

Бета-адреноблокатори в лікуванні ХСН: завжди на межі

Протягом більш ніж 15 років бета-адреноблокатори (ББ) вважаються одними з основних компонентів лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН). У сучасних рекомендаціях з ведення пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка чітко визначено місце ББ, але чимало питань лікування таких хворих, у тому числі із супутньою фібриляцією передсердь (ФП), залишаються відкритими.

Критерії вибору препарату для контролю частоти серцевих скорочень (ЧСС) і роль ББ у покращенні прогнозу пацієнтів з ХСН із синусовим ритмом і ФП було розглянуто під час III науково-практичної конференції Української асоціації фахівців із серцевої недостатності, присвяченої сучасним досягненням у попередженні й лікуванні цього захворювання. Доповідь на цю тему представив доктор медичних наук, професор кафедри кардіології і функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Олег Йосипович Жарінов.

– Вибір засобів, які ми насамперед використовуємо для контролю ЧСС у пацієнтів з різними формами ФП, здійснюється між ББ, серцевими глікозидами (СГ) і комбінацією цих препаратів. На сьогодні відомо, що ББ є більш ефективними засобами для контролю ЧСС, якщо мова йде про монотерапію, але комбінація ББ із СГ має певні переваги в цьому плані. Проте при визначенні місця ББ у терапії ХСН і порівнянні їх із СГ дуже важливо чітко розуміти, що головною метою лікування ХСН є покращення прогнозу виживання хворих, і ці препарати по-різному впливають на зазначений показник. Під час вивчення цієї проблеми в клінічних дослідженнях для дигоксину були отримані дуже суперечливі дані. Наприклад, у дослідженні DIG на тлі застосування дигоксину у пацієнтів з ХСН і синусовим ритмом було показано, що цей препарат не впливає на ризик смерті, а субаналіз дослідження продемонстрував, що ризик смерті зростає порівняно з плацебо у разі підвищення його концентрації.

Протягом багатьох років нішею для використання дигоксину був контроль ЧСС при ФП, але в субаналізі дослідження AFFIRM (2012) за участю пацієнтів із цим захворюванням показано, що прийом дигоксину був одним із тих чинників, які визначали погіршення прогнозу пацієнтів з ФП. Більш детальний аналіз впливу різних концентрацій дигоксину на прогноз таких хворих став підставою для формування думки, що низька концентрація препарату не погіршує прогноз при ФП. У недавній публікації в Європейському кардіологічному журналі представлено результати ще одного ретроспективного аналізу дослідження AFFIRM, які свідчать про те, що застосування дигоксину не погіршує (але й не покращує) прогноз виживання пацієнтів з ФП (M. Gheorghiad, G.C. Fonarow et al., 2013).

Таким чином, у підсумку питання використання СГ в лікуванні хворих з ХСН і ФП є дуже суперечливим, але, найімовірніше, дигоксин залишиться в найближчий час одним із компонентів лікування пацієнтів з ХСН для контролю ЧСС.

Що стосується ББ, то для чотирьох представників цієї групи – небівололу, біспрололу, карведилолу і метопрололу – у клінічних дослідженнях отримано дані, які стали підставою для внесення їх до сучасних рекомендацій з лікування ХСН як препаратів, що впливають на прогноз таких хворих.

Якщо обговорювати аспекти застосування ББ при ХСН з позиції реальної клінічної практики, то виникає дуже важливе питання: чи залежить ефект ББ від таких характеристик, як ритм серця, вихідна ЧСС, ступінь зниження ЧСС у процесі лікування, досягнута доза препарату і наявність та особливості супутнього лікування?

На початку цього року опубліковано аналіз чотирьох авторитетних досліджень, у яких ББ використовували у пацієнтів з ХСН і синусовим ритмом/ФП – U.S. Carvedilol Heart Failure Study, CIBIS II, MERIT-HF и SENIORS. У згаданих дослідженнях ББ мали співставний ефект щодо зниження ЧСС у пацієнтів з ФП і синусовим ритмом, однак результати лікування виявилися різними. Якщо у хворих із синусовим ритмом ББ чітко покращували прогноз виживання, то у пацієнтів з ФП жоден із чотирьох препаратів, які застосовували в дослідженнях, не забезпечив достовірного покращення цього показника.

