

Возрастные аспекты дозирования β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии на примере применения бисопролола

М.П.Савенков^{✉1}, С.Н.Иванов², Л.Н.Штандель², А.М.Савенкова¹, З.В.Постникова²

¹ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ Госпиталь для ветеранов войн №2 Департамента здравоохранения г. Москвы. 127006, Россия, Москва, Оружейный пер., д. 43

В связи с наличием широкого диапазона дозирования β -адреноблокаторов (β -АБ) при лечении сердечно-сосудистых заболеваний был проведен анализ распределения в реальной клинической практике стартовых и скорректированных в течение 2 нед амбулаторного или стационарного лечения доз β -АБ бисопролола у 48 больных пожилого ($56 \pm 7,9$ года) и 65 пациентов старческого ($87 \pm 6,4$ года) возраста с артериальной гипертензией на фоне хронических сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний вне их обострений. Бисопролол назначался в качестве второго-третьего дополнительного к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента, блокатору рецепторов ангиотензина II, блокатору кальциевых каналов или диуретику препарата для достижения целевого снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений. Выявлено, что более чем у 1/2 больных пожилого возраста и более чем у 80% пациентов старческого возраста эффективная и переносимая доза бисопролола составила 2,5–1,25 мг. Определены клинические ситуации, при которых целесообразно назначение малых доз бисопролола у пожилых больных, даны рекомендации по методам контроля за проводимой терапией с акцентом на контроль за диуретическим профилем для предупреждения возможных уродинамических нарушений. Сделан вывод о необходимости обеспечения клинической практики малой лекарственной формой бисопролола 2,5 мг.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, коморбидность, бисопролол, дозирование, клинические критерии, контроль лечения.

✉ mpsavenkov@mail.ru

Для цитирования: Савенков М.П., Иванов С.Н., Штандель Л.Н. и др. Возрастные аспекты дозирования β -адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии на примере применения бисопролола. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 21–24.

Age aspects of β -adrenergic blocking agents dosing in arterial hypertension treatment using Bisoprolol application as an example

M.P.Savenkov^{✉1}, S.N.Ivanov², L.N.Shtandel², A.M.Savenkova¹, Z.V.Postnikova²

¹N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²Hospital for Veterans of Wars №2 of the Department of Health of Moscow. 127006, Russian Federation, Moscow, Oruzheyni per., d. 43

We analyzed the correlation between the starting dose and the corrected one within 2 weeks of outpatient or inpatient treatment of Bisoprolol (β -AB) in 48 elderly (mean age 56 ± 7.9 years old) and 65 senile (mean age 87 ± 6.4 years old) patients with arterial hypertension associated with chronic cardiovascular and bronchopulmonary diseases in remission in clinical practice due to the presence of the wide range of β -adrenergic blocking agents (β -AB) dosing in the treatment of cardiovascular diseases. Bisoprolol was prescribed as the second or third additional agent in combination with angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker, calcium channel blocker and diuretic to low to target blood pressure and to slow the heart rate. We revealed that effective and tolerated dose of Bisoprolol was 1.25–2.5 mg in more than 1/2 of elderly patients and more than 80% of senile patients. We identified the clinical situations where low doses of Bisoprolol should be prescribed in elderly patients, and the recommendations on managing the therapy with the focus on monitoring diuretic profile to prevent possible urodynamic disorders. We made the conclusion showing the need of lowest dosage of Bisoprolol (2.5 mg) application in clinical practice.

Key words: arterial hypertension, advanced age, comorbidity, Bisoprolol, dosing, clinical criteria, treatment monitoring.

✉ mpsavenkov@mail.ru

For citation: Savenkov M.P., Ivanov S.N., Shtandel L.N. et al. Age aspects of β -adrenergic blocking agents dosing in arterial hypertension treatment using Bisoprolol application as an example. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 21–24.

С момента первого клинического применения β -адреноблокатора (β -АБ) пропранолола прошло чуть более 50 лет. За прошедшее время были детально изучены симпатоадреналовые механизмы сердечно-сосудистых заболеваний, получены данные о тканевой, органной и сосудистой специфичности рецепторного (β_1 , β_2 , α и др.) аппарата, а также разработан и внедрен в клиническую практику целый перечень β -адренергических препаратов с разной длительностью действия, кардиоселективностью (метопролол, атенолол, бетаксолол и бисопролол и др.) и вазодилаторной активностью (карведилол, небиволол).

