

Застосування β -адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності. Місце бісопрололу

Серцева недостатність (СН) є одним із прогностично несприятливих наслідків кардіоваскулярних захворювань. П'ятирічне виживання хворих на тяжку застійну СН IV функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA не перевищує 50%, при цьому ризик раптової смерті в них у 5 разів вищий, аніж у загальній популяції [2, 6, 12].

Найчастішою причиною розвитку СН можна вважати порушення метаболічних процесів у міокарді, зумовлені різними чинниками, зокрема ішемією, запаленням тощо, які в сукупності призводять до змін структури, регіональної та загальної функції серцевого м'яза, розвитку його діастолічної та систолічної дисфункції й недостатності. Внаслідок цього порушується адекватна перфузія органів і тканин відповідно до потреб їхнього метаболізму. Компенсаторна реакція організму полягає в активації симпатoadреналової та ренін-ангіотензин-альдостеронової систем. На початковому етапі розвитку хронічної СН (ХСН) компенсаторні нейрогуморальні реакції є позитивними – сприяють забезпеченню адекватного кровопостачання тканин. Однак їх пролонгована активація чинить дезадаптивну дію – збільшує потребу міокарда в кисні, спричиняє його ремоделювання, виникнення та посилення ішемії, апоптоз і некроз кардіоміоцитів, активацію запалення, розвиток склерозу та фіброзу, зміни співвідношення між популяціями адренорецепторів, негативно впливає на функцію нирок тощо, призводячи до прогресування СН.

Метою лікування хворих на СН є зниження смертності, зменшення потреби у проведенні стаціонарної терапії, поліпшення клінічного перебігу захворювання та якості життя пацієнтів. Стандартом сучасного фармакологічного лікування СН є застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – іАПФ (або блокаторів рецепторів ангіотензину II у разі непереносимості іАПФ), β -адреноблокаторів, діуретиків, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, інгібіторів I₁-каналів і додаткове використання інших засобів із менш очевидним позитивним впливом на прогноз [6].

Наявна сьогодні доказова база є ґрунтовним свідченням ефективності β -адреноблокаторів у лікуванні ХСН. Ці препарати належать до першої лінії терапії СН, адже сприяють не тільки поліпшенню клінічного перебігу синдрому, а й подовженню життя пацієнтів із ХСН.

Препарати із групи блокаторів β -адренорецепторів, а саме метопролол, бісопролол, карведилол і небіволлол, сприяють істотному підвищенню виживання хворих на СН у тривалій перспективі [12, 29]. Вперше про ефективність застосування β -адреноблокаторів у лікуванні СН повідомили F. Waagstein і співавт. у 1975 р. [30]. З того часу питання поліпшення перебігу та прогнозу ХСН під впливом β -адреноблокаторів стало предметом цілої низки масштабних рандомізованих досліджень, які змінили підходи до ведення таких хворих. Результати досліджень MDC, MERIN-HF, CIBIS II, COPERNICUS, SENIORS продемонстрували ефективність метопрололу, бісопрололу, карведилолу та небіволлолу в лікуванні пацієнтів із ХСН.

Бісопролол (Конкор®) довів свою здатність покращувати прогноз хворих на СН III-IV ФК за NYHA із фракцією викиду лівого шлуночка <35% у дослідженні CIBIS II, де під впливом бісопрололу спостерігалось зниження частоти смерті від усіх причин на 32% (рис. 1), раптової смерті – на 42%, госпіталізацій – на 15%. У зв'язку зі значною перевагою бісопрололу над плацебо щодо вищезгаданих кінцевих точок дослідження було припинено дослідження [9].

