

Регуляция адренергического тонуса как фундаментальная предпосылка эффективной антигипертензивной терапии: ключевая роль бета-блокаторов

Е.А. Коваль

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Место бета-адреноблокаторов (БАБ) в лечении пациентов с артериальной гипертензией (АГ) не раз становилось предметом дискуссий. С появлением ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов кальция (АК), блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) БАБ и диуретики как традиционные средства стали отходить на второй план и получили роль препаратов сравнения.

При детальном изучении отдельных форм АГ исследователи часто задавались вопросом, а есть ли вообще место для БАБ в терапии АГ? Рассматривая эссенциальную АГ как невроз высших корковых центров (застойное возбуждение) с симпатической гиперактивацией, передающейся на периферию, и вторичной стимуляцией продукции ангиотензина II, логично ожидать эффекта от применения препаратов центрального действия. Центральные антиадренергические средства (клонидин, раувольфия), несмотря на достаточно выраженное антигипертензивное действие, вызывают значительные побочные эффекты, поэтому отодвинуты на второй план новыми, более специфическими средствами. Моксонидин характеризуется несколько более благоприятным профилем безопасности, тем не менее его прием сопряжен с такими неблагоприятными явлениями, как сонливость, сухость во рту, и, согласно всем современным руководствам, как зарубежным, так и украинским (2012), он является препаратом резерва в лечении АГ. Он имеет достаточно узкую клиническую нишу (преимущественно у лиц с признаками симпатической гиперактивации, которые не переносят БАБ), в то время как спектр состояний, при которых могут применяться БАБ, является самым широким. Сюда входят такие распространенные коморбидности, как АГ и ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ и сердечная недостаточность (СН).

В национальном исследовании UNIVERS [1] было показано, что большинство пациентов с хронической СН (ХСН) в Украине имеют АГ (88%) с частотой сердечных сокращений (ЧСС) в покое ≥ 70 уд/мин (75%). При этом 67% больных проводилась терапия БАБ. Резерв для более широкого применения БАБ в Украине очевиден.

Еще одной значительной клинической проблемой является заместительная терапия тиреоидными гормонами при гипофункции щитовидной железы, особенно распространенной у лиц старших возрастных групп на фоне вышеописанных кардиоваскулярных коморбидностей. Без одновременного приема именно кардиоселективных БАБ достижение эутиреоидного состояния часто сопровождается плохо контролируемой АГ, развитием либо усугублением проявлений СН, и даже развитием пароксизмов мерцательной аритмии (МА). Среди больных, включенных нами в регистр GARFIELD, впервые развившийся пароксизм МА на фоне приема L-тироксина без сопутствующего приема БАБ был выявлен в 9,7% случаев. Восстановление и поддержание синусового ритма было достигнуто путем одновременной коррекции дозы L-тироксина в сторону снижения, на фоне регулярного контроля уровня тиреотропного гормона (ТТГ), и постоянной терапии бисопрололом (Конкор) под контролем артериального давления (АД) и ЧСС.

Типичный клинический сценарий: женщина старше 55 лет с установленным диагнозом аутоиммунного тиреоидита, умеренной АГ (I-II), возможно, также с сахарным диабетом по назначению эндокринолога принимает препарат L-тироксин, после чего поступает в стационар с пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП) или с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). В этой



КОНКОР КОР

Оригінальний бісопролол



- Для лікування хронічної серцевої недостатності^{1, 2}

Тепер у НОВІЙ упаковці!



КОНКОР КОР 2,5 мг Бісопролол

Таблетки, акриті плівковою оболонкою.
1 таблетка містить бісопрололу фумарату 2,5 мг.
За рецептом.

Для перорального застосування.
Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25° С.
Зберігати у недоступному для дітей місці!
Перед застосуванням уважно читайте інструкцію для медичного застосування.

