Resume: The investigation shows the evaluation of life quality and compared effectiveness of therapy of aged patients with chronical cardial insufficiency by using basic therapy and cytoprotectors.
The evaluation of results of the therapy shows that group of patients, using Remicor had significant improvement of investigated parameters in compare with the group that had basic therapy.
The problem of increasing the effectiveness of the treatment of chronic heart failure (CHF) is one of the central problems in modern cardiology and has great social health value (1). Despite the advances made in the treatment of chronic heart failure, larger studies have failed to demonstrate improved prognosis in this disease in the general population . The growing number of patients with CHF dictates the need for new drugs that do not affect the delivery of oxygen to the myocardium and not have a negative chronotropic and inotropic effects (2,3). These drugs include myocardial cytoprotectors to optimize myocardial metabolism , switching it with the use of fatty acids on glucose utilization. Search drugs inhibiting the oxidation of fatty acids , led to the development and introduction into clinical practice of such drugs as Mildronat and Rimekor . Rimekor - specific inhibitor butirobetaingidroksilazy - based action which is decrease in the concentration of carnitine in cardiomyocytes. In contrast to drugs blocking enzymes required for a direct -oxidation of fatty acids Rimekor blocks their entry into the mitochondria that prevents damage caused acylcarnitines and atsilkoenzimom A retains the ability to transport of mitochondrial ATP and activates glycolysis (3.4). Objective evaluation of quality of life studies and comparative effectiveness of treatment of elderly patients with CHF using metabolic therapy .
Keywords: chronical cardial insufficiency, cytoprotectors, life quality

УДК: 615.036- 616-085- 616.1

Е.Т. ТИЛЕУОВ, А.С. САРМАЛАЕВ, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА, Э.Ф. АЛЬМУХАМБЕТОВА
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

ВОЗМОЖНОСТИ БИСОПРОЛОЛА В ТЕРАПИИ АГ У БОЛЬНЫХ С ОЖИРЕНИЕМ

Ожирение - важный фактор риска АГ и ИБС, которое определяет роль избыточной массы тела как детерминанты высокого кардиоваскулярного риска. Для оценки метаболической нейтральности и терапевтической эффективности кардиоселективного в-адреноблокатора - бисопролола у больных с АГ и избыточной массой тела.
Ключевые слова: *АГ, ожирение, бисопролол.*

Среди причин заболеваемости и смертности населения во всем мире лидирующее место занимает кардиальная патология, что подтверждается статистическим анализом, проведенным экспертами ВОЗ. Если экстраполировать эти данные на 2020 год, то показатели смертности от ССЗ могут достичь 22 млн. В связи с этим сделан вывод, что человечество стоит на пороге новой пандемии третьего тысячелетия.

Успех в борьбе с этим печальным событием базируется на мультидисциплинарной идентификации факторов риска и научной оценке достоверности их прогностической значимости. Фремингемское исследование в США было первой успешной попыткой создания концепции факторов риска на основании длительного наблюдения. В дальнейшем были продолжены подобные изучения на популяции других стран, что позволило создать оценочную шкалу SCORE. В 2007 году был модифицирован алгоритм этой системы для оценки 10-летнего риска развития ССЗ, при этом подчеркивалась глобальность этих положений (European Guidelines, 2007).

Современные рекомендации по диагностике и лечению ССЗ большое значение придают выявлению и коррекции ФР развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ, и хорошо известны. Каждый ФР имеет свой удельный вес в вероятности развития того или иного заболевания ССС. При этом совместное воздействие нескольких ФР на одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) - с 5,5% у пациентов с 1 ФР до 21,8% у пациентов с 8 и более ФР [2].

Ожирение - важный фактор риска АГ и ИБС, что подтверждается результатами Фремингемского исследования, которое определяет роль избыточной массы тела как детерминанты высокого кардиоваскулярного риска [17].