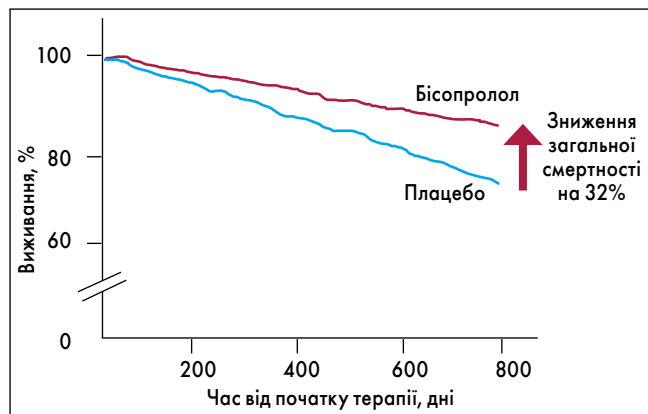


Рис. 1. Зниження загальної смертності у хворих на ХСН на тлі терапії бісопрололом і плацебо (p<0,0001)

У ході ще одного масштабного дослідження з бісопрололом CIBIS III з'ясоване питання тактики лікування хворих на ХСН. Був проведений порівняльний аналіз ефективності двох схем стартової терапії хворих на ХСН: стандартної – іАПФ із подальшим додаванням β -адреноблокатора й альтернативної – бісопролол із подальшим додаванням іАПФ. Встановлено, що стартове лікування СН бісопрололом не поступається за ефективністю стандартній схемі (початок терапії з еналаприлу), а за наявності супутньої тахікардії, порушень серцевого ритму

(зокрема фібриляції передсердь – ФП), інфаркту міокарда така стратегія є патогенетично обґрунтованою [33]. Крім того, було виявлене істотне зниження частоти раптової смерті у пацієнтів, які отримували ініціальну терапію бісопрололом (рис. 2).

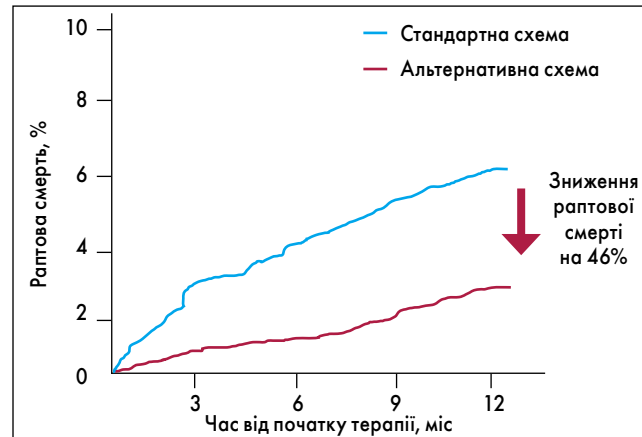


Рис. 2. Зниження частоти раптової смерті у хворих на ХСН на тлі застосування стандартної та альтернативної схем лікування (p<0,05)

Принциповий механізм дії β -адреноблокаторів полягає в конкурентному зв'язуванні з β -адренорецепторами, наслідком чого є блокада їхньої взаємодії з катехоламінами. Це гетерогенна група лікарських засобів, серед яких виділяють селективні (впливають переважно на β_1 -адренорецептори, проте при значному збільшенні дози їхня селективність зникає) та неселективні (впливають на обидва підтипи β -адренорецепторів – β_1 і β_2); препарати із внутрішньою симпатоміметичною активністю та без неї; блокатори одночасно двох типів адренорецепторів – α та β ; лікарські засоби з ефектом вивільнення оксиду азоту.

Зважаючи на наслідки збудження β_1 - і β_2 -адренорецепторів, кардіоселективність β -адреноблокаторів може мати значення при виборі препарату для лікування ХСН. Кардіоселективність визначається індексом селективності – співвідношенням впливу препарату на β_2 - та β_1 -адренорецептори. Так, індекс селективності метопрололу становить 1:20, а бісопрололу – 1:75 [5, 7]. Експериментальні дослідження на кролях і щурах свідчать про досить високий індекс селективності небіволлолу – 1:48 та 1:55 відповідно [21], проте в дослідженнях із людськими β_1 - і β_2 -адренорецепторами було встановлено лише 10-разове переважання його впливу на β_1 - порівняно з β_2 -адренорецепторами [22]. Отже, з-поміж β -адреноблокаторів, які рекомендовані для лікування СН, бісопролол характеризується найвищим рівнем кардіоселективності.

