

Переносність та клініко-фармакодинамічні ефекти бісопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю

О.Й. Жарінов, О.Є. Кітура

*Київська медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика,
Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, м. Полтава*

Ключові слова: *серцева недостатність, бісопролол, переносність, клініко-фармакодинамічні ефекти*

Протягом останніх десятиліть значно поглибилося розуміння фармакодинамічних ефектів, фармакокінетичних особливостей і метаболічних впливів β -адреноблокаторів (β -АБ). З позицій доказової медицини ці препарати вважають універсальними кардіопротекторними засобами, ефективність яких встановлена при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця (ІХС), порушеннях ритму серця і хронічній серцевій недостатності (ХСН). Препарати з групи β -АБ, призначені додатково до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, є обов'язковим компонентом сучасного медикаментозного лікування ХСН, оскільки для них доведена здатність покращувати клінічний перебіг і прогноз виживання хворих [3, 5, 7, 8, 10, 11]. Утім, питання щодо вибору оптимального β -АБ у хворих з ХСН до кінця не вирішене. За даними досліджень SIBIS II, MERIT-HF і COPERNICUS, бісопролол, метопролол CR/XL і карведилол подібною мірою (на 32–35 %) покращували прогноз виживання хворих з ХСН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) [7, 8, 11]. У дослідженні COMET, в якому вперше порівнювали ефекти різних β -АБ, було доведено, що при застосуванні карведилолу загальна смертність була на 17 % нижчою, ніж при застосуванні метопрололу [12]. Втім, навіть ці дані недостатні для остаточного вибору оптимального засобу лікування ХСН з групи β -АБ і потребують обережної інтерпретації, оскільки метопролол застосовувався у дозі, майже удвічі меншій від оптимальної, що зумовило певні відмінності β -блокуючої дії порівнюваних препаратів. З іншого боку, до цього часу не здійснювали прямого порівняння ефектів карведилолу і бісопрололу – першого препарату з групи β -АБ, для якого в окремо взятих клінічних дослідженнях доведено здатність покращувати клінічний перебіг і прогноз виживання хворих з ХСН [7, 8].

Мета нашого дослідження – оцінити переносність та ефективність тривалої терапії бісопрололом у пацієнтів з помірною і тяжкою хронічною серцевою недостатністю залежно від досягнутої під час титрування дози препарату.

Матеріал і методи

У відкрите неконтрольоване дослідження включено 55 пацієнтів з ХСН III–IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA на момент госпіталізації в клініку, віком від 40 до 74 років, у середньому – (58,2 \pm 4,2) року. У всіх пацієнтів була діагностована систолічна дисфункція ЛШ (фракція викиду (ФВ)

ЛШ менше 35 %). У 33 пацієнтів ХСН виникла на фоні ІХС, у 22 – на фоні дилатаційної кардіоміопатії. У 13 (23,6 %) пацієнтів в анамнезі спостерігали артеріальну гіпертензію, 17 (30,4 %) – раніше перенесли гострий інфаркт міокарда. Серед обстежених було 14 (25,4 %) хворих віком до 44 років, 20 (36,4 %) – віком 45–59 років, 21 (38,2 %) – віком 60–74 роки. У 28 хворих був збережений синусовий ритм, у 27 – зареєстрована постійна форма фібриляції передсердь, середня тривалість якої – $(4,6 \pm 2,4)$ року.

У дослідження не включали хворих з некоригованою артеріальною гіпертензією (рівень артеріального тиску (АТ) вище 140/90 мм рт. ст.), клінічними і лабораторними ознаками активного запального процесу, декомпенсованим цукровим діабетом, гострим інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, синдромом слабкості синусового вузла, атріовентрикулярною блокадою II–III ступеня, синусовою брадикардією, симптомною гіпотензією, вадами клапанного апарату серця, бронхоспастичним синдромом, захворюваннями печінки та нирок.

