

Місце β -блокаторів у лікуванні пацієнтів з порушеннями ритму



О.Й. Жарінов

Перед кожним лікарем терапевтичного профілю щодня постають питання: які β -блокатори (ББ), в яких дозах і з якою кратністю доцільно використовувати у пацієнтів з аритміями? Знайти відповіді на них нашому кореспонденту допоміг головний позаштатний спеціаліст МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика», завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Йосипович Жарінов.

? На Вашу думку, з чим пов'язана така велика кількість дискусійних питань і навіть міфів щодо використання ББ у пацієнтів з кардіологічною патологією?

— ББ посідають особливе місце в сучасній кардіології. Це одна із найстаріших груп препаратів, тому не дивно, що значна кількість проведених на сьогодні клінічних досліджень присвячені саме ББ. Цілком закономірно, що деякі положення щодо застосування цих препаратів постійно обговорюються в літературі, на кардіологічних симпозиумах і конференціях, але за своєю суттю є міфами. Розглянемо основні з них.

ББ не є препаратами першої лінії у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ). На нашій кафедрі проводилися спеціальні дослідження з приводу лікування АГ, у яких взяли участь понад 6 тис. пацієнтів із АГ. Виявилось, що абсолютна більшість пацієнтів, які в реальній клінічній практиці звертаються до терапевта чи кардіолога, мають фонові стани, що в сучасних рекомендаціях визначені як прямі показання до застосування саме ББ: наприклад, ішемічну хворобу серця (ІХС), хронічну серцеву недостатність (ХСН), дисфункцію лівого шлуночка, порушення серцевого ритму. Обстеження пацієнтів з АГ свідчить, що у більшості випадків у них наявні супутні захворювання, які є показаннями до застосування ББ.

ББ не показані при стабільних формах ІХС. Ретроспективні дослідження, проведені у Франції, результати яких були оприлюднені на одному з останніх європейських кардіологічних конгресів, свідчать про те, що показники виживаності у пацієнтів, які отримували ББ упродовж 5 років після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ), не були кращими, ніж у хворих, що припиняли лікування після 12 міс використання. Утім, варто наголосити, що ці дані є ретроспективними. Питання про можливість відміни ББ через рік після перенесеного ІМ за аналогією з подвійною антиагрегантною терапією є досить суперечливим. Доказова база щодо довготривалого використання ББ у такій ситуації практично відсутня. Всі існуючі дані стосуються саме 1-го року застосування, однак це не означає, що через 12 міс після перенесеного ІМ всім пацієнтам автоматично треба відмінити лікування ББ. Насправді у більшості хворих з ІМ в анамнезі є підстави для тривалої терапії ББ. Вона є доцільною у разі систолічної дисфункції лівого шлуночка та за наявності ознак ХСН.

ББ підвищують ризик виникнення цукрового діабету (ЦД). Цей міф з'явився не випадково: саме цьому питанню була присвячена значна кількість досліджень, проведених у 1980-1990-ті рр. Серед таких робіт доцільно згадати дослідження LIFE, результати якого свідчать про те, що порівняно з лозартаном застосування атенололу підвищує ризик виникнення нового ЦД на 25%. Чи означає це, що прийом ББ є потенційним фактором ризику розвитку ЦД? Слід враховувати, що ББ — це дуже різноманітна фармакотерапевтична група, і той факт, що атенолол здатен підвищити ризик виникнення ЦД, не можна екстраполювати на всі препарати даного класу. Також варто пам'ятати, що вказана здатність ББ сприяти виникненню ЦД може бути найбільш значущою для певної категорії хворих: пацієнтів із ЦД у сімейному анамнезі, наявністю ожиріння, осіб із пограничними рівнями глюкози крові. За відсутності перерахованих факторів призначення ББ для терапії основного захворювання можна вважати безпечним.

ББ можна використовувати незалежно від фонових ритму серця. У настановах з лікування хворих із ХСН зазначено, що призначення й титрування ББ не відрізняється у пацієнтів із синусовим ритмом

та у хворих із фоновою фібриляцією передсердь (ФП). Однак у реальному житті пацієнти з першої категорії, як правило, мають меншу частоту серцевих скорочень (ЧСС), ніж хворі другої категорії, тому для пацієнтів із ФП цільовий рівень ЧСС може бути принаймні на 10-20 уд./хв вищим, ніж для осіб із синусовим ритмом.