30 таблеток

Реєстр. посв. в Україні
№ UA/3322/01/01



ВВ! Препарат у попередній упаковці може перебувати в продажу до завершення терміну придатності

Коротка інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг бісопрололу фумарату. Таблетки, акриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання:** ХСН із системою дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами АПФ, діуретиками та, при необхідності, серцевими глікозидами. **Спосіб застосування та дози:** препарат Конкор Кор слід приймати не розжовуючи, вранці незалежно від прийому їжі, запиваючи невеликою кількістю рідини. Лікування ХСН починається з 1,25 мг бісопрололу фумарату 1 раз на день з подальшою титрацією до 10 мг на добу. Максимальна рекомендована доза при ХСН — 10 мг на добу. **Фармакологічні властивості.** Селективний бета-1-адреноблокатор. Чинить антиагоністичну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні за рахунок зменшення ЧСС і зниження серцевого викиду і зниження артеріального тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, ознаки погіршення серцевої недостатності; запаморочення, головний біль; нудота, блювання, діарея, запор; відчуття холоду або зніження кінцівок, артеріальна гіпотензія; астенія, стомлюваність. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. н. МОЗ України:** №UA/3322/01/01 від 30.04.2015. **Виробник:** Мерк КГГА, Німеччина. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичників і фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. АПФ — ангіотензинперетворюючий фермент, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 2. Pascal de Groot et al. Bisoprolol in the treatment of chronic heart failure. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(4): 431–439.

ТОВ «Тakeda Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0999, факс: (044) 390 2929, www.takeda.ua

ситуации не следует забывать о коррекции дозы L-тироксина (на практике больные крайне редко проверяют уровень ТТГ после назначения терапии и достижения эутиреоидного состояния). БАБ назначается одним из первых. Препаратом выбора является бисопролол (Конкор) – средство с преимущественно β_1 -блокирующим механизмом действия и максимальным антиаритмическим эффектом, что особенно значимо ввиду невозможности назначения длительной терапии амиодароном. Кардиоселективность бисопролола также дает возможность избежать развития таких нежелательных эффектов, как бронхоконстрикция, снижение толерантности к физическим нагрузкам за счет уменьшения кровотока в скелетных мышцах, усиление инсулинорезистентности и метаболических нарушений.

Тем не менее в свете убедительной доказательной базы органопротекторных и прогноз-модифицирующих эффектов новых антигипертензивных препаратов, в частности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), преимущества БАБ у пациентов без клинически явной ИБС или СН уже не выглядят сегодня столь впечатляющими в глазах клиницистов. Наконец, появились обсуждения о возможности исключения БАБ из препаратов первой линии для лечения пациентов с АГ, особенно после выхода рекомендаций Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE) в 2011 году.

Позиции БАБ в современных экспертных рекомендациях

В рекомендациях NICE по лечению взрослых пациентов с АГ [2] указано, что БАБ не являются предпочтительными препаратами для терапии АГ, однако их можно применять у пациентов более молодого возраста, особенно:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к приему ИАПФ или БРА;
- у женщин детородного возраста;
- у лиц с признаками повышенной симпатической активности.

Что касается последней категории, то таких пациентов – значительное количество. В остальных случаях БАБ рекомендованы в качестве четвертого препарата в комбинации при резистентной АГ. Если терапия начинается с БАБ, и требуется присоединение еще одного антигипертензивного препарата, то вторым препаратом должен быть АК (предпочтение перед тиазидными диуретиками) для снижения риска развития сахарного диабета.

Вместе с тем следует отметить, что рекомендации NICE формируются не только на основании доказательств эффективности и безопасности, но и с учетом фармакоэкономических данных. ИАПФ и АК обеспечивают высокую эффективность, но являются относительно дорогостоящими. Диуретики при достаточно высокой эффективности характеризуются самой низкой стоимостью. Поэтому, исходя из фармакоэкономического анализа, составители рекомендаций NICE 2011 года сделали вывод о том, что антигипертензивная терапия должна основываться на назначении ИАПФ, АК и диуретиков, а БАБ следует переместить на третье-четвертое место.

Американские эксперты в данном вопросе занимают противоречивую позицию. В рекомендациях восьмого Объединенного национального комитета (JNC8) [3] в качестве препаратов первой линии для общей неафроамериканской популяции, включая лиц с сахарным диабетом, предписано начинать терапию с тиазидного диуретика, АК, ИАПФ или БРА (рекомендация умеренной силы – уровень доказательств В). БАБ же не рекомендованы на основании результатов исследования LIFE, в котором на фоне терапии БАБ (атенололом) было зарегистрировано большее количество событий комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда (ИМ) или инсульт), чем при приеме БРА, преимущественно за счет инсультов. Однако в том же документе указано, что в других сравнительных исследованиях БАБ не отличались от представителей рекомендованных классов первой линии по эффективности, или же данных недостаточно, чтобы сопоставить клинические эффекты.