З метою досягнення компенсації кровообігу всім пацієнтам призначали стандартизовану терапію. На момент початку лікування б-АБ всі хворі отримували фуросемід у дозі 20–40 мг на добу 3–5 разів на тиждень (середньодобова доза – $(18,6 \pm 6,2)$ мг), а також еналаприл у дозі 5–20 мг на добу (середня доза – $(14,8 \pm 3,0)$ мг). Крім того, 27 (49 %) пацієнтів отримували спіронолактон у дозі 50–75 мг (середня доза – $(56,5 \pm 15,4)$ мг), а 40 (73 %) – дигоксин у дозі 0,125–0,375 мг. Середня доза дигоксину у пацієнтів з фібриляцією передсердь становила $(0,26 \pm 0,03)$ мг, із синусовим ритмом – $(0,21 \pm 0,02)$ мг. Аміодарон у дозі 200–300 мг на добу (середня доза – $(220,0 \pm 45,5)$ мг) отримували 5 (18,5 %) хворих із супутніми шлуночковими аритміями.

Через 6–8 діб після досягнення стану компенсації (стабільна вага тіла, відсутність потреби у внутрішньовенному введенні сечогінних засобів) усім хворим призначали бісопролол (бісопролол-ратіофарм, “Ratiopharm”, Німеччина). Дозу препарату підбирали індивідуально методом повільного титрування, починаючи з мінімальної дози 1,25 мг 1 раз на добу, збільшуючи кожні 2 тиж на 1,25 мг до досягнення цільової дози 10 мг. Перед кожним етапом титрування оцінювали клінічний стан хворого, вимірювали АТ, частоту скорочень серця (ЧСС). Якщо через 3 міс не вдавалося досягти цільової дози, а також у випадку посилення проявів ХСН у подальшому питання про можливість підвищення або зменшення дози бісопрололу вирішували індивідуально. Адекватною клінічною відповіддю вважали відсутність артеріальної гіпотензії (систоличний АТ нижче 90 мм рт. ст.), брадикардії (ЧСС менше 50 за 1 хв), погіршення функціонального класу ХСН, ортопное та нападів серцевої астми. Якщо на черговому етапі титрування з’являлися ознаки затримки рідини (збільшення маси тіла, посилення задишки та набряків), збільшували дозу сечогінних засобів або вводили їх внутрішньовенно. У випадку виникнення брадикардії (ЧСС менше 50 за 1 хв), гіпотензії (систоличний АТ менше 90 мм рт. ст.) поверталися до попередньої дози препарату. Якщо в подальшому зберігалися гіпотензія та брадикардія,

посилювалися ознаки затримки рідини (набряки, задишка, збільшення маси тіла більше ніж на 3 кг), терапію бісопрололом припиняли.

До лікування, через 3, 6 і 12 міс після початку застосування бісопрололу у пацієнтів визначали дистанцію, яку вони проходили за шість хвилин (ДШХ) по рівній поверхні; оцінювали асоційовану зі станом здоров'я якість життя (АСЗЯЖ) за адаптованим Міннесотським опитувальником “Життя із серцевою недостатністю” [13]; виконували комплексне ехокардіографічне дослідження у В-режимі з визначенням кінцево-систоличного (КСО) та кінцево-діастолічного (КДО) об'ємів ЛШ, ФВ ЛШ; визначали рівень катехоламінів (адреналіну, норадреналіну) у сироватці крові імуноферментним методом з використанням наборів “Elisa KIT” (“IBL”, Німеччина). Результати дослідження оцінювали за допомогою t-тесту для парних і непарних виборок і подавали у вигляді ($M \pm m$).

