

Роль бета-адреноблокаторів в лікуванні серцево-судинних захворювань

Л. М. Яковлева, д. мед. н., професор

Харківська медична академія післядипломної освіти

Симптоадреналова система (САС) відіграє суттєву роль в реалізації цілої низки гомеостатичних функцій, в тому числі балансу енергії, артеріального тиску (АТ), хвилинного об'єму серця та інш. Завдяки вивільненню нейротрансмітерів (норепінефрин та епінефрин) та активації α - та β -адренорецепторів, САС готує організм до надмірних фізичних навантажень (підготовка до так званого режиму «fight or flight» - «бій або політ»).

При хронічній гіперактивації САС, яка має назву «симптоадреналовий овердрайв», відбувається постійне і надмірне вивільнення нейротрансмітерів. Симптоадреналовий овердрайв провокується хронічним стресом і підтримується деякими рефлекторними механізмами (наприклад, порушенням артеріальної барорецепції), метаболічними факторами (інсулінорезистентність) та гуморальними чинниками (ангіотензин II, або лептин).

За таких умов гіперактивація САС залучається до патогенезу метаболічних розладів і інших факторів ризику розвитку серцево-судинних захворювань.

Зокрема симптоадреналовий овердрайв спричинює артеріальну вазоконстрикцію, зниження м'язового кровообігу і, як наслідок, призводить до розвитку інсулінорезистентності, ожиріння, порушень ліпідного обміну і активацію запального процесу. Окрім цього САС, через збільшення серцевого викиду і продукції реніну у нирках, провокує розвиток АГ. Одним з найхарактерніших ефектів, які чинить симптоадреналовий овердрайв, є збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), що в свою чергу призводить до наступних негативних ефектів:

- підвищення навантаження на судинну стінку, розвиток ендотеліальної дисфункції та ініціація розвитку атеросклеротичного процесу
- апоптоз кардіоміоцитів та розвиток фіброзу і дисфункції лівого шлуночка.

Завдяки цим механізмам і реалізується участь хронічної гіперактивації САС у патогенезі розвитку АГ, ішемічної хвороби серця (ІХС), серцевої недостатності та раптової смерті.

За нашого часу доведений зв'язок між збільшенням ЧСС у спокої та частотою розвитку серцево-судинної смертності як у здорових пацієнтів так і у хворих ІХС. Так, при тривалому спостереженні майже за 20 тис мешканців Франції віком від 40 до 69 років, було встановлено, що у пацієнтів молодших за 55 років достовірно підвищувався ризик смертності від серцево-судинних захворювань, ІХС та всіх причин, пропорційно до рівня ЧСС [6]. Найвищі ризики смертності зафіксовано у осіб з ЧСС > 100 уд/хв. В дослідженні Fox et al (2007) доведений зв'язок ЧСС з ризиком загальної та серцево-судинної смертності у хворих на ІХС [6]. В дослідженні OFICA встановлено, що збільшення ЧСС при виписці зі стаціонару

пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю є предиктором смертності протягом року [1]. Так у хворих на ХСН з ЧСС > 80 уд/хв була асоційована з збільшенням відносного ризику смертності на 41% (HR 1,41 95CI 1,08-1,84, p=0,01) у порівнянні з групою пацієнтів з ЧСС < 60 уд/хв.

Роль бетаадреноблокаторів в лікуванні артеріальної гіпертензії

Згідно до рекомендацій ESC (2018) інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), діуретики, блокатори кальцієвих каналів (АК) та бета-блокатори (БАБ) є основними антигіпертензивними препаратами в стратегії лікування більшості пацієнтів з АГ, оскільки ці групи препаратів довели зниження артеріального тиску (АТ) і ризику серцево-судинних подій (клас I, рівень А).

Застосування антигіпертензивної монотерапії рекомендується у хворих із низьким серцево-судинним ризиком при підвищенні систолічного артеріального тиску не вище за 150 мм рт. ст., або у пацієнтів дуже похилого віку. В усіх інших випадках в якості початкової терапії використовується подвійна терапія іАПФ /БРА з АК або діуретиком, при неефективності лікування призначається потрійна терапія (іАПФ/ БРА в комбінації з діуретиком та АК). При відсутності ефекту від потріпної терапії, кожен с компонентів якої був призначений у адекватній для пацієнта дозі, до терапії необхідно додати спіронолактон, або інший діуретик, або альфа-блокатор, або БАБ (клас I, рівень В). Підґрунттям до цих рекомендацій є дослідження PATHWAY2, в якому пацієнтам з резистентною АГ, у яких на тлі призначення трьохкомпонентної антигіпертензивної терапії АТ > 140/90 мм рт. ст., додатково додавали спіронолактон, або доксазозин, або біспролол [9].