Рекомендации Европейского общества кардиологов [4] и Национальные украинские рекомендации по лечению АГ ставят БАБ в один ряд с другими препаратами первой линии (ИАПФ, БРА, АК и диуретиками) и предлагают их для начала или продолжения лечения АГ в режиме монотерапии или в комбинациях (класс рекомендаций I, уровень доказательств А).

В последние годы велись дискуссии об ограничении применения БАБ у пациентов с хронической ИБС и перенесенным ИМ. Активное обсуждение в научном сообществе вызвала публикация результатов обсервационного исследования S. Bangalore и соавт. [5]. Сопоставление исходов при продленном наблюдении за тремя когортами пациентов из регистра REACH (перенесенный ИМ, 14 043 пациента; диагноз ИБС без ИМ, n=12012 и только факторы риска ИБС, n=18653) показало, что применение

БАБ не ассоциировалось со снижением риска наступления комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт). Авторы исследования отметили, что полученные результаты согласуются с действующими рекомендациями Американской ассоциации сердца и Американского колледжа кардиологов по вторичной профилактике у пациентов с ИБС. Терапия БАБ настоятельно рекомендуется (класс рекомендаций I) для лечения пациентов с СН, ИМ или ОКС длительностью до 3 лет после перенесенного ИМ, но более продолжительная терапия получила рекомендацию класса IIa [6]. Кроме того, рекомендация по применению БАБ у всех остальных пациентов с коронарными и другими сосудистыми заболеваниями была понижена до класса IIb. Подобным образом в европейских рекомендациях по вторичной профилактике длительная терапия БАБ рекомендуется только у пациентов со сниженной систолической функцией левого желудочка – ЛЖ (класс рекомендаций I) [7].

Вместе с тем сами же авторы исследования отмечают отсутствие данных о том, какие именно БАБ назначались пациентам в рамках регистра REACH. Рекомендации по выбору конкретных БАБ есть только в отношении пациентов с СН, но не с АГ. В период проведения исследования S. Bangalore и соавт. вторым БАБ по частоте назначений в США был атенолол – не лучший вариант для длительной терапии, который в настоящее время не рекомендован даже больным, перенесшим ОКС, после публикации результатов классического метаанализа N. Freemantle еще в конце 1990-х годов [8].

Симпатическая гиперактивация: от ранней стадии АГ до ремоделирования сердца

Не вызывает сомнения физиологическая роль автономной нервной системы в регуляции сердечно-сосудистых функций и контроле АД, как в состоянии покоя, так и при адаптивном ответе на действие средовых стимулов. Одной из самых очевидных и признанных в кардиологии является гипотеза о том, что происхождение, прогрессирование и исходы АГ связаны с дисфункцией автономного контроля сердечно-сосудистой системы, и особенно с аномальной активацией симпатического отдела [9]. Эта гипотеза была подтверждена в экспериментальных и клинических исследованиях. Прямые доказательства ранней активации симпатической нервной системы (СНС) получены в исследованиях у лиц

с высоким нормальным АД, с АГ в молодом возрасте, со скрытой АГ, с АГ «белого халата».

Аномально высокие уровни циркулирующих в крови адренергических нейротрансмиттеров – норэпинефрина и эпинефрина – были выявлены в нескольких исследованиях у нормотензивных детей и подростков с семейным анамнезом АГ [10].

Надежным методом оценки симпатического тонуса является измерение мышечной активности симпатического нерва – muscle sympathetic nerve activity (MSNA), которое стало относительно доступным после появления современных усовершенствованных методов оценки. Сегодня это разновидность микронейрографии с регистрацией импульсов в постганглионарных симпатических волокнах соматических нервов, например, n. peroneus, в состоянии покоя и при активации барорефлексов. В исследовании G. Seravalle и соавт. [11] показано достоверное усиление MSNA у лиц с высоким нормальным АД по отношению к лицам с нормальным или оптимальным АД: $51,3 \pm 2,0$ против $40,3 \pm 2,3$ и $41,1 \pm 2,6$ импульса на 100 сокращений сердца соответственно; $p < 0,01$. И это усиление симпатической активности, по мнению авторов, может быть вовлечено наряду с другими факторами в прогрессирование состояния от прегипертензии до клинически явной АГ.

Подобная закономерность наблюдалась в микронейрографических исследованиях у пациентов со скрытой АГ и АГ «белого халата»: амплитуда и частота всплесков активности симпатического нерва были достоверно выше по сравнению с нормотензивным контролем [12-14].