Позитивний вплив ББ на виживання хворих із ХСН залежить від дози і досягається лише за умови використання препаратів у цільових дозах. Якщо детально вивчити результати великих контрольованих досліджень, можна побачити, що і низькі, і помірні, і цільові дози ББ асоціюються з покращенням прогнозу виживання хворих. При цьому прямого порівняння титрування препаратів до різних доз не здійснювалось. Як до цього ставитися у клінічній практиці? Звичайно, необхідно прагнути досягти максимально переносимої дози ББ. Однак слід пам'ятати, що іноді титрування ББ потребує суттєвого періоду часу. Якщо ж, незважаючи на повільне титрування, не вдається досягти цільових доз препаратів і пацієнт продовжує отримувати ББ у помірних (чи низьких) дозах, то навіть у цьому випадку призначення ББ є доцільним, обґрунтованим та ефективним. Тобто прагнути до досягнення цільових доз ББ, звичайно, потрібно, однак й використання більш низьких доз має позитивний вплив на показники виживання хворих із ХСН.

Дискусійним та недостатньо висвітленим у літературі є питання застосування ББ з метою лікування порушень серцевого ритму. Слід зазначити, що останніми роками питання медикаментозного лікування у таких хворих відійшло на другий план, що пояснюється широким використанням кардіовертерів-дефібриляторів, серцевої ресинхронізуючої терапії. Однак медикаментозна терапія, безумовно, також зберегла своє місце, що відображено в протоколі лікування шлуночкових аритмій і профілактики раптової серцевої смерті, що був опублікований у 2015 р. Саме ББ вважаються препаратами вибору в лікуванні шлуночкових аритмій і профілактиці раптової серцевої смерті, а також у разі захворювань, що асоціюються з активацією симпатoadреналової системи та збільшеним ризиком серцево-судинної смерті: гіпертрофічної кардіоміопатії, синдрому подовженого інтервалу QT, аритмогенної дисплазії правого шлуночка, катехоламінергічної поліморфної шлуночкової тахікардії, ідіопатичної фібриляції шлуночків. Для перерахованих станів характерна наявність широкої доказової бази з використання ББ і незначна кількість досліджень терапевтичної ролі інших антиаритмічних препаратів. ББ мають потужний симптомний вплив, покращують стан пацієнтів із нейроциркуляторною дистонією, лабільністю нервової системи. Як засоби першої лінії терапії ББ використовують також у разі пролапсу мітрального клапану з наявністю клапанної регургітації.

? **Яка поширеність порушень ритму серед населення України? Для лікування яких з них застосовуються ББ?**

— В українській популяції поширеність різних форм ФП становить 12% (отже, абсолютна кількість таких пацієнтів може наблизитися до 800 тис. — 1 млн). Ще більш поширеними є різні форми екстрасистолічної аритмії. Водночас хворих із суправентрикулярними й шлуночковими пароксизмальними тахікардіями відносно небагато. Проте їх теж відносять до групи пацієнтів, яким показані ББ.

На нашу думку, препарати цього класу можуть використовуватися у більшості хворих із різними порушеннями ритму, за винятком осіб із брадикардією

або наявністю специфічних протипоказань до застосування ББ.

? **Чи можна виділити специфічні критерії необхідності призначення ББ?**

— Так, до таких критеріїв можна віднести особливості клінічного перебігу аритмій. Як вагомі аргументи «за» призначення препаратів класу ББ можна навести:

- активацію симпатoadреналової системи й переважання гіперкінетичного типу кровообігу;
- наявність фонової синусової тахікардії у більшості пацієнтів із пароксизмальними порушеннями ритму;
- шлуночкові аритмії високих градацій;
- потреба у лікуванні антиаритмічними препаратами I класу.

? **Як часто в Україні та світі загалом застосовуються ББ при аритміях? Як співвідноситься частота призначення цих препаратів і антиаритмічних засобів інших класів?**

— Загалом при порушеннях ритму ББ застосовуються дуже часто. Проте відповісти на це питання я можу, керуючись лише власним клінічним досвідом, оскільки в Україні, на жаль, немає реєстру даних щодо поширеності різних варіантів аритмій і частоти застосування для їх корекції ББ. Доступні широкому колу дані нечисленні й обмежуються результатами епідеміологічних досліджень, проведених певними науковими установами в окремих регіонах нашої країни. Такий обсяг інформації дає підстави стверджувати, що ББ найчастіше призначаються при клінічно значущій екстрасистолії — як шлуночкової, так і суправентрикулярної. У випадку суб'єктивно поганої переносимості екстрасистолії препарати цієї групи, призначені у невисоких дозах, забезпечують симптоматичний ефект, подібний до такого транквілізаторів. За наявності загрозових для життя шлуночкових тахіаритмій ББ переважно призначаються разом з аміодароном. При суправентрикулярних пароксизмальних тахікардіях (за необхідності — також при шлуночкової екстрасистолії) вони застосовуються не лише в комплексі з аміодароном, а й у комбінації з антиаритмічними препаратами I класу.