Результати та їх обговорення

Переносність терапії. Обстежені пацієнти мали виражені прояви ХСН, які зберігалися після стабілізації стану хворих (табл. 1). На момент призначення бісопрололу ФК ХСН за NYHA в середньому становив ($3,0 \pm 0,2$), ФВ ЛШ – ($28,42 \pm 1,60$) %. Рівень норадреналіну у плазмі крові був значно підвищеним і в середньому становив ($341,3 \pm 8,6$) пг/мл, адреналіну – ($135,8 \pm 8,8$) пг/мл. Спостерігали істотне погіршення переносності фізичного навантаження із зменшенням ДШХ до ($210,4 \pm 8,2$) м. Середній показник АСЗЯЖ на момент призначення бісопрололу становив ($83,8 \pm 6,6$) балу. Вказані показники не залежали від етіології ХСН.

Таблиця 1 Динаміка основних клініко-функціональних показників під впливом терапії бісопрололом

Показник	Величина показника (M±m)			
	до лікування	через 3 міс	через 6 міс	через 12 міс
ФК ХСН	3,0±0,2	2,65±0,13	2,45±0,20	2,38±0,20*
АСЗЯЖ балів	83,8±6,6	67,4±4,2*	52,5±3,0*	47,8±4,0*
ДШХ, м	210,4±8,2	306,3±12,4*	333,8±10,2*	355,8±11,6*
ЧСС у спокої за 1 хв	97±8	78,8±7,8	72,7±7,6*	68,5±7,2*
ЧСС наприкінці навантаження за 1 хв	124,2±9,0	109,5±9,6	95,1±10,2*	84,9±9,0**
ФВ, %	28,4±1,6	29,2±2,0	33,0±1,7*	34,4±2,0*
Норадреналін, пг/мл	341,3±8,6	288,2±9,2*	255,4±9,2*	232,7±8,3*
Адреналін, пг/мл	135,8±8,8	105,0±8,8*	103,5±8,4*	97,0±7,9**

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування ($P < 0,05 - 0,01$).

Титрування бісопрололу протягом перших 3 міс сповільнювалося найчастіше через такі побічні події: гіпотензія, брадикардія і збільшення ФК ХСН. Гіпотензію відзначали у 9 (16,3 %) пацієнтів, брадикардію – у 6 (10,9 %), збільшення ФК ХСН – у 6 (10,9 %). Протягом перших 3 міс бісопролол відмінили у 7 (12,7 %) пацієнтів. Найчастіше причинами відміни препарату були: гіпотензія – у 2 (3,6 %) пацієнтів, виражена брадикардія – у 2 (3,6 %), збільшення вираженості ХСН – у 3 (5,4 %) пацієнтів. Протягом цього етапу дослідження померли 2 пацієнти: 1 – від тромбоемболії легеневої артерії, 1 – від прогресування ХСН. Середньодобова доза бісопрололу через 3 міс від початку лікування у 46 пацієнтів становила ($7,5 \pm 2,6$) мг. У 24 (52,2 %) пацієнтів цільова

доза бісопрололу становила 10 мг, у 5 (10,8 %) – 7,5 мг, у 10 (21,7 %) – 5 мг, у 2 (4,3 %) – 3,75 мг, у 4 (8,7 %) – 2,5 мг, у 1 (2,1 %) – 1,25 мг.

Протягом наступних 3 міс побічні події спостерігали у 11 із 46 пацієнтів: гіпотензію – у 5 (10,8 %), брадикардію – у 3 (6,5 %), посилення ХСН – у 3 (6,5 %) пацієнтів. Через гіпотензію з дослідження вибули 2 (4,3 %) пацієнти, через брадикардію – 2 (4,3 %), через збільшення вираженості ХСН – 1 (2,1 %) пацієнт. Протягом періоду від 3 до 6 міс помер 1 пацієнт – від повторного інфаркту міокарда. Середньодобова доза бісопрололу через 6 міс у 40 пацієнтів становила $(8,3 \pm 1,9)$ мг. У 27 (67,5 %) пацієнтів цільова доза бісопрололу становила 10 мг, у 4 (10 %) – 7,5 мг, у 4 (10 %) – 5 мг, у 2 (5 %) – 3,75 мг, у 3 (7,5 %) – 2,5 мг.

