровоплин (застійна серцева недостатність, цироз печінки), зменшується печінковий кліренс і збільшується час напіввиведення ліків; відтак потрібно зменшувати дозу. З іншого боку, час напіввиведення водорозчинних, неметаболізованих препаратів збільшується при нирковій недостатності, що також вимагає корекції дози. Бісопролол поєднує переваги жиророзчинних (висока швидкість адсорбції) і водорозчинних  $\beta$ -АБ (значний період напіввиведення, малий ефект першого проходження). Зважаючи на збалансований кліренс (50% препарату видаляється з плазми через утворення неактивних метаболітів у печінці, а 50% – у незміненому вигляді нирками), не вимагається корекція дози бісопрололу при захворюваннях печінки або нирок.

**Клініко-фармакологічні переваги бісопрололу зумовлені принциповими особливостями метаболізму препарату:**

- ◆ Метаболізм бісопрололу лише окислювальний і супроводжується утворенням фармакологічно нейтральних метаболітів.
- ◆ Метаболізм бісопрололу не стереоселективний, не піддається впливу сильного інгібітора ферментів циметидину. Низькою є вірогідність взаємодії препарату з іншими ліками, які пригнічують печінкові ферменти.
- ◆ Одночасне призначення потужного індуктора ферментів рифампіцину майже не впливає на біодоступність препарату і час напіввиведення.

◆ Зв'язування бісопрололу з білками слабке і в здорових осіб, і при патологічних станах.

◆ Метаболізм бісопрололу не залежить суттєво від віку, статі і не змінюється при тиротоксикозі.

Отже, не слід очікувати небажаної взаємодії бісопрололу з іншими ліками: 1) на рівні зв'язування з білками, коли застосовано інші препарати, які сильно зв'язуються з білками; 2) на рівні метаболізму, коли застосовано потужні інгібітори або, навпаки, індуктори печінкових ферментів; 3) на рівні метаболізму, коли призначено стереоселективно метаболізовані препарати.

Бісопролол – високоселективний  $\beta$ 1-АБ без ВСА. Це препарат з типовими гемодинамічними ефектами  $\beta$ -АБ, для якого не характерні побічні і несприятливі

Таблиця 4.  
Клінічні ситуації, які впливають на вибір  $\beta$ -АБ

Стан	Наявність відносних протипоказів до застосування $\beta$ -АБ	При застосуванні $\beta$ -АБ – тип препаратів, яким надають перевагу
АВ блокада $\geq$ II ступеня	Майже завжди	ВСА (+)
Виражена брадикардія	Часто	ВСА (+)
Варіантна стенокардія	Як звичайно	ВСА (+)
Вторинна профілактика після інфаркту міокарда	Нема	Кардіоселективні, жиророзчинні, ВСА (-)
Постінфарктна стенокардія	Нема	ВСА (-)
Артеріальна гіпертонія	Нема	Кардіоселективні, водорозчинні, ВСА (+)
Серцева недостатність	Часто	Кардіоселективні, жиророзчинні
Переміжна кульгавість	Як звичайно	Кардіоселективні, ВСА (+)
Бронхоспазм	Завжди	Кардіоселективні
Порушення сну	Рідко	Кардіоселективні, водорозчинні
Втома	Рідко	Кардіоселективні, водорозчинні
Мігрень	Нема	Некардіоселективні
Цукровий діабет I типу	Часто	Кардіоселективні
Цукровий діабет II типу	Рідко	Кардіоселективні
Гіпертригліцеридемія, низький рівень холестерину ЛПВГ	Часто	ВСА (+)
Захворювання печінки	Рідко	Водорозчинні
Захворювання нирок	Рідко	Жиророзчинні

Умовні скорочення:

ВСА – внутрішня симпатоміметична активність, ЛПВГ – ліпопротеїди високої густини



метаболічні ефекти, зумовлені блокадою  $\beta_2$ -адренорецепторів. Одноразовий прийом бісопрололу дозою 2,5-10 мг на добу у монотерапії чи комбінації з іншими ліками доцільно рекомендувати при ІХС і артеріальній гіпертонії, а також при будь-яких інших показках до застосування  $\beta$ -АБ.