Современное представление о ведении пациентов с АГ предусматривает многофакторный метод лечения. Такой подход диктует необходимость совместного применения препаратов с различной фармакологической направленностью для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Для оценки метаболической нейтральности и терапевтической эффективности кардиоселективного β-адреноблокатора - бисопролола у больных с АГ и избыточной массой тела с целью профилактики развития ХСН.

Материал и методы обследования

В клиническое обследование были включены 96 пациентов с АГ I-II степени (52 мужчины, 44 женщины) в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст по группе составил 32,4±3,5 года), у 76 пациентов (79,2%) ИМТ ≥ 25 кг/м$_2$ и в среднем по группе составил 31,2±1,3 кг/м$_2$. По исходным демографическим и антропометрическим данным подгруппы мужчин и женщин с АГ не различались между собой.

Всем больным, включенным в программу исследования, до и после лечения проводилось суточное мониторирование АД и ЭКГ на бифункциональном мониторе Card(X)plore. ЭхоКГ и, с целью изучения структурного состояния магистральных сосудов, исследование величины комплекса интима-медиа (КИМ) дистальных участков общей сонной и бедренной артерий было проведено с помощью допплер-УЗИ в В-режиме. У всех наблюдаемых пациентов с АГ до, после 4-недельной (выписка из стационара) и 4-месячной терапии (амбулаторно) исследовали липидный спектр (с расчетом индекса атерогенности - ИА = [ОХС - 0,5ТГ - ЛПВП]/ ЛПВП) и углеводный профиль крови (глюкоза натощак), оценивали агрегационную активность тромбоцитов (ААТр), электрофоретическую подвижность эритроцитов (ЭФПЭ), содержание Mg в волосах. У 37 пациентов (38,5%) при исходном обследовании уровень содержания магния в волосах был меньше нормативной величины (n=17 мкг/кг) и в среднем составил 13,2±1,4 мкг/кг.

Селективный β-адреноблокатор - бисопролол применялся в качестве гипотензивной монотерапии по нарастающей схеме в зависимости от клинического эффекта от 2,5 мг до 10,0 мг однократно-двукратно в сутки в течение 4 месяца у 59 пациентов с АГ (средняя суточная доза составила 7,2±0,9 мг) и у 37 больных АГ с сопутствующим дефицитом магния (Mg в волосах < 17,0 мкг/кг). К гипотензивной терапии (средняя суточная доза Бисопрололасоставила 6,1±0,6 мг) был добавлен Магне-В6 в дозе 2 г/сут.

Одновременно с целью нормализации липидного профиля всем больным в программу лечения был включен фенофибрат 145 мг 1 раз в сутки, рекомендована ежедневная физическая нагрузка - ходьба в течение 40-60 мин.

К концу исследования САД снизилось (статистически достоверно) по сравнению с исходным уровнем на 11,7%, ДАД уменьшилось на 13,1%, т.е. через 4 месяца лечения в среднем по группе были достигнуты целевые уровни давления (САД - 136,7±4,8 мм.рт.ст., ДАД - 84,1±2,9 мм.рт.ст.).

Следует сказать, что при лечении больных АГ II ст. с дефицитом магния (Mg в волосах - 13,2±1,4 мкг/кг) бисопрололом в дозе от 5 до 7,5 мг в сутки (средняя суточная доза - 6,1±0,6 мг) в сочетании с Магне-В6 (2 г в сутки) практически в 90% наблюдений отмечено снижение диастолического давления в среднем на 15,6±6,5 мм.рт.ст. (на 16,3%, p<0,01).

Нормализация липидного профиля у больных АГ на фоне лечения бисопрололом подтверждается результатами наших исследований: ИА в целом по группе снизился на 11% (p<0,05), преимущественно за счет его статистически достоверного уменьшения на 14% в подгруппе больных с ИА > 2,5 (от 3,5±0,16 до 3,01±0,12, p<0,01). Уменьшение ИА произошло в результате суммарного изменения липидного спектра крови в сторону антиатерогенного состава: ХС ЛПВП увеличился на 15,6% (от 0,96±0,04 ммоль/л до 1,11±0,07 ммоль/л, p<0,01), концентрации ТГ и ХС ЛПНП снизились соответственно на 23,8% (от 2,1± до 1,6± ммоль/л, p<0,01) и на 6,0% (от 3,36± до 3,16± ммоль/л, p<0,05).