Протягом періоду від 6 до 12 міс після початку терапії побічні події спостерігали у 5 із 40 пацієнтів: гіпотензію – у 2 (5 %) пацієнтів, брадикардію – у 2 (5 %), посилення ХСН – в 1 (2,5 %) пацієнта. З дослідження вибули ще 2 (5 %) пацієнти через гіпотензію і посилення ХСН, померли 2 пацієнти від прогресування ХСН. Середньодобова доза бісопрололу наприкінці дослідження становила $(8,7 \pm 1,7)$ мг. Із 36 пацієнтів 23 (63,8 %) отримували бісопролол у дозі 10 мг, 7 (19,4 %) пацієнтів – 7,5 мг, 6 (16,6 %) – 5 мг.

Отже, переносність терапії бісопрололом залежить від тривалості періоду титрування. У багатьох пацієнтів з тяжкою ХСН виникає потреба у збільшенні тривалості періоду титрування до 6 міс, що полегшує досягнення цільової дози препарату і дозволяє зменшити частоту виникнення побічних ефектів. Натомість, у дослідженні CIBIS II, в яке переважно включали пацієнтів із ХСН II–III ФК за NYHA, переносність препарату попередньо не оцінювали, період титрування бісопрололу становив 12 тиж [7].

Залежно від досягнутої через 3 міс лікування дози бісопрололу всіх пацієнтів ретроспективно поділили на дві категорії: А – пацієнти ($n=29$), в яких доза становила 7,5–10 мг, Б – хворі ($n=17$), у яких середня доза на добу була менше 7,5 мг. У пацієнтів категорії А добова доза бісопрололу становила в середньому $(9,56 \pm 0,70)$ мг, у пацієнтів категорії Б – $(4,04 \pm 1,12)$ мг. На початок спостереження достовірної різниці у ФК ХСН між пацієнтами вказаних категорій не було, але у пацієнтів категорії А були достовірно вищими рівні систолічного і діастолічного АТ (табл. 2). У пацієнтів категорії Б відзначено більш високий рівень норадреналіну ($P < 0,05$). Очевидно, це свідчить про більш виражену активацію симпатoadреналової системи, яка, з одного боку, сприяє посиленню порушень гемодинаміки, з іншого – дозволяє передбачити труднощі щодо досягнення цільової дози бісопрололу.

Таблиця 2 Динаміка клініко-функціональних показників залежно від досягнутої дози бісопрололу