Что касается стадий АГ с поражением органов-мишеней, то усиление влияния СНС убедительно доказано у пациентов, у которых развивается гипертрофия ЛЖ или застойная (ЗСН) [15, 16]. Самый высокий тонус СНС наблюдался у пациентов с комбинацией АГ и застойной СН (рис. 1).

В исследовании G. Grassi и соавт. [17] впервые было показано достоверное усиление MSNA у пациентов с нелеченной АГ и диастолической дисфункцией ЛЖ ($+28,9\%$; $p < 0,05$ по сравнению с лицами с сопоставимым повышением АД, но без диастолической дисфункции). Обсуждается, что симпатическая гиперактивация, которая предположительно связана с нарушением барорефлексов, может обуславливать повышение сердечно-сосудистого риска у пациентов с диастолической СН.

Прямые и непрямые показатели нейроадренергической функции указывают на роль гиперактивации

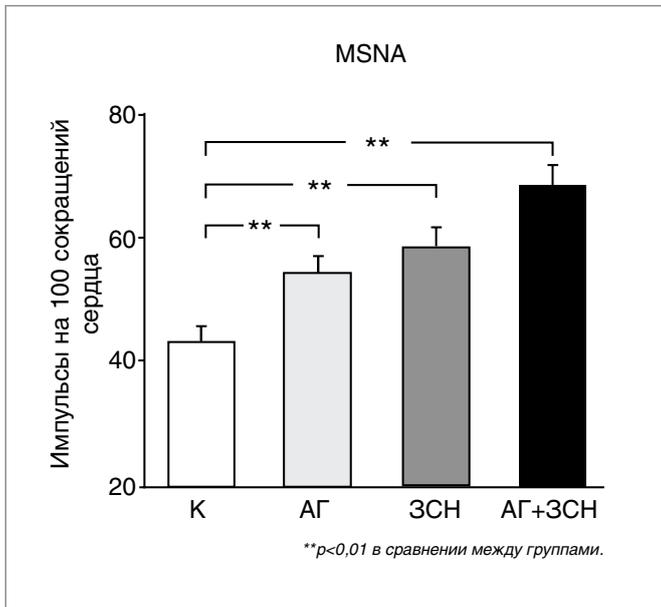


Рис. 1. Средние показатели MSNA у здоровых нормотензивных лиц группы контроля (К), пациентов с АГ, застойной ЗСН или сочетанием АГ с ЗСН. Адаптировано по G. Mancía, G. Grassi [9] в модификации

возраста ($58,6 \pm 2,1$ года) с резистентной АГ, которые принимали в среднем по $4,6 \pm 0,3$ антигипертензивных препарата, показатели АД были достоверно выше ($172,2 \pm 1,7 / 100,7 \pm 1,2$ мм рт. ст.), чем у нормотензивных лиц группы контроля ($132,1 \pm 1,3 / 82,1 \pm 0,9$ мм рт. ст.) и у лиц с контролируемой АГ ($135,5 \pm 1,2 / 83,6 \pm 0,9$ мм рт. ст.; $p < 0,01$). Это сопровождалось достоверным повышением показателя MSNA, скорректированного по ЧСС: $87,8 \pm 2,0$ против $46,8 \pm 2,6$ и $59,3 \pm 1,7$ импульса на 100 сокращений сердца соответственно ($p < 0,01$). По данным регрессионного анализа повышение MSNA, наблюдаемое у пациентов с резистентной АГ, достоверно ассоциировалось с гемодинамическими, гормональными и метаболическими переменными, включая уровни альдостерона в плазме. Таким образом, нарушенные барорефлекторные механизмы наряду с гемодинамическими и нейрогуморальными факторами могут лежать в основе феномена резистентной АГ.

В настоящее время доказана не только ключевая роль симпатической гиперактивации в патогенезе АГ, но и прямое негативное влияние на прогноз. В нескольких исследованиях у разных категорий пациентов (ХСН, почечная недостаточность, инсульт) показано увеличение смертности и частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при повышении уровня различных маркеров активации СНС – норэпинефрина в плазме, норэпинефрина в миокарде и показателя MSNA [9].

Основным эффектом БАБ является защита органов-мишеней от симпатической гиперактивации, которой, по современным представлениям, отводится главная роль в патогенезе эссенциальной АГ (рис. 2).