За период 4-месячного наблюдения не было выявлено случаев изменений углеводного уровня крови в сторону его патологического увеличения. В подгруппе больных с исходным уровнем глюкозы натощак > 5,5 ммоль/л к концу контрольного исследования отмечено статистически достоверное снижение глюкозы натощак на 16,4% (в среднем по подгруппе от 6,7±0,18 ммоль/л до 5,6±0,17 ммоль/л, p<0,01).

После проведенного лечения ААТр снизилась на 30,0% по сравнению с исходными величинами; ЭФПЭ увеличилась на 27,0%. Увеличение ЭФПЭ к концу исследования на 27,0% суммарно по всей группе больных АГ на фоне лечения бисопрололом, возможно, опосредовано через нормализацию липидного профиля в сторону антиатерогенности. Известно, что нарушение липидного состава эритроцитарных мембран является одной из причин снижения способности эритроцитов к деформации, а следовательно, к нарушению их подвижности и, в целом, текучести крови, что способствует повышению ПСС и АД. Снижение агрегационной активности тромбоцитов к концу исследования на 30,0% суммарно по всей группе косвенно свидетельствует о наличии в тромбоцитарной мембране β-адренорецепторов. Использование β-адреноблокаторов при лечении АГ оказывает эффект «успокоения» тромбоцитов, делая их нечувствительными к катехоламинам, что подтверждается результатами исследований ряда авторов и нашими наблюдениями [5].

Метаболическая нейтральность (отсутствие «атерогенного и диабетогенного» эффектов), достоверная гипотензивная и дезагрегационная активность делают бисопролол предпочтительным β-адреноблокатором перед другими препаратами этой группы в программе лечения пациентов с АГ и ИМТ > 25 кг/м2, сочетающихся с нарушением липидного и гликемического профилей сыворотки крови.

КИМ в ОСА и ОБА на протяжении всего периода наблюдения не отличался от исходного уровня (p>0,05) независимо от программы лечения, что свидетельствует о профилактическом эффекте бисопролола в отношении прогрессирования ремоделирования резистивных сосудов у больных АГ. Суммарно можно отметить улучшение реологических свойств крови, нормализацию углеводного и липидного спектров крови, снижение АД, что опосредованно способствует восстановлению микроциркуляции и насосной деятельности сердца. В нашем исследовании ФВ к концу лечения (бисопролол, Магне-В6) статистически достоверно увеличилась на 17,5% (p<0,01).

Обсуждение результатов лечения

Препараты из группы β-адреноблокаторов отличаются друг от друга наличием или отсутствием кардиоселективности, внутренней симпатической активности, мембраностабилизирующим, вазодилатирующим свойствам, растворимости в липидах и воде, влиянию на агрегацию тромбоцитов, по продолжительности действия и путям выведения.

Общеизвестно, что применение кардиоселективных β-адреноблокаторов при лечении АГ направлено на уменьшение МОС за счет отрицательного хронотропного и инотропного эффектов, т.е. уменьшение ударного объема (УО) и ЧСС, т.к. МОС=УОхЧСС; ингибирование продукции ренина и, как следствие, снижение уровня ангиотензина II; ослабление центральных адренергических влияний за счет блокады пресинаптических адренорецепторов.

Важная роль среди эффектов β-адреноблокаторов отводится подавлению прямых кардиотоксических воздействий катехоламинов за счет снижения их выброса из нейронов через блокаду пресинаптических β-адренорецепторов (рис. 2). На фоне гипотензивного эффекта β-адреноблокаторы оказывают кардиопротективное действие через ингибирование апоптоза кардиомиоцитов, активируемое β-адренергическими путями. Этот же механизм β-адреноблокаторов способствует снижению агрегации тромбоцитов, увеличению подвижности эритроцитов, предотвращает разрывы атеросклеротических бляшек и, как следствие, тромбообразование.