### Нові тенденції застосування $\beta$ -АБ

Прогрес у лікуванні  $\beta$ -АБ протягом останніх 35-ти років зумовлений передусім розробкою препаратів з новими фармакологічними властивостями: а) тривалий час напіввиведення, що дало змогу зменшити кратність дозування; б) селективна блокада  $\beta_1$ -адренорецепторів, що зменшила імовірність бронхоспазму і периферичної вазоконстрикції; в) збалансований печінковий і нирковий кліренс і послаблене проходження через гематоенцефалічний бар'єр – усі ці властивості притаманні новому високоселективному  $\beta_1$ -АБ бісопрололу; г) сприяння вазодилатації через внутрішню симпатоміметичну активність або одночасне блокування  $\alpha$ -адренорецепторів.

За останні десятиліття значно поглибилось розуміння фармакодинамічних ефектів, фармакокінетичних особливостей і метаболических впливів  $\beta$ -АБ. Різноманітний досвід застосування  $\beta$ -АБ при різних кардіологічних захворюваннях дозволяє вважати ці препарати універсальними кардіопротекторними засобами, ефективність яких встановлена при артеріальній гіпертонії, ІХС і порушеннях серцевого ритму. Наприкінці 90-х років найбільшу увагу дослідників привертає можливість застосування  $\beta$ -АБ як засобів поліпшення прогнозу при ХСН.

### Обґрунтування $\beta$ -адреноблокади при серцевій недостатності

На початку застосування  $\beta$ -АБ у клінічній практиці некомпенсовану ХСН вважали безперечним протипоказом для призначення цих препаратів. Таке негативне ставлення до  $\beta$ -АБ ґрунтувалося на їх негативних хроно- та інотропних ефектах і погіршенні клінічного перебігу у певних хворих з ХСН після призначення  $\beta$ -АБ. Але низка спостережень, зроблених ще в середині 70-х років, дала змогу висловити припущення, що  $\beta$ -блокада при ХСН може бути корисною. Було встановлено, що хронічна активація симпатичної нервової системи погіршує функцію серця і виживання хворих з ХСН. З іншого боку,  $\beta$ -АБ зменшили летальність хворих, які перенесли інфаркт міокарда, особливо за наявності дисфункції лівого шлуночка. Подальші клінічні багатоцентрові дослідження засвідчили зменшення симптоматики, зростання фізичної працездатності, функції лівого шлуночка, нормалізацію нейроендокринної активності і поліпшення виживання хворих з ХСН після застосування  $\beta$ -АБ (зокрема, бісопрололу у дослідженні CIBIS) у ретельно дібраних, титрованих дозах.

Доцільність застосування  $\beta$ -АБ при ХСН обґрунтована пошкоджуючою дією на міокард хронічної симпатичної активації з постійним підвищенням рівня норадреналіну в плазмі:

◆ Норадреналін в умовах *in vitro* викликає дисфункцію і некроз міоцитів серця. Медіатори цього ефекту –  $\beta$ -адренорецептори, активація яких спричинює цАМФ-залежне кальцієве перенавантаження і некроз кардіоміоцитів.

◆ Позитивна хроно- та інотропна дія катехоламінів і підвищення артеріального тиску збільшують потребу міокарда в кисні, сприяють гіпертрофії кардіоміоцитів без відповідного розвитку коронарного судинного русла, що призводить до ішемії міокарда.

◆ Хронічна симпатична активація провокує аритмії серця. Найважливіші фактори аритмогенезу – ішемія та гіпокаліємія, які посилюють автоматизм кардіоміоцитів.

◆ Наслідком симпатичної активації є збільшення вмісту в крові реніну і ангіотензину II, токсичного для кардіоміоцитів.

$\beta 1$ - і  $\beta 2$ -адренорецептори на мембрані кардіоміоцитів здійснюють регуляцію активності аденилатциклази через регуляторні G-білки, змінюючи внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ. У здоровому міокарді близько 80% усіх  $\beta$ -адренорецепторів належать до підтипу  $\beta 1$ . При ХСН постійна симпатична активація спричинює зменшення кількості  $\beta 1$ -адренорецепторів, частково – внаслідок пригнічення їх синтезу, тоді як кількість  $\beta 2$ -адренорецепторів не змінюється, і їх частка зростає до 40%. Роз'єднання  $\beta$ -адренорецепторів з аденилатциклазою, зростання інтенсивності їх фосфорилювання і збільшення кількості інгібіторних G-білків характерні для декомпенсованого міокарда. Ці зміни порушують іотропну відповідь серця на стимуляцію  $\beta$ -адренорецепторів. На цьому фоні ефекти, медіаторами яких є  $\alpha$ -адренорецептори, залишаються малозначимими.