В цілому щодо для контролю систолічного АТ більш ефективною виявилася стратегія з використанням спіронолактону, однак це правило зберігається лише у пацієнтів з низьким вмістом реніну в плазмі. В реальній клінічній практиці зниження вмісту калію в плазмі < 4,5 ммоль/л може бути свідченням низького рівню реніна і критерієм відбору пацієнтів, у яких ефективним може бути спіронолактон. Слід зазначити, що протипоказанням до спіронолактону, на відміну від біспрололу, є рівень калію > 5,5 ммоль/л та СКФ < 30 мл/хв.

В рекомендаціях наведено, що у хворих на АГ ЧСС > 80 уд/хв є чинником, який несприятливо впливає на ризик розвитку серцево-судинних подій. І хоча контроль ЧСС не є первинною метою лікування всіх хворих на АГ, при наявності супутньої ІХС, перенесеного в анамнезі інфаркту міокарда, ХСН з ФВ лівого шлуночка < 40 уд/хв, або фібриляції передсердь, БАБ повинні бути включені на будь-якому етапі лікування (клас I, рівень С),

Ішемічна хвороба серця: місце бетаадреноблокаторів в терапії

В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства гіпертензії (2013) при лікуванні хворих зі стабільною ІХС рекомендовано використовувати препарати, які мають вплив на зниження серцево-судинних ризиків, тобто покращити прогноз, а також лікарські засоби, які знижують прояви симптомів захворювання, тобто покращують якість життя [10]. Згідно цих рекомендацій, препаратами, які покращують прогноз у хворих на ІХС є антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель), а також статини, іАПФ/БРА при наявності особливих станів (АГ, ХСН, цукровий діабет, хронічна ниркова недостатність). Стратегію щодо зменшення симптомів ІХС необхід-

но розпочинати з препаратів першого ряду: нітрати короткої дії для усунення нападів стенокардії (клас I, рівень B), БАБ та/або АК (клас I, рівень A) . При недостатній ефективності препаратів першого ряду або їх комбінації, можна додати препарати другого ряду (продовжані нітрати, івабрадін, нікоранділ, антиішемічні метаболічні модулятори - триметазидін або ранолазін (класс Іа, рівень B).

Механізм дії БАБ щодо усунення епізодів ішемії і нападів стенокардії полягає у зниженні потреби міокарда в ішемії завдяки негативній хронотропній і інотропній дії. В дослідженнях TIBBS, в якому порівнювалася антиішемічна дія препарату біспролол (Конкор®, «Мерк КГаА», Німеччина) у порівнянні із ніфедипіном, було встановлено, що при біспролол є більш ефективним щодо усунення нападів стенокардії напруження [11]. При застосуванні біспрололу у 52,5% пацієнтів було досягнуто усунення епізодів стенокардії. Окрім цього, на відміну від ніфедипіну, біспролол на 68% знижував напади стенокардії вранці, що обумовлено контролем препарату за САС, саме в ранкові години і впливом на та її найбільша активація якої відбувається саме в ранкові години. В цьому ж дослідженні було показано, що в групі біспрололу (конкору) виживаність пацієнтів була кращою: показник серцево-судинних подій дорівнював 22,1% в групі біспрололу та 33,1% в групі ніфедипіну (p=0,03).

Бетаадрено блокатори при хронічній серцевій недостатності

Поширеність ХСН серед дорослого населення розвинених країн складає 1-2%, при цьому у віці після 55 років відносний ризик щодо розвитку цього синдрому протягом життя складає у жінок 28%, а у чоловіків -33%. Впродовж року помирають 17% пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу дестабілізації перебігу ХСН та 7% амбулаторних пацієнтів.

Для лікування пацієнтів з ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка у Рекомендаціях ESC (2016) запропоновано використовувати іАПФ та БАБ (клас I, рівень A). Рекомендації щодо застосування БАБ у пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВ базуються на результатах великих рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, присвячених вивченню біспрололу (CIBIS-II), карведилолу (COPERNICUS), метопрололу (MERIT-HF) і небіволулу (SENIORS), які довели здатність досліджених препаратів щодо зниження ризику смертності та госпіталізацій. Ці результати були підтверджені у двох великих мета-аналізах, у яких показано, що зниження ризику загальної смертності при використанні БАБ складає 30% і це є ефектом класу. Зокрема, в дослідженні CIBIS-II, у якому проводилося спостереження за 2647 пацієнтами з ХСН з ФВ ЛШ <35% та III-IV класом за NYHA, було доведено, що через 1,3 роки спостереження в групі біспрололу (Конкор) у порівнянні з плацебо на 34% відбулося зниження загальної смертності, на 20% - госпіталізацій зі всіх причин, на 36% - госпіталізацій з приводу ХСН і на 44% - раптової смерті [13]. Причому, позитивний ефект біспрололу (Конкор) що до впливу на прогноз спостерігався незалежно від етіології ХСН, був відзначений у різних підгрупах пацієнтів, наприклад, при цукровому діабеті, у осіб похилого віку, при різних стадіях хронічної ниркової недостатності і навіть зберігався при неможливості досягти цільових доз препарату.