В настоящее время многие страны мира переходят на использование дженериковых препаратов для улучшения показателей фармакоэкономики - современной науки о возможностях качественного лечения большего числа пациентов за счет выверенного экономического подхода к терапии. Дженерик, произведенный с соблюдением правил GMP в соответствии со строгим контролем качества, является удачной бюджетной альтернативой при использовании для широких слоев населения. Особого внимания заслуживают компании, осуществляющие брендирование (продвижение) дженериков, обеспечивая тем самым их узнаваемость, а значит, имеющие все основания и способные отвечать за высокое качество таких препаратов.

Бисопролол - брендовое название дженерика бисопролола. Бисопролол (бисопролол) - гидролипофильный высокоселективный β1-адреноблокатор с мембраностабилизирующим эффектом, не обладающий внутренней симпатомиметической активностью, с длительным периодом полувыведения (10-12 ч). В терапевтически рекомендуемых дозах (от 2,5 до 20 мг) препарат почти не проявляет антагонистической активности в отношении β2-адренорецепторов и поэтому не вызывает таких метаболических эффектов, как гипергликемия, дислипидемия или гипокалиемия, не оказывает ангиоспастического влияния на периферические артерии, не вызывает бронхоспазм [14].

Фармакокинетической особенностью бисопролола как кардиопротектора является его высокая биодоступность (>90%) и растворимость одновременно в липидах и в воде (амфофильность), что обусловливает двойной путь элиминации - через печень и почки, не требует коррекции терапевтической дозы при заболевании этих органов. Фармакокинетика бисопролола не зависит от патологических изменений белкового состава плазмы крови, например при повышении концентрации кислых α1-гликопротеидов, т.к. только 30% активного вещества в крови связано с белком плазмы.

Бисопролол при длительном применении не влияет на уровни фракций атерогенного холестерина (триглицериды, ХС ЛПНП). В исследовании (в течение 13 месяцев) среди больных АГ, которые получали бисопролол в суточной дозе от 5-10 мг, не было зарегистрировано статистически достоверных изменений содержания ОХС, ХС ЛПНП, снижения концентрации ХС ЛПВП в сторону атерогенности [14-16].