### Потенційні можливості $\beta$ -адреноблокади при ХСН

Блокада  $\beta$ -адренорецепторів може чинити позитивні ефекти при ХСН такими шляхами.

#### 1. Вплив на міокард:

◆  $\beta$ -АБ можуть сприяти збереженню функції і структури міокарда шляхом запобігання збільшенню концентрації цАМФ у клітині та кальцієвому перенавантаженню. Ці ефекти не залежать від впливу  $\beta$ -АБ на гемодинаміку. Відновлення структури міокарда відбувається повільніше, ніж гемодинамічні зміни, і тому нерідко для клінічного поліпшення при застосуванні  $\beta$ -АБ потрібні тижні або навіть місяці.

◆  $\beta$ -АБ зменшують вираженість ішемії. Наслідками послаблення скорочення серця і зниження частоти ритму є обмеження кисневих потреб міокарда і поліпшення коронарного кровоплину за рахунок подовження діастоли. Кардіопротекторна дія деяких  $\beta$ -АБ зумовлена також механізмами, не пов'язаними з блокадою  $\beta$ -адренорецепторів. Наприклад, карведилол має антиоксидантну дію, яка може бути корисною в умовах ішемії та реперфузії міокарда. Водночас цей препарат блокує  $\alpha$ -1-адренорецептори, що сприяє корекції коронарного вазоспазму.

◆  $\beta$ -АБ здатні зменшувати об'єми лівого шлуночка і поліпшувати функцію серцевого м'яза.

◆  $\beta$ -АБ зменшують ризик виникнення життєво небезпечних аритмій і підвищують поріг фібриляції шлуночків.

**2. Нейроендокринні ефекти.** Зростання симпатичної активності може пошкоджувати серце і погіршувати функцію міокарда багатьма механізмами, а не лише через безпосередню токсичну дію катехоламінів. Активація ниркових  $\beta$ -адренорецепторів стимулює утворення реніну з подальшим зростанням рівня ангіотензину II і вазоконстрикцією. При дисфункції міокарда і зменшенні серцевого викиду артеріальний тиск може не підвищитися. Констрикція ниркових судин на фоні збереженого перфузійного тиску призводить до зростання активності ренін-ангіотензинової системи. Підвищення рівня ангіотензину II, вивільнення альдостерону і вазоконстрикція ниркових судин сприяють затримці натрію і води, вже посиленій внаслідок симпатичної активації. Водночас ангіотензин II безпосередньо викликає некроз кардіоміоцитів. Тому корекція нейрогуморальної активації, в тому числі за допомогою  $\beta$ -АБ, поліпшує перебіг і перспективи хворих з ХСН.

**3. Поліпшення стану гемодинаміки.** Вплив  $\beta$ -АБ при ХСН залежить від тривалості та способу призначення цих препаратів. У гострому тесті  $\beta$ -АБ можуть негативно вплинути на скоротливість серцевого м'яза. Натомість ретельне титрування і поступове збільшення дози  $\beta$ -АБ у багатьох хворих з ХСН не лише не погіршує скоротливу функцію міокарда, а й супроводжується зростанням ударного об'єму, фракції викиду і зменшенням легеневої гіпертензії. Причому сприятливі зміни зазначених показників спостерігаються і в спокої, і при фізичному навантаженні. Важливо, що за рахунок корекції тахікардії  $\beta$ -АБ полегшують розслаблення і збільшують тривалість діастолічного наповнення міокарда. Можливо, саме подальше вивчення впливу  $\beta$ -АБ на діастолічну функцію серця дозволить пояснити парадоксальне, на перший погляд, посилення скоротливості міокарда.

### Практичні аспекти застосування $\beta$ -АБ при ХСН

Результати проведених дотепер багатоцентрових досліджень свідчать про доцільність застосування  $\beta$ -АБ при ХСН як доповнення до базисного лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту і діуретиками. Додатковий аргумент на користь застосування  $\beta$ -АБ – виражена резистентна тахікардія, передусім у хворих із збереженим синусовим ритмом. Дуже бажано вперше призначати  $\beta$ -АБ в умовах стаціонару або коли є можливість ретельного динамічного спостереження за станом хворого. Необхідно враховувати протипокази до  $\beta$ -АБ. Особливо обережним потрібно бути при лікуванні літніх хворих і при важкій ХСН. Якщо  $\beta$ -АБ посилюють прояви ХСН або викликають гіпотензію, іноді треба їх відмінити, хоча передусім варто подумати про зменшення їх дози або корекцію дозувань інших препаратів.