Показник	Категорія	Величина показника (М±m)						
		до лікування	через 3 міс	через 6 міс	через 12 міс	Δ _{3 міс} , %	Δ _{6 міс} , %	Δ _{12 міс} , %
ФК ХСН	А	3,00±0,16	2,60±0,18	2,30±0,14*	2,20±0,15*	-13,3±1,6	-23,3±2,3	-26,6±3,1
	Б	3,10±0,14	2,70±0,19	2,60±0,16*	2,54±0,18*	-12,9±1,4	-16,1±2,0	-18,0±2,4
Доза фуросеміду, мг на тиждень	А	126,0±12,6	85,4±11,7*	79,6±12,4*	65,0±13,6*	-32,2±3,0	-36,8±3,2	-48,4±3,4
	Б	131,8±13,0	104,2±13,2	91,5±9,0*	75,2±12,9*	-20,9±2,0	-30,5±2,6*	-42,9±3,2
ЧСС у спокої, за 1 хв	А	100,0±8,0	74,2±5,6*	70,2±6,2*	64,8±6,0*	-25,8±2,1	-29,8±2,7	-35,2±3,0
	Б	94,0±6,8	83,4±3,0	75,2±5,1*	72,2±6,4*	-11,2±1,6	-20,0±2,5	-23,1±2,3
Систолічний АТ, мм рт. ст.	А	134,8±3,2	124,0±2,6	122,6±3,0*	124,0±2,6	-8,0±1,6	-9,0±2,0	-8,0±1,5
	Б	122,4±2,6°	114,6±3,2°	114,2±2,4°	115,2±2,8°	-6,3±1,8	-6,6±1,8	-5,8±1,3
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	А	86,4±2,6	78,0±2,8*	73,4±2,6*	76,8±2,7*	-9,7±1,6	-15,0±2,0	-11,1±1,6
	Б	77,6±3,2°	73,6±2,5	71,6±2,3	75,4±2,5	-5,1±1,2	-7,7±1,4	-2,8±0,9
ФВ, %	А	29,0±1,6	29,8±1,7	34,2±2,0*	35,7±1,8*	2,7±1,6	17,9±2,1	23,1±3,0
	Б	27,8±1,4	28,6±1,3	31,8±1,6	33,2±1,7*	2,8±1,4	14,3±2,0	19,4±2,6
Норадреналін, пг/мл	А	325,8±10,0	272,8±9,2*	239,0±8,6*	215,2±7,8*	-16,2±2,0	-26,6±2,5	-33,9±3,1
	Б	356,9±11,0°	303,6±9,8*	271,8±9,0**	250,2±8,0**	-14,9±1,8	-23,8±2,3	-29,8±2,6
Адреналін, пг/мл	А	130,6±8,0	99,3±7,6*	97,9±8,0*	91,6±7,4*	-23,9±1,8	-25,0±2,0	-29,8±2,5
	Б	141,0±7,2	110,6±7,4*	109,1±7,0*	102,5±7,2*	-21,5±2,0	-22,6±2,1	-27,3±2,4

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: * – до лікування; ° – у пацієнтів категорії А (P<0,05–0,01).

Досягнення цільової або наближеної до цільової дози бісопрололу асоціювалося з більш вираженою позитивною динамікою показників клініко-функціонального стану пацієнтів. Так, ФК ХСН у пацієнтів категорії А через 6 міс зменшився на (23,3±2,3) % (P<0,01), категорії Б – на (16,1±2,0) % (P<0,05). ЧСС у спокої через 3 міс у пацієнтів категорії А зменшилася на (25,8±2,1) % (P<0,05), категорії Б – на (11,2±1,6) % (P>0,05), через 6 міс – відповідно на (29,8±2,7) % (P<0,01) і (20,0±2,5) % (P<0,05). Покращання систолічної функції ЛШ було більш виражене у пацієнтів категорії А: ФВ через 6 міс збільшилася на (17,9±2,1) % (P<0,05), у пацієнтів категорії Б – на (14,3±2,0) % (P>0,05), а через 12 міс – відповідно на (23,1±3,0) % (P<0,01) і (19,4±2,6) % (P<0,05).

Таким чином, імовірними предикторами досягнення цільової дози бісопрололу є початковий рівень систолічного і діастолічного АТ, а також початковий рівень норадреналіну. Ефективність бісопрололу залежала від досягнутої протягом періоду титрування дози препарату. У пацієнтів категорії А: спостерігали виражене зменшення ЧСС, зниження рівнів систолічного і діастолічного АТ, а також більш виражений приріст ФВ, порівняно з пацієнтами категорії Б.

Клініко-фармакодинамічні ефекти бісопрололу. Призначення бісопрололу, додатково до базисних препаратів, вже через 3 міс терапії забезпечувало покращання стану хворих: зменшувався ФК ХСН. Така динаміка зберігалася при продовженні терапії до 6 і 12 міс (див. табл. 1). Стабілізація показників гемодинаміки дозволила зменшити середньотижневу дозу фуросеміду через 3 міс на (26,4±2,6) % (P>0,05), через 6 міс – на (33,6±3,2) % (P<0,05).