На ранній стадії розвитку ХСН провідною причиною смерті хворих з цим синдромом є раптова смерть, що пов'язано з гіперактивацією САС, тобто симпатoadреналовим овердрайвом, і, як наслідок, розвитком фатальних аритмій на тлі електричноне-стабільного міокарду. Тому головною метою дослідженні CIBIS-III була відповідь на запитання: з якого препарату, БАБ, або іАПФ краще починати терапію

пацієнтів з ХСН? З огляду на це пацієнти були розділені на дві групи, в першій проводилася початкова монотерапія бісопрололом (конкор), в другій групі – еналаприлом. Через 6 місяців лікування пацієнтам першої групи додали еналаприл, другої – бісопролол. Подвійна терапія бісопрололом і еналаприлом в обох групах проводилась впродовж ще 18 місяців дослідження. При оцінці виживання пацієнтів через 6 місяців монотерапії було виявлено, що в групі, де біспролол застосовувався першим, відносний ризик розвитку фатальних ускладнень зменшувався на 28%, у порівнянні із групою стартової терапії еналаприлом. Навіть в кінці дослідження виживання пацієнтів на 12% було вищим в групі пацієнтів, в терапії яких бісопролол був призначений першим, ніж еналаприл.

Таким чином БАБ, які мають виразний вплив на САС та серцевий ритм, здатні зменшувати ризик розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань. Зокрема, їх застосування рекомендовано при лікуванні хронічної серцевої недостатності, ІХС, порушень серцевого ритму, резистентної АГ. Раннє призначення

Список використаної літератури

- Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome. *Hypertens Res* 2006;29:839–47
- McCorry KL. Physiology of the autonomic nervous system. *Am J Pharm Educ* 2007;71(4):78
- Egan BM, Basile J, Chilton RJ et al. Cardioprotection: the role of β -blocker therapy. *J Clin Hypertens* 2005;7(7):409–16
- Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk. *Curr Hypertens Rep* 2013;15:253–59
- Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship. *Circ J* 2011;75:229–36
- Benetos A, Rudnicki A, Thomas F et al. Influence of heart rate on mortality in a French population. *Hypertension* 1999;33:44–52
- EUROPEAN HEART JOURNAL. — 2012. — VOL. 33.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041
- Bryan Williams Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet*. 2015 Nov 21; 386(10008): 2059–2068.
- 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease. *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003 doi:10.1093/eurheartj/eh296
- TIBBS, Von Armin et al., *JACC Vol. 25, No. 1* 231 January 1995:231–8
- Ponikowski P. (Chairperson) (Poland), Voors A.A. (Co-Chairperson) (The Netherlands), Anker S.D. (Germany), Bueno H. (Spain), Cleland J.G.F. (UK), Coats A.J.S. (UK), Falk V. (Germany), Gonzalez-Juanatey J.-R. (Spain), Harjola V.-P. (Finland), Jankowska E.A. (Poland), Jessup M. (USA), Linde C. (Sweden), Nihoyannopoulos P. (UK), Parissis J.T. (Greece), Pieske B. (Germany), Riley J.P. (UK), Rosano G.M.C. (UK/Italy), Ruilope L.M. (Spain), Ruschitzka F. (Switzerland), Rutten F.H. (The Netherlands), van der Meer P. (The Netherlands), Authors/Task Force Members and Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA). *European Heart Journal* 2016; 37 (27): 2129–2200.
- Krum H., van Veldhuisen D.-J, Funck-Brentano C. et al., on behalf of the CIBIS III Investigators. Effect on mode of death of heart failure treatment started with bisoprolol followed by enalapril, compared to the opposite order: results of the randomized CIBIS III trial. *Cardiovasc Ther* 2011;29:89–98
- 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015 Nov 1;36(41):2793–2867. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.

*Матеріал підготовлено редакцією
видавництва «Медікс груп» за матеріалами
доповіді, представленої на VII Конгресі
«Профілактика. Анттейджинг. Україна»
м. Харків, 21.03.2019 р.*

