

Бета-блокатори: роль у лікуванні серцево-судинних хвороб

Л. М. Яковлева, д. мед. н., професор

Харківська медична академія післядипломної освіти

Кількість нових випадків захворювань серцево-судинної системи в Україні з кожним роком продовжує зростати, про що свідчать дані бази медичної статистики. У 1990 році число зафіксованих в амбулаторних умовах випадків захворювань серця дорівнювало 1 148 962, а цей же показник за 2017 рік складав 1 780 595. Тобто, не зважаючи на прогрес у медичній науці та на доступність медичної допомоги, хвороби серцево-судинної системи у нашій країні залишаються лідерами за поширенням. Так само зростає й показник кількості виписаних пацієнтів з лікарні з приводу цих хвороб: у 1990 році цей показник на 100 000 населення складав 2 778,8, а у 2017 році – 3 648. Вищевказане свідчить про те, що гіпертонічна хвороба та ішемічна хвороба серця є одними з найчастіших причин звернень до лікарів, як на амбулаторному етапі, так і на етапі вторинної й третинної медичної допомоги.

На сьогодні тривають пошуки максимально ефективних комбінацій лікарських засобів, які б запобігали прогресуванню серцево-судинних захворювань; велика увага також приділяється своєчасному виявленню факторів ризику в населення. Серед них не останню роль відіграє надмірна активність симпатичної нервової системи (СНС), яка є частиною вегетативної нервової системи. Її нервові вузли (ганглії) розташовані на значній відстані від іннервованих нею органів. СНС поділяють на центральну частину, яка розташована в спинному мозку, та периферійну (численні гілки та ганглії). Вона сприяє розщепленню речовин та виконує ерготропну функцію – забезпечує фізичну та психічну діяльність, а також пов'язана із процесами адаптації та мобілізації: підвищення артеріального тиску, тахіпное, мідріаз, тахікардія, глікемія тощо. З погляду психофізіології основною функцією СНС є мобілізація/активація всього орга-

нізму при надзвичайних ситуаціях, тоді як функцією парасимпатичної нервової системи є збереження та підтримання основних ресурсів організму. Активація СНС спричиняє вивільнення нейротрансмітерів (норепінефрин та епінефрин), що приводить до активації α - та β -адренорецепторів та готує організм до надмірних фізичних навантажень (підготовка до так званого режиму «fight or flight» – «бій або політ»). Цей відділ вегетативної нервової системи корегує активність серцевого м'яза, кровоносних судин, ниркових зокрема, переважно через нейронне вивільнення норадреналіну і подальше стимулювання в них β 1-адренергічних рецепторів. Якщо СНС постійно стимулює вивільнення цього нейромедіатора, виникає дисфункція, яку називають «симпатичний овердрайв». Її виникнення провокують деякі рефлекторні механізми (наприклад, порушення артеріального барорецептора), метаболічні (інсулінорезистент-

ність) та гуморальні фактори (вплив ангіотензину II або лептину). Симпатичний овердрайв, у свою чергу, стає одним із факторів ризику розвитку серцево-судинних хвороб та метаболічних розладів. Симпатична гіперактивація призводить до інсулінорезистентності та ожиріння, що підвищує ризик виникнення раптової коронарної смерті. Окрім того, СНС, через венозний спазм та збільшення серцевого викиду, провокує розвиток артеріальної гіпертензії. Одним із найхарактерніших ефектів, притаманних симпатичному овердрайву, є збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), що спричиняє такі негативні наслідки:

- збільшення навантаження на судинну стінку, розвиток ендотеліальної дисфункції та прогресування атеросклеротичного процесу;
- апоптоз кардіоміоцитів та розвиток фіброзу в міокарді, що провокує подальшу дисфункцію лівого шлуночка із розвитком серцевої недостатності.

Таким чином, активація СНС впливає на декілька факторів ризику серцево-судинних хвороб, а саме: розлади метаболічного характеру (ліпідний та вуглеводний обміни), підвищення артеріального тиску, прогресування серцевої недостатності. Всі ці фактори можуть призводити до гострих коронарних подій та раптової смерті пацієнта.