Проведенные клинические и экспериментальные исследования, описанные в целом ряде аналитических обзоров [1–4], показали, что лечебное воздействие β -АБ проявляется в виде:

- **снижения повышенного артериального давления** – АД (антигипертензивный эффект) за счет уменьшения сердечного выброса, активности ренин-ангиотензиновой системы и центральных адренергических влияний;
- **антиишемического действия** за счет гемодинамической разгрузки сердца (снижение частоты сердечных сокращений – ЧСС, АД и силы сокращения миокарда), а также

улучшения коронарной перфузии за счет удлинения диастолы;

- **пульсурежающего и антиаритмического эффекта** за счет уменьшения синусового автоматизма, проведения по атриовентрикулярному узлу и эктопической активности в результате удлинения процессов деполяризации и рефрактерных периодов. В качестве дополнительных механизмов терапевтического воздействия β -АБ рассматриваются антиагрегантный и антисклеротический (мембраностабилизирующий, антипролиферативный и антиоксидантный) эффекты, уменьшение кардиотоксических эффектов катехоламинов и улучшение барорефлекторной функции. Выявленные различия по растворимости β -АБ в биологических средах позволили более эффективно применять препараты с учетом коморбидных состояний. Так, липофильные (жирорастворимые) препараты обладают высокой биодоступностью, метаболизируются в печени, хорошо проникают через биологические мембраны, в том числе – гематоэнцефалический барьер. Гидрофильные (водорастворимые) препараты выделяются в основном почками и не способны проходить через гематоэнцефалический барьер.

Важную роль в эволюции рекомендаций по клиническому применению β -АБ сыграла доказательная медицина. С помощью многоцентровых исследований была подтверждена необходимость применения β -АБ для предотвращения инфаркта миокарда (ИМ), внезапной смерти, уменьшения частоты эпизодов ишемии, снижения смертности у больных стабильной стенокардией, артериальной гипертензией (АГ), перенесших ИМ, при хронической сердечной недостаточности и наличии мерцательной аритмии [4].

В большинстве исследований применение β -АБ начиналось с минимальных дозировок с последующим их увеличением до максимально переносимых величин, которые, как правило, превышали стартовые в 3–4 раза. Эти дозировки рекомендовались для клинического применения, однако на практике они нередко не достигались в связи с определенным консерватизмом врачей, в том числе связанным с опасением побочных эффектов. Развитие последних являлось причиной снижения приверженности больных лечению. Наиболее полно нежелательные эффекты β -АБ приведены в экспертном согласительном документе по блокаторам β -адренергических рецепторов. В этом документе справедливо отмечено, что β -АБ применяются только в тех случаях, когда эффект от терапии перекрывает его риск [2].

К одним из наиболее распространенных β -АБ, успешно применяющихся на практике, относится препарат бисопролол. По данным российского фармако-эпидемиологического исследования ПИФАГОР IV (2013–2014 гг.), почти в каждом пятом случае (18,9%) лечения пациентов с АГ назначался β -АБ, причем каждым третьим (30,2%) в этой группе был препарат бисопролол [5].

К фармакологическим преимуществам бисопролола относятся высокая кардиоселективность, амфифильные свойства, позволяющие препарату растворяться как в липидах, так и в воде, высокая 90% биодоступность, отсутствие зависимости от приема пищи, достаточно быстрое (пик концентрации в крови через 3 ч после перорального приема) и вместе с тем длительное, до 24 ч, действие, а также двойной путь печеночно-почечной метаболизации и выведения. Дозозависимая линейная фармакокинетика бисопролола обеспечивает постоянное и предсказуемое терапевтическое действие препарата при однократном суточном приеме без необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек и ограничения применения при широком спектре коморбидных состояний при условии адекватного дозирования препарата [6–8].

Проведенные многоцентровые исследования подтвердили антигипертензивные свойства бисопролола, а также показали, что при его применении снижаются частота и длительность приступов стенокардии, предотвращается развитие и уменьшается смертность от ИМ, достигается антиаритмическое воздействие и уменьшается риск внезапной смерти, улучшаются контроль симптомов и прогноз хронической сердечной недостаточности [9, 10]. Избирательное воздействие бисопролола на β_1 -адренорецепторы значительно снижает риск развития побочных эффектов, связанных в первую очередь с блокадой β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры сосудов и бронхов. Эти эффекты имеют дозозависимый характер, в связи с чем в целях достижения максимально безопасного терапевтического эффекта рекомендуется применять бисопролол в начальной минимальной дозировке, постепенно повышая ее под контролем ЧСС и АД с интервалами не менее чем 2 нед.