Очевидно, такі результати викликані кількома факторами:

– різними механізмами впливу ББ на ЧСС (АВ-вузол при ФП і синусовий вузол при синусовому ритмі) і, як наслідок, їх нижчою ефективністю у осіб з ФП;

– відмінностями у відповіді ЧСС на навантаження при синусовому ритмі і ФП – отже в цих дослідженнях ЧСС оцінювали лише у спокої, тоді як цілком ймовірно є відмінності між хворими з ФП і синусовим ритмом у частоті досягнення оптимальної ЧСС і оптимального ступеню її зниження у спокої та під час фізичного навантаження;

– іншими, окрім ЧСС, визначальними факторами прогнозу при ФП;

– іншими критеріями ефективності титрування ББ;

– можливо, фармакологічними відмінностями між ББ.

Особливо привертає увагу дуже важливий момент, який був підкреслений у цій публікації, а саме – у пацієнтів з ФП наявні інші, ніж при синусовому ритмі, критерії ефективності лікування з погляду впливу на ЧСС. Дійсно, якщо при синусовому ритмі ЧСС >70 уд/хв вважається маркером погіршення прогнозу виживання, то у хворих з ФП спроби більш інтенсивного зниження ЧСС до рівня <80 уд/хв, порівняно з <110 уд/хв, не забезпечили покращення прогнозу (дослідження RACE II). Крім того, в дослідженні RACE II спостерігалася навіть тенденція до збільшення кількості ускладнень у пацієнтів з ФП, у яких більш інтенсивно знижували ЧСС.

З цього приводу хочеться звернути увагу на вихідні характеристики пацієнтів з ХСН, синусовим ритмом і ФП, яких включали у великі контрольовані дослідження з використанням ББ. Наприклад, у дослідженні CIBIS II, у якому застосовували біспролол (Конкор), особи з ФП належали до категорії більш тяжких хворих – у них частіше спостерігався більш тяжкий функціональний клас СН (IV за NYHA), клапанна хвороба серця, більша частота використання дигоксину, вища вихідна ЧСС. Зауважимо, що її рівень до початку лікування Конкором вже був менше 90 уд/хв.

Таким чином, наявність ФП у пацієнтів з ХСН може бути маркером більш тяжкого клінічного стану і зумовлювати погіршення прогнозу, на який ББ в таких ситуаціях чинять менший вплив. З іншого боку, всі інші, крім ББ, засоби зменшення частоти серцевих скорочень у пацієнтів з ФП і ХСН не мають жодних доказів здатності покращувати прогноз виживання. Відтак, з позиції здорового глузду у нас немає жодних підстав не застосовувати бета-блокатори в пацієнтів з ХСН, яка поєднується з ФП.

У дослідженні CIBIS II на тлі лікування ББ вдалося досягти достовірного зниження ризику смерті у пацієнтів з ХСН і синусовим ритмом. Під час аналізу даних дослідження CIBIS II виявили, що результати застосування ББ не залежать від вихідної частоти ЧСС – і у хворих з вихідною ЧСС <72 уд/хв, і у пацієнтів з вихідною ЧСС >84 уд/хв використання біспрололу супроводжувалося достовірним покращенням прогнозу виживання порівняно з плацебо (рис. 1), причому цей ефект не залежав від ступеня зниження ЧСС і дози препарату (рис. 2).

Суперечливі результати досліджень свідчать також про необхідність дуже індивідуалізованого вирішення питання про оптимальну дозу ББ. Проте у багатьох пацієнтів з ХСН – і з синусовим ритмом, і з ФП є підстави для призначення біспрололу (Конкору) з метою покращення показників виживання.