$\beta$ -АБ треба призначати в малих дозах, з поступовим титруванням протягом кількох тижнів до досягнення необхідної дози (спосіб титрування  $\beta$ -АБ у дослідженнях MDC і CIBIS, прийнятний для клінічного застосування, наведено у "МС", листопад 1997, том III, число 5, С. 229). Під час титрування дози треба ретельно оцінювати симптоми та ознаки ХСН; дозу зменшують у випадку появи негативних ефектів. Чим більш виражена дисфункція міокарда, тим повільніше здійснюють титрування  $\beta$ -АБ. Пацієнта обстежують перед будь-якими змінами дози, з періодичністю 1-2 тижні. Цікаво, що при добрій переносимості  $\beta$ -АБ, зменшенні тахікардії і позитивних гемодинамічних змінах нерідко вдається зменшити дози інших препаратів, застосованих для лікування ХСН, передусім діуретиків.

Теоретичні міркування та клінічний досвід свідчать про те, що селективні  $\beta_1$ -АБ (бісопролол, метопролол) і  $\beta$ -АБ з вазодилатуючою активністю (карведилол, буциндолол) показані для клінічного застосування у хворих з ХСН, здатні поліпшувати перебіг і прогност виживання при ХСН.

### P.S. Віденська післямова

За оцінками багатьох дослідників, об'єм інформації у сучасній кардіології подвоюється кожні п'ять років. Але інколи публікації у медичних виданнях уже при народженні виявляються застарілими, оскільки під час їх підготовки до друку "evidence-based medicine" (медицина, базована на доказах) поповнюється новими даними. Автори надіслали цю статтю перед від'їздом на Європейський конгрес кардіологів у Відні, де 23 серпня на засіданні "Hot Line" ("Гаряча лінія") дізналися про сенсаційне передчасне припинення дослідження CIBIS-II.

У багатоцентрове європейське дослідження CIBIS-II було залучено 2647 пацієнтів. Цікаво, що третина об'єму дослідження була виконана в Росії; єдиним центром-

учасником в Україні став НДІ терапії у Харкові. Хворих включали у період з вересня 1995 року до травня 1997 року. Середній період спостереження становив 1,4 року.

У березні 1998 року дослідження було припинене з етичних міркувань, зважаючи на значні переваги групи лікованих біспрололом порівняно з плацебо (тобто порівняно з тими, які отримували лише базисну терапію інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту і діуретиками). Смертність від усіх причин зменшилася на 32% ( $p = 0,00005$ ), причому прогноз поліпшився незалежно від етіології ХСН та функціонального класу. Кількість раптових смертей зменшилася на 45% ( $p = 0,001$ ), загальна кількість госпіталізацій – на 15%, у тому числі зумовлених наростанням ХСН – на 30%. Біспролол добре переносився хворими, і кількість випадків передчасного припинення лікування була однаковою у клінічних групах – по 15%.

Отже, CIBIS-II стало першим масштабним клінічним дослідженням, у якому переконливо доведено сприятливий вплив  $\beta$ -АБ на виживання хворих з ХСН. Але у Відні повідомили про продовження ще кількох контрольованих досліджень ефективності  $\beta$ -АБ при ХСН (табл. 5).

Таблиця 5.  
Нові дослідження  $\beta$ -АБ при ХСН

Дослідження	Порівнювані препарати	Кінцеві точки
MERIT-HF	метопролол проти плацебо	загальна смертність
BEST	буциндолол проти плацебо	загальна смертність
COPERNICUS	карведилол проти плацебо	загальна смертність
CARMEN	карведилол проти еналаприлу та їх поєднання	кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка
COMET	карведилол проти метопрололу	загальна смертність
CAPRICORN	карведилол проти плацебо	загальна смертність у постінфарктних хворих високого ризику, з/без ХСН

Результати CIBIS-II вперше свідчать, що всі пацієнти з клінічно вираженою ХСН і низькою фракцією викиду, які добре переносять  $\beta$ -АБ, повинні отримувати ці препарати як доповнення до базисного лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту і діуретиками. Розпочаті нові дослідження дадуть можливість з'ясувати відмінності між  $\beta$ -АБ, зумовлені їх фармакологічними особливостями, зокрема значення кардіоселективності та супутньої вазодилатуючої дії цих препаратів. Але підсумки CIBIS-II вже нині переконують, що однією з визначальних рис для реалізації клінічних переваг  $\beta$ -АБ є саме блокада  $\beta_1$ -адренорецепторів.