На сьогодні доведений міцний зв'язок між збільшенням ЧСС та частотою виникнення серцево-судинних подій, як у здорових пацієнтів, так і в хворих на ішемічну хворобу серця. При проведенні дослідження серед 19 386 французів віком від 40 до 69 років виявлено, що у пацієнтів, молодших за 55 років, достовірно підвищувався ризик смертності від серцево-судинних хвороб, ішемічної хвороби серця та всіх причин, пропорційно до рівня ЧСС [6]. Найвищий ризик смертності зафіксований при збільшенні ЧСС до 100 уд/хв і вище. Подібні

дані наводять і *European Heart Journal*, в якому підтверджують, що підвищення ЧСС є окремим важливим предиктором погіршення прогнозу у хворих на серцеву недостатність. У цьому журналі опубліковане дослідження, дизайн якого передбачав вимірювання ЧСС пацієнтів при виписуванні зі стаціонару та оцінку їх смертності через рік після цього. У результаті аналізу даних було відзначено, що підвищення ЧСС у спокої більше за 80 уд/хв у хворих із хронічною серцевою недостатністю асоціювалося із збільшенням ризику смерті на 41 %, порівняно з хворими із ЧСС у спокої в межах 64 уд/хв. Згодом у найновіших Європейських рекомендаціях з профілактики серцево-судинних захворювань ЧСС більше за 80 уд/хв визнано одним із факторів, що впливають на серцево-судинний ризик [8].

Роль бета-блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії

Зважаючи на сукупність патогенетичних факторів, які призводять до виникнення серцево-судинних захворювань, новітні рекомендації передбачають комплексний підхід до їх лікування, найчастіше із використанням комбінованої терапії. Класичними групами препаратів для лікування артеріальної гіпертензії є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ), блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), діуретики, бета-блокатори та блокатори кальцієвих каналів (АК). Застосування монотерапії рекомендується у хворих із низьким серцево-судинним ризиком при підвищенні систолічного артеріального тиску не вище 150 мм рт. ст. або у пацієнтів дуже похилого віку. В усіх інших випадках в якості початкової терапії використовується подвійна терапія іАПФ або БРА з АК або діуретином; при неефективності лікування призна-

чається потрібна терапія (іАПФ або БРА в комбінації з діуретиком та АК). При відсутності ефекту від потрібної терапії пацієнтові рекомендують пройти додаткове обстеження, при лікуванні в такому випадку до використаної потрібної терапії додають спіронолактон або препарат однієї з наступних груп: бета-блокатори, альфа-блокатори, інші діуретики. При цьому на кожному етапі лікування необхідно вирішити питання доцільності застосування бета-блокаторів з метою впливу на всі ланки патогенезу артеріальної гіпертензії. Зокрема, додавати бета-блокатор необхідно у випадку, якщо у хворого є серцева недостатність, порушення серцевого ритму за типом фібриляції передсердь, інфаркт міокарда в анамнезі. Крім того, при побудові схеми лікування хворих на потрібній терапії зі стійкою гіпертензією, при лабораторно доведеному високому показнику рівня калію в крові варто надавати перевагу бета-блокатору (бісопрололу). Це підтверджується дослідженням PATHWAY2, в якому вивчали антигіпертензивні ефекти спіронолактону, доксазозину та бісопрололу [9]. Було відзначено, що для контролю САТ ефективніший спіронолактон, однак це правило зберігається лише у випадку низької концентрації реніну. Якщо ж рівень реніну залишається нормальним або підвищеним, то антигіпертензивний ефект спіронолактону та бісопрололу однаковий. Визначення реніну наразі не є економічно доцільним та можливим, тому для підбору терапії рекомендовано застосовувати визначення рівнів електролітів – натрію та калію.

Бета-блокатори займають чільне місце в лікуванні артеріальної гіпертензії, адже впливають на декілька ланок патогенезу цього захворювання (симпатична деактивація, запобігання розвитку ендотеліальної дисфункції та вазоконстрикції тощо), а також доведено знижують ризик серцево-судинних катастроф.

Ішемічна хвороба серця: місце бета-блокаторів в терапії захворювання

У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії за 2013 рік при підборі лікування хворих на стабільну ішемічну хворобу серця радили використовувати препарати, які впливають на покращення прогнозу захворювання, а також додавати до лікування лікарські засоби, що можуть покращити якість життя пацієнта [10]. Згідно з цими рекомендаціями, препаратами, які покращують прогноз у хворих на ІХС, є антитромбоцитарні препарати (ацетилсаліцилова кислота/клопідогрель), а також статини, іАПФ та БРА. Покращення якості життя хворих рекомендовано досягати шляхом призначення наступних груп препаратів: нітрати короткої дії для ліквідації нападів стенокардії, бета-блокатори, АК (рівень доказовості для призначення цих препаратів – I–A). Покращення якості життя за допомогою бета-блокаторів (зокрема бісопрололу) проявляється насамперед зменшенням кількості нападів стенокардії. Такі дані були підтвержені дослідженням TIBBS, в якому порівнювали антиішемічну дію препарату бісопролол (Конкор®, «Мерк КГаА», Німеччина) у порівнянні із ніфедипіном [11]. Було відзначено, що бісопролол має виражену перевагу над ніфедипіном з точки зору контролю стенокардії: при його застосуванні в 52,5 % пацієнтів повністю зникли епізоди ішемічного болю. Окрім цього, бісопролол ефективно знижував ранішні напади стенокардії на 68 % (пік епізодів до прийому препарату припадав на період доби з 8.00 до 8.59), що вірогідно обумовлено його впливом на симпатичну нервову систему та її активацію саме в ранкові години. В цьому ж дослідженні було показано, що в групі бісопрололу (конкору) виживання пацієнтів було достовірно вищим: показник серцево-судинних подій дорівнював 22,1 % в групі