Застосування бісопрололу дозволило покращити показник АСЗЯЖ вже через 3 міс після початку лікування, з подальшим покращанням його при продовженні терапії упродовж 6 і 12 міс, що відображалось у зменшенні АСЗЯЖ через 3 міс на (19,5±2,1) % (P<0,05), через 6 міс – на (37,3±2,6) % (P<0,001), через 12 міс – на (42,9±2,8) % порівняно з такою до лікування (P<0,001). Про сприятливу динаміку переносності фізичного навантаження свідчило поступове зростання

показника ДШХ. Через 3 міс терапії ДШХ збільшувалася в середньому на $(45,5 \pm 2,8) \%$ ($P < 0,001$), через 6 міс – на $(58,6 \pm 3,4) \%$ ($P < 0,001$), через 12 міс – на $(69,1 \pm 4,0) \%$ ($P < 0,001$).

Відомий механізм забезпечення кардіопротекторної дії β -АБ і критерій ефективності цих препаратів у хворих з ХСН – зменшення тахікардії. На фоні застосування бісопрололу через 3 міс спостерігали тенденцію до сповільнення ЧСС у спокої на $(18,7\% \pm 2,0) \%$ ($P > 0,05$). Через 6 міс лікування ЧСС достовірно зменшилася на $(25,0 \pm 2,6) \%$ ($P < 0,05$), через 12 міс – на $(29,3 \pm 2,4) \%$ ($P < 0,05$). Таким чином, тривале лікування бісопрололом супроводжувалося поступовим зменшенням ЧСС, з незначною кількістю випадків брадикардії. На фоні застосування бісопрололу показник ЧСС після виконання ДШХ через 3 міс зменшився на $(11,8 \pm 2,1) \%$ ($P > 0,05$), через 6 міс – на $(23,4 \pm 2,4) \%$ ($P < 0,05$), через 12 міс – на $(31,6 \pm 2,0) \%$ ($P < 0,01$). Наголосимо, що сприятливу динаміку ЧСС у спокої і після фізичного навантаження спостерігали незалежно від наявності синусового ритму серця чи постійної форми фібриляції передсердь.

Протягом перших 3 міс спостереження розміри серця та ФВ незначно змінювалися: приріст ФВ ЛШ становив лише $(2,8 \pm 1,8) \%$ ($P > 0,05$). Через 6 міс терапії приріст ФВ досяг рівня статистичної достовірності і становив $(16,1 \pm 2,2) \%$ ($P < 0,05$), через 12 міс – $(21,1 \pm 3,1) \%$ ($P < 0,05$). Через 6 міс після початку застосування бісопрололу КДО ЛШ зменшився на $(9,4 \pm 2,0) \%$ (з $(268,5 \pm 8,2)$ до $(243,3 \pm 8,6)$ мл, $P < 0,05$), КСО – на $(13,6 \pm 2,4) \%$ (з $(217,0 \pm 7,2)$ до $(187,3 \pm 7,8)$ мл, $P < 0,01$). Через 12 міс КДО зменшився на $(12,1 \pm 2,2) \%$ (до $(236,0 \pm 8,6)$ мл, $P < 0,01$), КСО – на $(18,8 \pm 2,7) \%$ (до $(176,0 \pm 7,0)$ мл, $P < 0,001$).