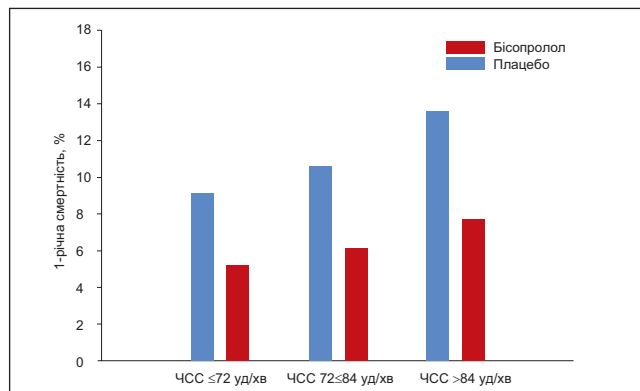


Рис. 1. Дослідження CIBIS II: вихідна ЧСС і смертність через рік після початку лікування біспрололом



О.Й. Жарінов

Наприкінці слід зазначити, що в клініці існує низка критеріїв, від яких залежить вибір першого засобу для контролю ЧСС при ХСН (рис. 3).

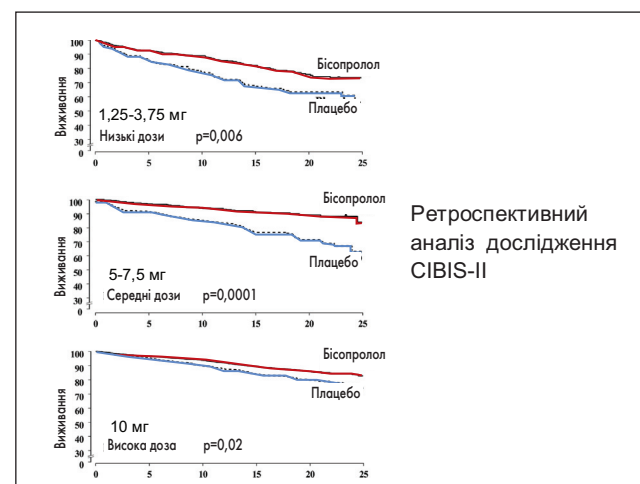


Рис. 2. Дослідження CIBIS II: ефект біспрололу не залежав від дози

Серцеві глікозиди:

- Гіпотензія
- Декомпенсація/гіперволемія
- Знижена ФВ ЛШ
- Відсутність супутніх шлуночкових порушень ритму
- Постійна ФП
- Пароксизмальна/персистуюча ФП, доцільність переходу в постійну ФП
- Пасивний спосіб життя

β-адреноблокатори:

- Нормо- або гіпертензія
- Еуволемія
- Знижена/збережена ФВ ЛШ
- Супутні шлуночкові порушення ритму
- Синусовий ритм
- Пароксизмальна ФП, доцільність збереження СР
- Активний спосіб життя

Рис. 3. Вибір першого засобу для контролю ЧСС

Як бачимо, ритм серця знаходиться серед цих критеріїв, і ББ слід використовувати у пацієнтів з пароксизмальною формою ФП, у яких вважається доцільним збереження синусового ритму.

Щодо впливу ББ на ризик виникнення ФП у хворих з СН, то ефективність ББ в цьому відношенні відрізняється, і переваги мають карведилол, біспролол і метопролол.

На підставі вищезазначеного можна зробити такі висновки:

– у великих дослідженнях з лікування СН ефект ББ залежав від ритму серця;

– критерії ефективності терапії (цільова ЧСС) у хворих з ФП інші, ніж у пацієнтів із синусовим ритмом;

– ББ без використання або після лікування дигоксином слід призначати хворим з СН і ФП для контролю ЧСС;

– питання щодо продовження чи припинення супутньої терапії дигоксином, очевидно, необхідно вирішувати з урахуванням дози ББ, яка застосовувалася.

Використання цих висновків як орієнтирів у веденні пацієнтів з ХСН у реальній практиці допоможе зберегти той крихкий баланс, якого ми завжди прагнемо і досягнення якого – справжнє мистецтво лікування.

Підготувала **Наталія Очеретяна**