СНС в развитии и прогрессировании почечной недостаточности у пациентов с АГ. G. Grassi и соавт. [18] продемонстрировали достоверную обратную корреляцию между снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и показателем MSNA ($r = -0,59$; $p < 0,0001$).

Наконец, получены данные о том, что устойчивая к терапии АГ также является состоянием симпатической гиперактивации, более выраженной по магнитуде, чем у пациентов с контролируемой АГ [19]. В исследовании у пациентов среднего

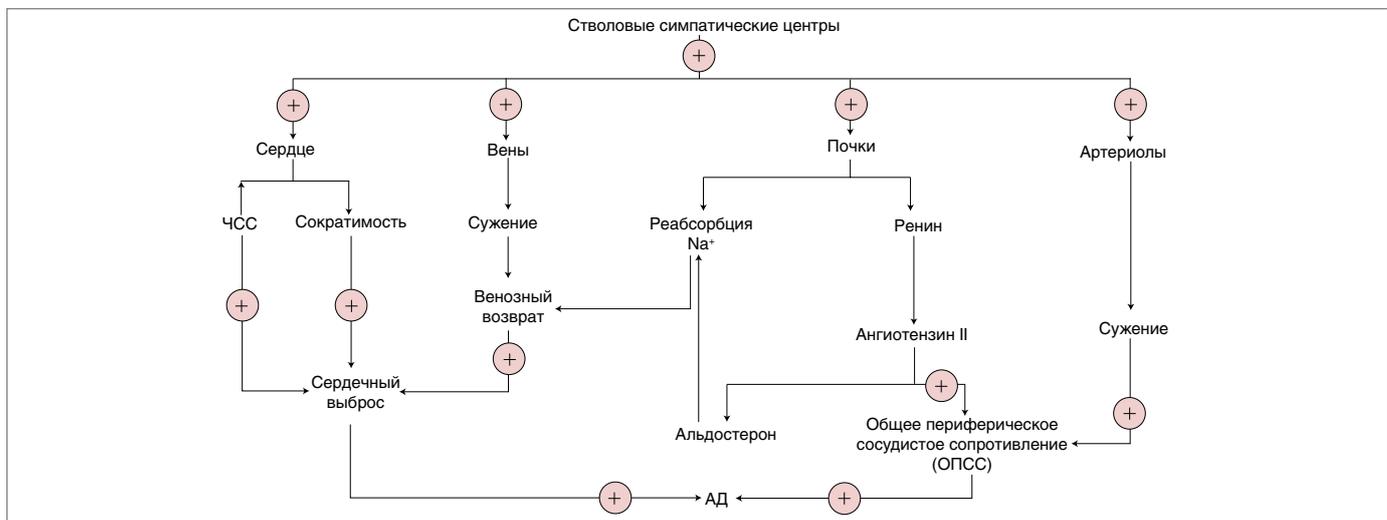


Рис. 2. Активация СНС и патогенез АГ (по J.B. Young, L. Landsberg, in P. Sleight и соавт. (eds), Scientific Foundations of Cardiology, London, Heinemann, 1981 в модификации)

В свете вышеизложенного представляется рациональной идея раннего включения БАБ в базисную терапию АГ с целью хронического подавления СНС и улучшения прогноза.

По данным недавно опубликованного метаанализа 68 рандомизированных контролируемых исследований [20], терапия БАБ не уступала по влиянию на смертность и частоту наступления нефатальных конечных точек сердечно-сосудистого континуума терапии другими антигипертензивными препаратами по сравнению с плацебо (рис. 3). В пяти исследованиях с участием в общей сложности более 18 тыс. пациентов БАБ достоверно снижали частоту развития инсультов (на 23%), ИБС (на 12%) и сердечно-сосудистую смертность (на 15%). По данным двух исследований, на фоне приема БАБ на 43% уменьшился риск развития СН. Авторы метаанализа сделали выводы в пользу традиционной точки зрения: снижение АД, независимо от того, какими препаратами оно достигается, приводит к уменьшению частоты осложнений. БАБ, как и другие антигипертензивные препараты, положительно влияют на прогноз.