Маркером активації симпатoadреналової системи є підвищення рівня норадреналіну і адреналіну в плазмі крові, причому рівень циркулюючих гормонів лінійно залежить від тяжкості проявів ХСН [8]. В обстежених пацієнтів прогресування ХСН супроводжувалося гіперактивацією симпатoadреналової системи. Рівень норадреналіну в пацієнтів з ХСН III ФК за NYHA становив $(325,3 \pm 8,4)$ пг/мл, IV ФК – $(357,3 \pm 10,0)$ пг/мл ($P < 0,05$). Рівень адреналіну становив відповідно $(123,7 \pm 7,9)$ пг/мл і $(147,9 \pm 8,9)$ пг/мл ($P < 0,05$). Покращання показників внутрішньосерцевої гемодинаміки та функціонального стану хворих із ХСН супроводжувалося зменшенням концентрації катехоламінів у крові. Через 6 міс вміст норадреналіну зменшився на $(25,1 \pm 2,0) \%$ ($P < 0,001$), адреналіну – на $(23,7 \pm 2,0) \%$ ($P < 0,01$), через 12 міс – відповідно на $(31,8 \pm 2,5)$ та $(28,5 \pm 3,2) \%$ ($P < 0,01$). Наприкінці спостереження рівень норадреналіну становив $(232,7 \pm 8,3)$ пг/мл, а адреналіну – $(97,0 \pm 7,9)$ пг/мл.

Сприятливий ефект β -АБ зумовлений зменшенням впливу надмірної симпатичної активності, яка, в свою чергу, є одним із “пускових” механізмів пошкодження міокарда та ремоделювання серця у хворих з ХСН [3]. Зменшення тахікардії та кардіотоксичної дії катехоламінів при тривалому застосуванні β -АБ є важливим фактором покращання скоротливої функції міокарда [2]. В інших дослідженнях при зменшенні концентрації норадреналіну в плазмі крові на фоні терапії бісопрололом через 6 міс також покращувалися показники скоротливої

функції міокарда, зменшувалася ЧСС, а також спостерігали позитивну динаміку функціонального стану хворих з ХСН [1, 2, 4]. В обстежених нами пацієнтів динаміка основних клініко-функціональних показників на фоні застосування бісопрололу не залежала від етіології ХСН.

У більшості закінчених рандомізованих досліджень б-АБ призначали переважно пацієнтам з помірною ХСН (II–III ФК), а частка хворих з ХСН IV ФК була невеликою [8, 10]. Втім, результати нещодавно закінченого дослідження COPENICUS, в яке були включені пацієнти з тяжкою ХСН (ФВ ЛШ менше 25 %), дають підстави для розширення застосування б-АБ у хворих із ХСН IV ФК за NYHA [11]. У нашому дослідженні було чимало хворих з тяжкою ХСН. Бісопролол призначали, починаючи з дози 1,25 мг на добу, дозу підвищували до оптимальної (5–10 мг) повільно, у частини хворих – протягом 6 міс. За такої обережної терапевтичної тактики вдалося зменшити частоту побічних ефектів, притаманних б-АБ, і забезпечити добру переносність препарату. Очевидно, бісопролол можна рекомендувати пацієнтам з тяжкою ХСН. Наголосимо також, що, на відміну від інших б-АБ, рекомендованих при ХСН Європейським товариством кардіологів [9], бісопролол призначається один раз на добу і характеризується вигідними фармако-економічними параметрами, що важливо для забезпечення високої прихильності хворих до лікування.

З огляду на добру переносність бісопрололу постає питання про доцільність його призначення не лише додатково до інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, а й на початку лікування помірної ХСН. Нещодавно з цією метою розпочали багаточентрове дослідження SIBIS III, в якому порівнюють ефективність бісопрололу, еналаприлу та їх поєднання у хворих із м'якою і помірною ХСН. Втім, на цей час рекомендації з лікування ХСН залишаються незмінними, і в пацієнтів з ХСН бісопролол, як і інші б-АБ, переважно використовують на фоні інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту [9].

Таким чином, у хворих з хронічною серцевою недостатністю тривала терапія бісопрололом характеризується доброю переносністю і зручністю титрування. Застосування бісопрололу додатково до інших базисних засобів лікування хронічної серцевої недостатності супроводжується зменшенням тахікардії у спокої і після навантаження, зниженням рівнів систолічного і діастолічного артеріального тиску, покращанням насосної функції ЛШ, зменшенням рівня норадреналіну в крові, збільшенням ДШХ та покращанням АСЗЯЖ. Імовірними предикторами досягнення цільової дози бісопрололу є початковий рівень АТ, а також рівень норадреналіну в крові. З іншого боку, досягнення цільової або наближеної до цільової дози бісопрололу асоціювалося з більш вираженою позитивною динамікою досліджених клініко-функціональних показників.