Лечение больных АГ рекомендуется начинать с дозы бисопролола 5 мг, а у пациентов пожилого возраста и при хронической сердечной недостаточности – 1,25–2,5 мг, и лишь при подтверждении удовлетворительной переносимости терапии доза бисопролола может быть постепенно

Таблица 1. Распределение исходных и скорректированных дозировок бисопролола у больных АГ пожилого возраста (n=48)

Дозы, мг	Частота назначения			
	Исходная доза		Скорректированная доза	
	абс.	%	абс.	%
2,5	15	31,2	25	52,1
5	33	68,8	18	37,5
7,5	–	–	3	6,2
10	–	–	2	4,2

Таблица 2. Распределение исходных и скорректированных дозировок бисопролола у больных АГ старческого возраста (n=65)

Дозы, мг	Частота назначения			
	Исходная доза		Скорректированная доза	
	абс.	%	абс.	%
1,25	–	0	15	23,1
2,5	44	67,7	38	58,4
5	21	32,3	10	15,4
7,5	–	–	2	3,1
10	–	–	–	–

увеличена до 10 мг. Таким образом, в клинической практике распределение терапевтических дозировок находится в 8-кратном терапевтическом диапазоне от 1,25 до 10 мг. В последние годы β -АБ сохранили ведущие позиции при лечении АГ, однако энтузиазм их применения в связи с возможными нежелательными эффектами значительно уменьшился. При терапии АГ бисопролол, как правило, применяется в комбинации с тиазидовым диуретиком или в виде дополнительного средства к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА), или блокатору кальциевых каналов (БКК) [3, 5]. Все более активное использование комбинированной фармакотерапии АГ, увеличивающийся возраст больных и расширение коморбидности определили наметившуюся тенденцию к уменьшению терапевтических дозировок бисопролола. В этой связи практический интерес представляет распределение в реальной клинической практике эффективных и безопасных дозировок бисопролола, особенно в проблемных возрастных группах пациентов.

С этой целью нами были проанализированы результаты лечения бисопрололом двух групп больных АГ разных возрастов. В первую группу вошли 48 пациентов с АГ (36 женщин и 12 мужчин) пожилого возраста ($56 \pm 7,9$ года) с умеренным и высоким сердечно-сосудистым риском. Из исследования были исключены больные с острой коронарной патологией, тяжелой сердечной, печеночной и почечной недостаточностью, декомпенсированным сахарным диабетом. Бисопролол назначался в качестве второго-третьего дополнительного к ИАПФ, БРА, БКК или диуретику препарата для достижения целевого снижения АД ($\leq 140/90$ мм рт. ст.) и ЧСС (≥ 60 уд/мин), а также профилактики вегетативных нарушений и сердечной недостаточности. Аналогичным образом и с аналогичной целью бисопролол был применен во 2-й группе, в которую вошли 65 пациентов, также преимущественно женщины ($n=55$), старческого возраста ($87 \pm 6,4$ года). Больные 1-й группы лечились амбулаторно, 2-й – стационарно. Стартовые дозы бисопролола колебались от 2,5 до 5 мг и назначались с учетом исходных гемодинамических параметров (АД и ЧСС) и базисной антигипертензивной терапии. Коррекция дозировок с учетом изменения ЧСС, АД и развития побочных эффектов осуществлялась на протяжении первых 2 нед приема бисопролола. Распределение исходных и

скорректированных дозировок бисопролола представлено в табл. 1, 2.

В соответствии с инструкцией по применению стартовые дозы бисопролола составили у пожилых больных 2,5 и 5,0 мг. Лишь у 5 пациентов потребовалось их увеличение до 7,5 мг (3 больных) и 10 мг (2 больных) для эффективного урежения пульса и снижения эктопической активности миокарда. У 1/4 больных исходная доза бисопролола 5 мг была снижена вдвое до 2,5 мг без ущерба для терапевтического эффекта, при этом удалось исключить первично развившиеся нежелательные эффекты в виде брадикардии (3 пациента), артериальной гипотонии и физической слабости (4 больных), уродинамических расстройств (4 пациента). Перераспределение дозировок бисопролола в группе пожилых больных представлено в табл. 1.