? **Чи доцільно комбінувати ББ з антиаритмічними засобами інших класів?**

— Так, доцільно. Ці препарати можна комбінувати з будь-якими антиаритмічними засобами, крім антагоністів кальцію (верапамілу, дилтіазему). Поєднаний прийом з антагоністами кальцію асоціюється з ризиком виникнення або підвищенням ступеня вже наявної атривентрикулярної блокади і/або брадикардії. Комбіноване призначення ББ з аміодароном, етацизином, пропафеноном, а також низкою інших засобів, які на сьогодні не представлені на українському фармацевтичному ринку, сприяє посиленню антиаритмічного ефекту, зниженню ймовірності проявів проаритмогенної дії цих препаратів.

У дослідженні CAST антиаритмічні препарати I класу погіршували виживаність пацієнтів, які перенесли ІМ, з порушеннями ритму на фоні збереженої функції лівого шлуночка. Водночас ретроспективний аналіз результатів цього випробування продемонстрував, що у пацієнтів, які отримували ББ, незалежно від режиму дозування, прогноз не погіршувався. Призначаючи ББ у комбінації з іншими антиаритмічними препаратами, ми насамперед прагнемо попередити виникнення їх проаритмогенних ефектів, особливо у пацієнтів зі структурними змінами міокарда.

Яка роль ББ у лікуванні пацієнтів із ФП?

— У багатьох національних і міжнародних рекомендаціях простежується чітка тенденція до обмеження місця ББ як препаратів першої лінії у пацієнтів з АГ. Водночас у Великій Британії ББ визнані препаратами першого вибору при ФП, якщо немає протипоказань до їх призначення. ББ забезпечують зменшення ЧСС, сприятливо впливають на перебіг основного захворювання, іноді реалізують антиаритмічний ефект, особливо виражений у пацієнтів з адренергічним типом кровообігу і пароксизмальною формою ФП, а також, як уже зазначалося, зменшують вірогідність проаритмогенної дії інших антиаритмічних засобів у разі одночасного їх застосування. ББ повинні призначатися навіть у випадку безсимптомних пароксизмів ФП, проте в цьому разі на перший план виходить не профілактика виникнення пароксизмів, а контроль ЧСС і терапія фонові патології.

У чому полягають основні принципи вибору ББ при порушеннях ритму?

— Вибір того чи іншого препарату класу ББ залежить від безпосередньої мети його призначення. Якщо порушення ритму виникає епізодично і супроводжується клінічними симптомами, то ми нерідко вдаємося до призначення одного з давно застосовуваних неселективних препаратів цієї групи — пропранололу. Подібні призначення при АГ сьогодні не вважають раціональними у зв'язку з відсутністю селективності, метаболічними побічними ефектами й незначною тривалістю антигіпертензивного ефекту пропранололу. Однак під час ведення пацієнтів із порушеннями ритму така тактика іноді виявляється досить ефективною.

Слід також пам'ятати, що хворим з аритміями показані ліпофільні ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності. Тільки на тлі застосування ліпофільних представників класу було продемонстровано зниження ризику раптової серцевої смерті у постінфарктних пацієнтів в найбільш значущих клінічних випробуваннях.

Найбільш вивченим серед ББ вважається метопролол, накопичена чимала доказова база його застосування. У керівництві з кардіології Ю. Браунвальда метопролол названий еталонним препаратом у лікуванні пацієнтів після перенесеного ІМ. Його дія вивчена при всіх станах, які є показаннями для призначення ББ. Так, у дослідженні МАРНУ ризик раптової смерті у пацієнтів з АГ, які приймали метопролол, був на 30% нижчим порівняно з таким у групі діуретиків. Доведено, що застосування різних лікарських форм метопрололу сприяє істотному зниженню ризику раптової серцевої смерті у хворих із ХСН.