Література

1. Беленков Ю.Н., Скворцов А.А., Мареев В.Ю. и др. Клинико-гемодинамические и нейрогормональные эффекты длительной терапии б-адреноблокатором бисопрололом у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2003. – № 10. – С. 10-21.

2. Глезер М.Г., Соболев К.Э., Павлова Н.Б. и др. Возрастные различия в эффекте бисопролола при лечении больных с сердечной недостаточностью // Клинич. геронтология. – 2002. – № 2. – С. 24-27.
3. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Время β -адреноблокаторов // Кардиология. – 1998. – № 12. – С. 4-11.
4. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Применение кардиоселективного β -адреноблокатора бисопролола у больных с хронической сердечной недостаточностью // Кардиология. – 2003. – № 2. – С. 57-59.
5. Bristow M.R. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 558-569.
6. Cholley C.A., Harrison D.C., Braunwald E. The augmentation of plasma norepinephrine response to exercise in patients with congestive heart failure // New Engl. J. Med. – 1962. – Vol. 267. – P. 650-654.
7. CIBIS Investigators and committee. A randomized trial of beta-blockade in heart failure // Circulation. – 1994. – Vol. 90. – P. 1765-1773.
8. CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 9-13.
9. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2001. – Vol. 22. – P. 1527-1560.
10. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure. Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. – 1999. – Vol. 353. – P. 2001-2007.
11. Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al. for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2194-2199.
12. Poole-Wilson P., Swedberg K., Cleland J.G.F. et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): a randomized controlled trial // Lancet. – 2003. – Vol. 362. – P. 7-14.
13. Rector T.S., Cohn J.N. Assessment of patient outcome with the Minnesota living with heart failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo controlled trial of pimobendan // Amer. Heart J. – 1992. – Vol. 124. – P. 1017-1025.

Надійшла 01.04.2004 р.

Tolerability, clinical and pharmacodynamic effects of bisoprolol in patients with chronic heart failure

O.J. Zharinov, O.E. Kitura

The purpose of the research was to compare tolerability and efficiency of long-term therapy with bisoprolol in patients with moderate and severe chronic heart failure (CHF), depending on the dosage of medication achieved during titration. The open-label study included 55 patients with CHF III–IV functional classes NYHA at the moment of hospitalization in clinic, age from 40 to 74 years, with left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction < 35 %). After stabilization of clinical condition bisoprolol has been added to standard treatment. Dosage of β -adrenoblocker was selected by means of slow titration, beginning from 1,25 mg 1 times daily, with increment every two weeks by 1,25 mg up to a target dosage of 10 mg. In case in 3 months of therapy it was not possible to reach a target dosage, and also in case of increase of CHF symptoms at continuation of therapy, the possibility of increase or reduction of bisoprolol dosage was considered individually. It was established that tolerability of bisoprolol depended on duration of the period of titration. In many patients with severe CHF it was necessary to increase the duration of the titration

period to 6 months. It facilitated achievement of a target dosage of medication and allowed to decrease occurrence of side effects. Depending on dosage achieved at the end of three months of treatment all patients have been divided into two categories: A – which have reached dosage 7,5–10,0 mg (n=29), B – in which average daily dosage was less than 7,5 mg (n=17). Achievement of target or close to target dosage of bisoprolol was associated with more expressed positive dynamics of parameters of clinical and functional condition of patients, i.e. heart rate, systolic and diastolic blood pressure, and left ventricular ejection fraction. Probable predictors of the achievement of target dosage of bisoprolol are the initial level of blood pressure and blood concentration of noradrenaline.