В группе пациентов старческого возраста стартовые дозы бисопролола были значительно меньше и в основной массе не превышали 2,5 мг (см. табл. 2). Уменьшение дозировок бисопролола было связано с большим риском развития побочных эффектов лечения на фоне сопутствующей патологии, наличия тенденции к брадикардии, лабильности АД, кашля с бронхообструкцией и других состояний, ограничивающих применение β-АБ. По этим же причинам при подборе терапии возникла необходимость дальнейшего уменьшения терапевтической дозы бисопролола у большинства (81,5%) больных до 1,25–2,5 мг (см. табл. 2). Лидерами среди причин вынужденного снижения терапевтической дозы бисопролола были развитие брадиаритмии (n=28), физическая слабость и головокружение (n=18), увеличение бронхообструкции (n=15), уродинамические нарушения (n=12). На фоне уменьшения дозы бисопролола выраженность перечисленных нежелательных эффектов снижалась без ущерба для основного терапевтического воздействия.

Таким образом, более чем у 1/2 пациентов пожилого возраста и более чем у 80% больных старческого возраста эффективная и переносимая доза бисопролола составила 2,5–1,25 мг. У 1 пациента пожилого возраста и 3 больных старческого возраста коррекция дозы бисопролола не привела к уменьшению выраженности развившихся на стартовой дозе нежелательных эффектов, в связи с чем применение бисопролола было прекращено.

При назначении бисопролола учитывались противопоказания к его использованию в виде: острой и декомпенсированной хронической сердечной недостаточности, атриовентрикулярной блокады 2–3-й степени без электрокардиостимуляции, синдрома слабости синусового узла, выраженной брадикардии (ЧСС<60 уд/мин), артериальной гипотензии (систолическое АД<100 мм рт. ст.), тяжелой бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких, выраженного нарушения периферического артериального кровообращения, наличия феохромоцитомы без приема α-АБ, метаболического ацидоза, гиперчувствительности к компонентам препарата.

Проведенный клинический анализ позволил определить следующие клинические ситуации, при которых лечение больных целесообразно проводить в малых дозах бисопролола 1,25–2,5 мг:

- пожилой и старческий возраст;
- применение антигипертензивной комбинации из 3 препаратов и более;
- наклонность к брадиаритмии;
- профилактика тахикардии;
- наличие кашля с признаками бронхообструкции;
- наклонность к ангиоспастическим, в том числе метеозависимым реакциям;
- распространенный атеросклероз церебральных и периферических артерий;
- уродинамические нарушения (урообструкция, недержание мочи);
- артериальная гипо-/гипертония у женщин.

Учитывая возрастные особенности, многочисленность и повышенный риск сопутствующих заболеваний, комбинированное лечение пациентов пожилого и, особенно, старческого возрастов, в том числе с применением β-АБ, необходимо осуществлять под более тщательным контролем АД, ЧСС, функции внешнего дыхания и диуреза. Первые три показателя являются традиционными для оценки эффективности и безопасности лечения β-АБ. Оценка диуретической реакции, в частности определение суточного ритма потребления жидкости и выделения мочи, практическими врачами явно недооценивается. β-АБ, в частности бисопролол, обладают свойством стимулировать детрузор мочевого пузыря и тем самым могут усиливать уродинамические нарушения в виде усиления урообструкции у мужчин с доброкачественной гиперплазией предстательной железы или недержанием мочи у женщин [11–13]. Особо важное значение эти механизмы приобретают в случаях комбинированного применения β-АБ с диуретиками для терапии АГ и хронической сердечной недостаточности. Уменьшение терапевтической дозировки бисопролола до 1,25–2,5 мг снижает риск развития уродинамических нарушений у пожилых пациентов.

Таким образом, подводя итоги проведенного исследования, можно сделать заключение о том, что в реальной клинической практике отмечается тенденция к расширению назначения малых доз бисопролола 1,25–2,5 мг, это связано с увеличением возраста больных, ростом коморбидности и расширением применения бисопролола в составе комплексной многокомпонентной терапии. Достижающееся при этом эффективное воздействие на целевые гемодинамические показатели сопровождается снижением риска развития побочных эффектов и улучшением приверженности пациентов лечению. Складывающаяся ситуация обосновывает необходимость расширения производства и применения на практике лекарственных форм бисопролола в меньшей дозировке, в частности 2,5 мг. В этой связи следует приветствовать появление на отечественном фармацевтическом рынке препарата бисопролола в дозировке 2,5 мг Бидоп® Кор («Гедеон Рихтер»). У отечественных врачей была возможность оценить на практике высокое качество и экономичность лечения препаратом Бидоп® в дозировках 5 и 10 мг. Внедрение препарата Бидоп® Кор делает более удобным применение бисопролола в малых дозах, что расширит его использование у широкого круга проблемных больных, в том числе пожилого и старческого возрастов.