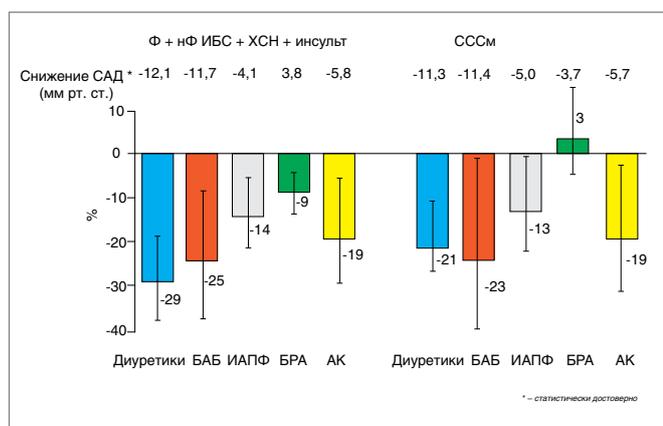


Рис. 3. Относительное снижение риска фатальных (Ф) и нефатальных (нФ) осложнений и сердечно-сосудистой смертности (СССМ) при снижении систолического АД (САД) на фоне терапии разными антигипертензивными препаратами (диаграмма построена по данным метаанализа С. Thotopoulos и соавт. [20])

Симпатическая активация и риск развития фибрилляции предсердий

Автономная нервная система, особенно баланс адренергического/холинергического тонуса, оказывает отчетливое влияние на риск развития фибрилляции предсердий (ФП). В предсердиях катехоламины могут изменить любой из электрофизиологических механизмов инициации и поддержания ФП. Катехоламины могут вызвать мембранные потенциалы

в фазу после деполяризации, усиливая ток ионов Ca^{2+} и влияя на последующий обмен Na^+ - Ca^{2+} , а также усиливая автоматизм. Они также могут влиять на механизм *ge-entry*, изменяя возбудимость и проводимость в большей мере, чем терминальную реполяризацию или рефрактерный период. До сих пор не ясно, какие из механизмов являются доминирующими в развитии ФП. Вероятно, это зависит от конкретного заболевания сердца и адренергического тонуса. Например, известно, что СН как основная причина ФП вызывает адренергическую активацию и адаптационные изменения – электрофизиологическое ремоделирование предсердий, нарушения кальциевого гомеостаза [21].

БАБ применяются для лечения пациентов с ФП преимущественно в рамках стратегии контроля частоты желудочковых сокращений за счет эффекта замедления атриовентрикулярного проведения. Однако БАБ также способны уменьшать частоту развития ФП, особенно у пациентов с СН или после операций на сердце, когда адренергический тонус повышен. Постоянная терапия БАБ ремоделирует предсердия, увеличивая рефрактерный период, что сопряжено с антиаритмическим действием. Более того, механизмы подавления ФП под действием БАБ могут ассоциироваться с угнетением аритмогенного тока Ca^{2+} в совокупности с эффектами адаптации к терапии. Лучшее понимание контроля и вовлечения адренергической системы в базовые механизмы развития ФП при разных заболеваниях сердца может способствовать оптимизации терапии [21].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению ФП в разделе «Фармакологический контроль ритма» указано, что БАБ могут быть особенно полезными при высоком адренергическом тонусе или симптомной ишемии миокарда, которые часто ассоциируются с ФП. Постоянная терапия БАБ в ряде исследований показала себя как эффективная и безопасная в сравнении с плацебо и дигоксином. В крупном исследовании AFFIRM БАБ успешно применялись для жесткого контроля ритма [22].

Другие антигипертензивные препараты также могут влиять на риск развития ФП. Предполагается, что блокаторы РАС обладают преимуществами, обусловленными их влиянием на предсердное ремоделирование. Вместе с тем некоторые данные указывают на сопоставимый эффект снижения риска развития ФП у пациентов с АГ на фоне длительного приема БАБ. Так, в исследовании по типу «случай-контроль» проанализированы данные 4661 пациента с ФП

и 18 642 больных, подобранных по характеристикам лиц контрольной группы из популяции более 680 тыс. пациентов, получающих лечение АГ у врачей первичной практики в Великобритании [23]. Анализ проводился с целью сравнения риска развития ФП среди гипертоников, которые принимали ИАПФ, БРА или БАБ, с референтной группой пациентов, получавших АК (АК выбраны для сравнения, поскольку способны усиливать симпатическую активацию). В результате снижение риска получено во всех подгруппах по сравнению с терапией только АК:

- ИАПФ – отношение шансов (ОШ) 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) от 0,65 до 0,87;
- БРА – ОШ 0,71; ДИ 0,57-0,89;
- БАБ – ОШ 0,78; ДИ 0,67-0,92.