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о многокомпонентном гипотензивном эффекте бисопролола с метаболической нейтральностью, что позволяет рекомендовать данный кардиоселективный β-адреноблокатор при лечении больных АГ, сочетающейся с ожирением, нарушениями липидного и гликемического профилей сыворотки крови.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Шевченко А.О. Метаболический синдром.-М.: издательство Реафарм, 2004. – 136 с.
2 Беленков Ю.Н. Вклад различных факторов риска в сердечно-сосудистую смертность. Что их объединяет? // Пленум. Приложение к журналу «Сердце». - 2006.- №5 (5). - С.1-3.
3 Ерофеева С.Б., Белоусов Ю.Б. Место β-адреноблокатора Бисопролола в лечении артериальной гипертензии // Фарматека. – 2004. - № 6. – С. 23-26.
4 Евдокимова М.А., Затейщиков Д.А. Место селективного бета-адреноблокатора Конкора (Бисопролола) в лечении ишемической болезни сердца // Фарматека. - 2005. - № 10. – С. 21-26.
5 Задионченко В.С., Богатырева К.М., Станкевич Т.В. Тромбоцитарно-сосудистый гемостаз и реологические свойства крови при лечении атенололом больныхгипертонической болезнью // Кардиология.- 1993. - № 3. – С. 40-44.
6 МарцевичС.Ю. β-адреноблокаторы в лечении гипертонической болезни - роль бисопролола (Конкор) // РМЖ. - 2005. - №15 (10). - С. 25-28.
7 Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома: дисс… к. м. н. - М.,2007.
8 Недогода С.В., Барыкина И.Н., Брель У.А. и др. Возможности коррекции факторов риска у больных артериальной гипертензией на фоне ожирения // Лечащий врач. - 2008.- № 4. - С. 91-92.
9 Мычка В.Б., Чазова И.Е. Метаболический синдром. Возможности диагностики и лечения. (Подготовлено на основе Рекомендаций экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома). - 2008. - С.1-16.
10 Терещенко С.Н., Жиров И.В. Амлодипин в лечении хронической сердечной недостаточности // CardioСоматика. - 2011.- № 3. - С. 57-62.
11 Beteridge D.J. The interplay cardiovascular risk factors in the metabolic syndrome and type 2 diabetes // European Heart Journal (Supplements G). - 2004. - Vol.6. - P. 3-7.
12 Fogari R., Zoppi A., Tettamanti F. et al. β-blocer effects on plasma lipids in antihypertensive therapy // J. Cardiovasc. Pharmacol. - 1990. - Vol. 16 (Suppl. 5). - P.76-80.
13 Koning L., Merchant A.T., Pogue J. et al. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies // European Heart Jornal. - 2007. – Vol. 28(7). – P. 850-856.
14 Leopold G. Bisoprolol: pharmacokinetic profile // Reviews in Contemporary Pharmacotherapy. - 1997. - Vol. 8. - P. 35-38.
15 Mengden Th., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension // Reviews in Contemporary Pharmacotherapy. - 1997. - Vol. 8. - P. 55-56.
16 Steg P.G. Регистр REACH: глобальная оценка атеротромбоза у амбулаторных пациентов в стабильном состоянии // Ишемическая болезнь сердца. - 2007. - №3. – С. 2-3.
17 Wilson P.W. et al. Overweight and obesity as determinant of cardiovascular risk the Framingham experience // Arch. Inter. Med. - 2002. - Vol. 162. - P. 1867-1872.
18 Irace C. et al. Components of the metabolic syndrome and carotid atherosclerosis: role of elevated blood pressure // Hypertension. - 2005. – Vol. 45. – P. 597-601.
19 Wong A.M. The metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis assessed by coronary calcium // Am. Coll. Cardiol. - 2003. - Vol. 41. – P. 1547-1553.

Е.Т. ТИЛЕУОВ, А.С. САРМАЛАЕВ, Г.Г. БЕДЕЛЬБАЕВА, Ж.М. НУРМАХАНОВА, Э.Ф. АЛЬМУХАМБЕТОВА

БИСОПРОЛОЛ МҮМКІНДІКТЕРІ ҚҚ ТЕРАПИЯСЫНДА ТОЛЫҚ АУРУЛАРДА

Түйін: Толықтық - ҚҚ және ЖИА тәуекелінің маңызды факторы, нешінші дененің артығымның елінің рөлін сияқты биік кардиоваскуляр тәуекелдің детерминанты анықтайды. Метаболиялық бейтараптықтың және кардиоселективты β-адреноблокатор терапевтикалық тиімділігінің сарапшылығы үшін – бисопролол ҚҚ терапиясында толық ауруларда.
Түйінді сөздер: ҚҚ, толықтық, бисопролол.

E.T. TILEUOV, A.S. SARMALAYEV, G.G. BEDELBAYEVA, ZH.M. NURMAHANOVA, E.F. ALMUKHAMBETOVA

OPPORTUNITIES BISOPROLOL THERAPY OF HYPERTENSION ADIPOSITY

Resume: Adiposity - an important risk factor for hypertension and coronary heart disease, which defines the role of overweight as a determinant of high cardiovascular risk. To evaluate the metabolic neutrality and therapeutic efficacy of cardioselective β-blockers - bisoprolol in patients with hypertension and overweight.
Keywords: hypertension, adiposity, bisoprolol.