Литература/References

1. Reiter MJ. Cardiovascular drug class specificity: β-blockers. *Progress in Cardiovasc Dis* 2004; 47 (1): 11–33.
2. Документ о согласии экспертов по блокаторам β-адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 1: 99–124. / Dokument o soglasenii ekspertov po blokatoram β-adrenergicheskikh retseptorov. Rabochaia gruppа Evropeiskogo obshchestva kardiologov po beta-blokatoram. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2005; 1: 99–124. [in Russian]
3. Жернова Ю.В., Чазова И.Е. Роль β-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертонии: что мы знаем сегодня. Системные гипертензии. 2015; 12 (1): 10–8. / Zhernova Yu.V., Chazova I.E. The role of beta-blockers in the treatment of arterial hypertension: what do we know today. *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (1): 10–8. [in Russian]
4. Бубнова М.Г., Поддубская Е.А. Современные позиции β-адреноблокаторов в кардиологической практике с позиции медицины доказательств. КардиоСоматика. 2011; 2 (2): 99–104. / Bubnova M.G., Poddubskaya E.A. Current position of beta-blockers in cardiology practice from the standpoint of medical evidence. *Cardiosomatics*. 2011; 2 (2): 99–104. [in Russian]
5. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV). Системные гипертензии. 2015; 12 (1):

- 19–25. / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. Pharmacoeconomics of arterial hypertension in Russia: the analysis of physicians acceptance (according to the results of PIFAGOR IV). Systemic Hypertension. 2015; 12 (1): 19–25. [in Russian]
6. Leopold G, Kutz K. Bisoprolol: pharmacokinetic profile. Rev Contemp Pharmacother 1997; 8: 35–43.
7. Сидоренко Б.А., Затеишчиков Д.А., Евдокимова М.А. β-Блокаторы в практике кардиолога: место бисопролола. Рус. мед. журн. 2005; 13 (11): 775–9. / Sidorenko B.A., Zateishchikov D.A., Evdokimova M.A. β-Blokatory v praktike kardiologa: mesto bisoprolola. Rus. med. zhurn. 2005; 13 (11): 775–9. [in Russian]
8. Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β-блокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. Рус. мед. журн. 2004; 12 (12): 721–5. / Ostroumova O.D. Vozmozhnosti primeneniia vysokoselektivnykh β-blokatorov u bol'nykh s soputstvuiushchimi zabolevaniiami. Rus. med. zhurn. 2004; 12 (12): 721–5. [in Russian]
9. Куприна А.А., Белоусов Ю.Б., Соколов А.А., Манешина О.А. Клиническая ценность селективного бета-адреноблокатора бисопролола в лечении сердечно-сосудистых заболеваний с позиции медицины, основанной на доказательствах. Фарматека. 2007; 19: 19–22. / Kuprina A.A., Belousov Yu.B., Sokolov A.A., Maneshina O.A. Klinicheskaia tsennost' selektivnogo beta-adrenoblokatora bisoprolola v lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy s pozitsii meditsiny, osnovannoi na dokazatel'stvakh. Farmateka. 2007; 19: 19–22. [in Russian]
10. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю. Бисопролол – высокоселективный бета-адреноблокатор с позиции доказательной медицины. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2010; 6 (1): 103–7. / Lukina Yu.V., Martsevich S.Yu. Bisoprolol – vysokoselektivnyi beta-adrenoblokator s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2010; 6 (1): 103–7. [in Russian]
11. Sein Anand J, Chodorowski Z, Hajduk A. Repeated intensification of lower urinary tract symptoms in the patient with benign prostatic hyperplasia during bisoprolol treatment. Przegl Lek 2005; 62 (6): 522–3.
12. Tsujii T, Azuma H, Yamaguchi T, Oshima H. A possible role of decreased relaxation mediated by beta-adrenoceptors in bladder outlet obstruction by benign prostatic hyperplasia. Br J Pharmacol 1992; 107 (3): 8036.
13. Li G, Li K, Li Z, Wang P. Age-dependent changes in beta-adrenoceptor function in human detrusors and possible mechanisms. Chin Med J (Engl) 2003; 116 (10): 1511–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Савенков Михаил Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Иванов Сергей Николаевич – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ ГВБ №2, доц. каф. клин. функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Штандель Лидия Николаевна – врач-терапевт ГБУЗ ГВБ №2

Савенкова Анна Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. функциональной диагностики ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова

Постникова Зоя Валерьевна – врач-терапевт ГБУЗ ГВБ №2