бісопрололу та 33,1 % в групі ніфедипіну. Отже, застосування бета-блокаторів при ІХС асоціюється зі значним зменшенням кількості нападів стенокардії та сприятливішим прогнозом захворювання.

Використання бета-блокаторів при хронічній серцевій недостатності

Серцева недостатність є клінічним синдромом із характерними скаргами, що можуть супроводжуватися певними об'єктивними ознаками (наприклад, збільшеним тиском в яремних венах, крепітацією в легенях, периферійними набряками). Ці симптоми зумовлені морфологічними і/або функціональними порушеннями серця, які призводять до зменшення серцевого викиду і/або підвищення інтракардіального тиску в спокої чи на фоні навантаження. ХСН класифікують за величиною фракції викиду лівого шлуночка: СН із збереженою ФВ, зі зниженою ФВ (ФВ ЛШ <40 %). Крім того, згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства за 2016 рік, виділяють так звану сіру зону з помірним зниженням ФВ ЛШ (40–49 %) [12]. ХСН трапляється у 1–2 % дорослого населення розвинених країн, причому у віці більше 55 років ризик захворіти на цю патологію у жінок складає 28 %, а у чоловіків – 33 %. Отже, майже кожна третя людина може мати тяжку серцеву патологію, яка асоціюється із високим ризиком раптової смерті, адже впродовж року після встановлення діагнозу помирають 17 % стаціонарних хворих та 7 % амбулаторних пацієнтів.

Для лікування ХСН Європейські рекомендації 2016 року пропонують застосовувати препарати групи іАПФ у комбінації з бета-блокаторами, оскільки таке поєднання достовірно знижує частоту повторних госпіталізацій та смертність. Ці рекомендації обумовлені наявністю результатів широких рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень,

у яких вивчали фармакологічні властивості бісопрололу (CIBIS-II), карведилолу (COPERNICUS), метопрололу (MERIT-HF) та небівололу (SENIORS). У цих дослідженнях було показано, що перераховані бета-блокатори ефективно знижують ризик госпіталізації та смертності. Зокрема, в дослідженні CIBIS-II проводилося спостереження за 2 647 пацієнтами, які хворіють на ХСН II–III класу за NYHA зі зниженою фракцією викиду (ФВ ЛШ <35 %) протягом 1,3 року [13]. Пацієнти були поділені на дві групи. У першій початкове лікування тривалістю 6 місяців складалося із монотерапії бісопрололом, а в другій групі – еналаприлом. Після 6 місяців дослідження до початкової монотерапії додавали еналаприл у першій групі та бісопролол у другій групі. Комбіновану терапію застосовували впродовж ще 18 місяців дослідження. В результаті було виявлено, що бісопролол (Конкор) знижує ризик розвитку раптової серцевої смерті на 44 %, а також загальну смертність на 34 %. Крім цього, Конкор на 36 % знижує частоту госпіталізацій, пов'язаних із серцевою недостатністю, та на 20 % – госпіталізацій з усіх причин. При оцінці виживання пацієнтів після 6 місяців монотерапії було виявлено, що в групі, в якій бісопролол застосовувався першим, ризик розвитку фатальних ускладнень зменшувався на 28 %, порівняно з групою, в якій застосовували монотерапію еналаприлом. Після закінчення дослідження виживання пацієнтів було також вищим в групі монотерапії бісопрололом – рівень смертності був менший на 12 %. Отже, бісопролол має переваги в якості монотерапії ХСН, а також, навіть в невеликих терапевтичних дозах, забезпечує покращення прогнозу захворювання.

Зважаючи на наведені дані, лікування ХСН рекомендовано розпочинати ще на початковій стадії, з метою недопущення тяжких ускладнень. У цьому випадку доцільно використовувати бісопролол (в комбінації з іАПФ), адже саме на ранній стадії ХСН,

коли клінічно ще немає тяжких проявів, відбувається активація симпатичної нервової системи (запускається симпатичний овердрайв) та значно підвищується ризик аритмії й раптової смерті. Тому раннє призначення бета-блокаторів, завдяки їх властивостям знижувати рівень норадреналіну та запобігати надмірній активації СНС, дозволяє покращити виживання пацієнтів та якість їхнього життя.