Хочу зазначити, що одними з найчастіше використовуваних ББ у рутинній клінічній практиці є генеричні препарати метопрололу тартрату — Егілок і Егілок Ретард («Егіс», Угорщина). На мій погляд, передбачуваність дії і висока якість — досить вагомі аргументи для того, щоб під час лікування пацієнтів із кардіальною патологією та порушеннями серцевого ритму зупинити свій вибір на препараті Егілок і його пролонгованій формі.

Які дози метопрололу застосовуються у пацієнтів з аритміями?

— Згідно із затвердженими на сьогодні стандартами лікування ІХС і ХСН, доза метопрололу повинна становити 150-200 мг/добу залежно від форми препарату (швидкої або пролонгованої дії). Пацієнтам з АГ слід призначати мінімальну ефективну дозу метопрололу. У випадку його застосування як основного антиаритмічного засобу ефективними можуть бути різні дози препарату. В аритмології немає жорстких рекомендацій щодо того, в яких дозуваннях необхідно призначати препарат при виникненні різних порушень ритму. Тим не менш, очевидно, що для зниження ризику раптової серцевої смерті у пацієнтів, які перенесли ІМ, а також у хворих із ХСН метопролол слід прагнути застосовувати у високих терапевтичних дозах. Досягнутий у цьому випадку антиаритмічний ефект

частково обумовлений мембраностабілізуючими властивостями метопрололу.

Якщо метопролол призначають у комбінації з аміодароном, то його дозу слід титрувати до досягнення цільового рівня ЧСС. При цьому дози обох препаратів можуть виявитися невисокими. Іноді ці лікарські засоби призначають у зворотній послідовності. Тоді дозу аміодарону визначають відповідно до рівня ЧСС, досягнутого на фоні прийому метопрололу. Отже, дози обох препаратів суттєво залежать від того, який засіб був призначений першим.

Яка кратність призначення препарату Егілок пацієнтам з порушеннями ритму?

— На відміну від АГ та ІХС при лікуванні деяких порушень ритму не завжди потрібно забезпечувати дію ББ протягом 24 год на добу, наприклад при рідкісних епізодах пароксизмальних тахіаритмій. У такому випадку критика застосування короткодійних препаратів недоречна. При згаданих формах порушень можна призначати як швидкодіючий пероральний Егілок, так і сучасні ін'єкційні ББ (залежно від того, в якій термін потрібно досягти зниження ЧСС). Пролонговані форми лікарських засобів, такі як Егілок Ретард, можуть призначатися 1 р/добу, наприклад у пацієнтів з постійною тахіформною ФП або шлуночковими порушеннями ритму після ІМ, але за умови, що в нічний час доби не спостерігається вираженої брадикардії.

Таким чином, дискусії та міфи навколо деяких «класичних» препаратів іноді свідчать не про необхідність обмежувати їх використання в практичній діяльності, а більшою мірою про різноплановість доказової бази, значну кількість ефектів у одного лікарського засобу, універсальність його застосування при численному переліку нозологій. Звичайно, це твердження підходить лише для випадків призначення перевірених часом препаратів, адекватного режиму дозування та дотримання принципів раціонального застосування ББ.

Підготувала **Олександра Меркулова**



Сімейство Егілок – індивідуальний підбір терапії для кожного пацієнта

Егілок®

МЕТОПРОЛОЛ

1 таблетка містить 25 мг, 50 мг або 100 мг метопрололу тартрату



Егілок® Ретард

МЕТОПРОЛОЛ

1 таблетка містить 50 мг або 100 мг метопрололу тартрату



Показання до застосування β-блокаторів

	АГ	ІХС		Порушення ритму	Гіпертензоз	Профілактика нападів мігрені
		Стенокардія	Після ІМ			
Егілок®	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙	⊙

Приймати незалежно від прийому їжі

Побічні реакції. Егілок. Порушення сну, запаморочення, головний біль, серцебиття, артеріальна гіпотензія, шкірні алергічні реакції, підвищена втомлюваність та ін. РП. UA/0946/02/01, UA/0946/02/02 від 18.07.2013р.
Егілок Ретард. Брадикардія, серцебиття, стомлюваність, запаморочення, головний біль, порушення сну, шкірні алергічні реакції, нудота, здуття, печія та ін. РП. UA/9635/01/01, UA/9635/01/02, UA/9635/01/03 від 21.07.2014р.
Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Відпускається за рецептом лікаря. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів.

Представництво «ЕГІС ФАРМАС'ЮТИКАЛС ПЛС» в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т.
Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