Таким образом, длительная терапия БАБ обеспечивает такой же профилактический эффект в отношении развития ФП, как и блокаторы РАС.

Наименее связанным с адренергической стимуляцией долгое время считается процесс фиброза миокарда, неразрывно связанный с длительным существованием АГ с последующим возникновением СН с сохраненной фракцией выброса (сФВ). Хотя ни один из классических нейромодулирующих классов препаратов в лечении АГ не продемонстрировал столь же явных прогностических успехов в терапии СН с сФВ, БАБ традиционно исключаются из этого перечня, уступая дорогу модуляторам РАС, поскольку они прямо подавляют профибротический потенциал ангиотензина II и альдостерона. Однако картина патогенеза кардиального фиброза, судя по последним фундаментальным данным 2016 года [24], значительно отличается от устоявшегося моноекторного подхода. Известно, что хроническая стимуляция симпато-адреналовой системы ведет не только к гипертрофии миокарда, но и к фиброзу. Умеренная стимуляция β_2 -адренорецепторов повышает уровень цАМФ, подавляя синтез и секрецию различных форм коллагена. Кроме того, такая стимуляция ингибирует преобразование кардиальных фибробластов в миофибробласты, индуцируемое мощным профибротическим цитокином TGF β . Иным недавно открытым механизмом является усиление продукции β -аррестина, особенно в сердцах лиц с АГ и начальной систолической дисфункцией ЛЖ. Таким образом, мы опять возвращаемся к концепции селективной β_1 -блокады с сохранением физиологических колебаний в стимуляции β_2 -адренорецепторов, что достигается назначением селективных β_1 -БАБ, в частности, того же бисопролола (Конкор).

В настоящее время ученые работают над терапевтической стратегией селективного подавления данных цитокинов, однако прием множества препаратов узконаправленного действия – это зачастую прямой путь скорее к полипрагмазии, чем к приверженности к клинически эффективной полипотентной базисной терапии, хотя индивидуально он, несомненно, будет эффективен при правильной стратификации больных.

В заключение следует перечислить клинические состояния и сопутствующие заболевания у пациентов с АГ, при которых терапия БАБ обеспечивает доказанные преимущества или не имеет альтернативы:

- перенесенный ИМ;
- стенокардия;
- тахикардия;
- все формы ФП (пароксизмальная, персистирующая, постоянная);
- ХСН с систолической дисфункцией;
- глаукома;
- беременность (в первую очередь бисопролол);
- ОКС;
- тиреотоксикоз и заместительная терапия тиреоидными гормонами при наличии АГ;
- мигрень;
- эссенциальный тремор;
- периоперационная АГ;
- избыточный прессорный ответ на нагрузку и стресс (гиперреактивность СНС);
- ортостатическая АГ;
- аневризма аорты;
- после аортокоронарного шунтирования.

При лечении АГ достижение эффекта во многих случаях зависит от применения комбинации препаратов. У всех препаратов есть преимущества и недостатки, требующие индивидуализации терапии. Что касается роли БАБ в лечении пациентов с АГ, то на основании рассмотренной доказательной базы можно сделать следующие выводы.

– Исходя из современных представлений о патогенезе эссенциальной АГ, подавление симпатической гиперактивации путем раннего назначения БАБ является фундаментальной предпосылкой эффективной антигипертензивной терапии.

– Назначение БАБ, в том числе в качестве стартовой терапии АГ, имеет под собой убедительную доказательную базу, в том числе в отношении влияния на прогноз и выживаемость пациентов, и рекомендуется Европейским обществом кардиологов наряду с другими препаратами первой линии.

– В ряде клинических ситуаций, таких как сочетание АГ с ИБС, ХСН, патологией щитовидной железы, БАБ обладают неоспоримыми преимуществами.

– Применение кардиоселективных БАБ, таких как бисопролол (Конкор), позволяет избежать побочных эффектов, связанных с периферической блокадой β_2 -адренорецепторов.