Європейське товариство кардіологів у 2015 році в рекомендаціях з профілактики раптової кардіальної смерті та лікування шлуночкових аритмій [14] визначило перелік предикторів розвитку раптової серцевої смерті, серед них:

- збільшення ЧСС у стані спокою;
- зниження варіабельності серцевого ритму: відхилення інтервалів RR менше 40–50 мс на добу;
- подовження та збільшення дисперсії інтервалу QT більше 85–100 мс як ознака електричної неомогенності міокарда, збільшення неоднорідності реполяризації та схильності до фібриляції шлуночків.

В рекомендаціях також зазначено, що шлуночкові аритмії (екстрасистоля, тахікардія тощо), разом із такими факторами як зниження фракції викиду ЛШ, рубцеві зміни міокарда, девіація сегмента ST на електрокардіограмі, значно впливають на ймовірність розвитку раптової коронарної смерті. Ці дані відображає й теорія П. Кумпеля, який пояснює розвиток раптової смерті наявністю трьох наступних чинників:

1. Наявність ушкодженого міокарда;
2. Вплив модуляторів (активація симпатичної нервової системи);
3. Вплив тригерів (порушення ритму).

При сукупності наведених факторів ризик раптової смерті значно зростає, тому при лікуванні хворих на серцево-судинні хвороби варто призначати терапію, яка здатна впливати на кожен ланку патогенезу,

зокрема на активацію СНС. Доцільність застосування з цією метою бета-блокаторів (біспрололу) обумовлена їх дією на вивільнення нейромедіаторів. Окрім цього, вони впливають на серцевий ритм, запобігаючи розвитку шлуночкових аритмій. Антиаритмічна дія бета-блокаторів реалізується через наступні механізми:

- сповільнення частоти синусового ритму;
- зменшення раптової імпульсації ектопічних водіїв ритму (за рахунок зменшення впливу СНС, пригнічення ріанодинових рецепторів та вивільнення іонів Ca^{2+});
- сповільнення проведення та збільшення рефрактерного періоду AV-вузла;
- запобігання гіпокаліємії;
- підвищення порогу для фібриляції шлуночків (властиво лише для ліпофільних бета-блокаторів (біспрололу)).

Таким чином бета-блокатори, завдяки вираженому впливу на симпатичну нервову систему та серцевий ритм, зменшують ризик розвитку ускладнень серцево-судинних захворювань. Їх застосування рекомендовано при комбінованій терапії гіпертонічної хвороби, для лікування хронічної серцевої недостатності та порушень серцевого ритму. Раннє призначення у вигляді монотерапії або в комбінації з препаратами інших груп антигіпертензивних засобів дозволяє покращити прогноз, зменшити клінічні прояви захворювань серця та запобігти частим госпіталізаціям з приводу серцево-судинних захворювань.

Список використаної літератури

1. Grassi G. Sympathetic overdrive and cardiovascular risk in the metabolic syndrome / G. Grassi // *Hypertens. Res.* – 2006. – No. 29. – P. 839–847.
2. McCorry K. L. Physiology of the autonomic nervous system / K. L. McCorry // *Am. J. Pharm. Educ.* – 2007. – No. 71 (4). – P. 78.

3. Cardioprotection: the role of β -blocker therapy / B. M. Egan, J. Basile, R. J. Chilton [et al.] // J. Clin. Hypertens. – 2005. – No. 7 (7). – P. 409–416.
4. Palatini P. Heart rate and the cardiometabolic risk / P. Palatini // Curr. Hypertens. Rep. – 2013. – No. 15. – P. 253–259.
5. Heusch G. Heart rate and heart failure: not a simple relationship / G. Heusch // Circ. J. – 2011. – No. 75. – P. 229–236.
6. Influence of heart rate on mortality in a French population / A. Benetos, A. Rudnichi, F. Thomas [et al.] // Hypertension. – 1999. – No. 33. – P. 44–52.
7. European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33.
8. 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. – No. 36 (10). – P. 1953–2041.
9. 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 / Bryan Williams // Lancet. – 2015. – No. 21, Vol 386 (10008). – P. 2059–2068.
10. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // European. Heart. Journal – 2013. – No. 34. – P. 2949–3003. DOI: 10.1093/eurheartj/eh296
11. TIBBS, Von Armin [et al.], JACC. – 1995. – Vol. 25, No. 1. – P. 231–238.
12. 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) / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. – 2016. – No. 37 (27). – P. 2129–2200.
13. 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 / H. Krum, D. J. van Veldhuisen, C. Funck-Brentano [et al.] // Cardiovasc. Ther. – 2011. – No. 29. – P. 89–98.
14. 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. – No. 1, Vol. 36(41). – P. 2793–2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316. Epub 2015 Aug 29.

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