Литература

1. Воронков Л.Г. Пациент із ХСН в Україні: аналіз даних популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS / Л.Г. Воронков // Серцева недостатність. – 2012. – № 1 (1). – С. 8-13.
2. Hypertension in adults: diagnosis and management. // NICE guidelines [CG127]. – 2011 [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-Guidance>.
3. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC8) / [P.A. James, S. Oparil, B.L. Carter et al.] // JAMA. – 2013. – № 311. – P. 507-520.
4. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / [G. Mancia, R. Fagard, K. Narkiewicz et al.] // Eur Heart J. – 2013. – № 34. – P. 2159-2219.
5. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. / [S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania et al.] // JAMA. – 2012. – № 308. – P. 1340-1349.
6. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation / [S.C. Smith, E.J. Benjamin, R.O. Bonow et al.] // Circulation. – 2011. – № 124. – P. 2458-2473.
7. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation / [C.V. Hamm, J.P. Bassand, S. Agewall et al.] // Eur Heart J. – 2011. – № 32. – P. 2999-3054.
8. beta Blockade after myocardial infarction: systematic review and meta regression analysis / [N. Freemantle, J. Cleland, P. Young et al.] // BMJ. – 1999. – № 318. – P. 1730-1737.
9. Mancia G. The autonomic nervous system and hypertension / G. Mancia, G. Grassi // Circ Res. – 2014. – № 114. – P. 1804-1814.
10. Psychosomatic factors in borderline hypertensive subjects and offspring of hypertensive parents. Hypertension / [C. Perini, F.B. Muller, U. Rauchfleisch et al.] // Hypertension. – 1990. – № 16. – P. 627-634.
11. Sympathetic nerve traffic and baroreflex function in optimal, normal, and high-normal blood pressure states. / [G. Seravalle, L. Lonati, S. Buzzi et al.] // J Hypertens. – 2015. – № 33. – P. 1411-1417.
12. Sympathetic neural mechanisms in white-coat hypertension / [P.A. Smith, L.N. Graham, A.F. Mackintosh et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2002. – № 40. – P. 126-132.
13. Relationship between central sympathetic activity and stages of human hypertension. / [P.A. Smith, L.N. Graham, A.F. Mackintosh et al.] // Am J Hypertens. – 2004. – № 17. – P. 217-222.
14. Neurogenic abnormalities in masked hypertension / [G. Grassi, G. Seravalle, F.Q. Trevano et al.] // Hypertension. – 2007. – № 50. – P. 537-542.
15. Hypertensive left ventricular hypertrophy: relation to peripheral sympathetic drive / J.P. Greenwood, E.M. Scott, J.B. Stoker, D.A. Mary // J Am Coll Cardiol. – 2001. – № 38. – P. 1711-1717.
16. Effects of hypertension and obesity on the sympathetic activation of heart failure patients / [G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano et al.] // Hypertension. – 2003. – № 42. – P. 873-877.
17. Sympathetic and baroreflex cardiovascular control in hypertension-related left ventricular dysfunction / [G. Grassi, G. Seravalle, F. Quarti-Trevano et al.] // Hypertension. – 2009. – № 53. – P. 205-209.
18. Early sympathetic activation in the initial clinical stages of chronic renal failure. / [G. Grassi, F. Quarti-Trevano, G. Seravalle et al.] // Hypertension. – 2011. – № 57. – P. 846-851.
19. Marked sympathetic activation and baroreflex dysfunction in true resistant hypertension. / [G. Grassi, G. Seravalle, G. Brambilla et al.] // Int J Cardiol. – 2014. – № 177. – P. 1020-1025.
20. Thomopoulos C. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 4. Effects of various classes of antihypertensive drugs: Overview and meta-analyses / C. Thomopoulos, G. Parati, A. Zanchetti. // Journal of Hypertension. – 2015. – № 33. – P. 195-211.
21. Workman A.J. Cardiac adrenergic control and atrial fibrillation / Workman. // Arch Pharmacol. – 2010. – № 381. – P. 235-249.
22. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) / [A.J. Camm, P. Kirchhof, G.Y. Lip et al.] // Eur Heart J. – 2010. – № 31. – P. 2369-2429.
23. Risk for incident atrial fibrillation in patients who receive antihypertensive drugs: a nested case-control study / [B.A. Schaefer, C. Schneider, S.S. Jick et al.] // Ann Intern Med. – 2010. – № 152. – P. 78-84.
24. Cardiac fibrosis. The fibroblast awakens / [J.G. Travers, F.A. Kamal, J. Robbins et al.] // Circ Res. – 2016. – № 118. – P. 1021-1040. ■

UA/CVM/0816/0064