Кардіоселективність β -адреноблокаторів має вирішальне значення при їхньому застосуванні у пацієнтів із деякими супутніми захворюваннями. Серед тих, що найчастіше спостерігаються в осіб із СН і певною мірою впливають на її перебіг, важливе місце посідають цукровий діабет – ЦД (25,2%), хронічне обструктивне захворювання легень – ХОЗЛ (18,9%), хронічна хвороба нирок (13,2%), перенесені транзиторні ішемічні атаки чи інсульт (12,5%) і атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок (12,2%) [1].

Селективність до β_1 -адренорецепторів зумовлює також кращу переносимість β_1 -адреноблокаторів на противагу неселективним представникам цього класу [3].

Мінімізація негативних ефектів блокади β_2 -адренорецепторів при застосуванні кардіоселективних β -адреноблокаторів насамперед знижує ризик несприятливого впливу терапії. Нейтральний метаболічний ефект бісопрололу зумовлений відсутністю істотної дії препарату на синтез інсуліну, чутливість до нього тканин і метаболізм глюкози, що продемонстровано в численних дослідженнях. У хворих на ЦД на тлі прийому бісопрололу не спостерігали значних змін умісту в крові глюкози та глікованого гемоглобіну, епізодів гіпоглікемії, не виникало потреби в корекції доз цукрознижувальних препаратів [4, 15, 32].

Варто зазначити також нейтральність селективних β -адреноблокаторів, передусім бісопрололу (Конкор®), щодо ліпідного метаболізму: вони не впливають на вміст у крові тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНП) [14]. Проте у хворих на артеріальну гіпертензію метопролол сприяв підвищенню вмісту ТГ у крові на 30% [24], а застосування небіволлолу супроводжувалося формуванням атерогенних субстанцій ЛПНП [23].

Як зазначалося вище, близько 19% пацієнтів із СН мають супутнє ХОЗЛ. З іншого боку, за даними популяційних



Л.А. Міщенко

досліджень, близько половини хворих на ХОЗЛ помирають від серцево-судинних захворювань [25]. Аналіз результатів досліджень ARREST і PHARM вказує на зростання до 15% ризику раптової смерті в пацієнтів із ХОЗЛ. Особливо небезпечним із точки зору розвитку серцево-судинних ускладнень вважається період загострення ХОЗЛ [11]. Зіставний аналіз ефектів високоселективного β -адреноблокатора бісопрололу та неселективного β -адреноблокатора з α -адреноблокуючими властивостями карведилолу в пацієнтів із легкою/помірною ХСН і ХОЗЛ показав кращу переносимість і більшу ефективність бісопрололу. Цільову дозу препарату добре перенесли 56% осіб у групі бісопрололу та 42% – карведилолу; небажані явища спостерігали в 19 та 42% хворих відповідно. Крім цього, форсований об'єм видиху достовірно збільшився (p=0,046) при застосуванні бісопрололу й не змінився у групі карведилолу [16]. За результатами метааналізу 22 рандомізованих досліджень за участю пацієнтів із легким і середньотяжким перебігом ХОЗЛ, було встановлено, що селективні β -адреноблокатори, зокрема бісопролол, не погіршують форсований об'єм видиху за секунду; більше того, на тлі їх застосування зберігається позитивний вплив β_2 -агоністів на динаміку цього показника [28]. В експерименті на моделі мишей із захворюванням дихальних шляхів продемонстровано позитивний ефект β -адреноблокаторів щодо зменшення запального процесу та бронхіальної секреції слизу [19]. F.H. Rutten і співавт. схилиються до думки, що застосування β -адреноблокаторів в осіб із ХОЗЛ не тільки безпечно, але й може сприяти зниженню частоти загострень захворювання та збільшенню тривалості життя таких пацієнтів [27].

Орієнтовно 12% хворих на СН мають супутнє атеросклеротичне захворювання артерій нижніх кінцівок, що традиційно ставить під питання використання у них β -адреноблокаторів. Утім, як і у випадку із ХОЗЛ, селективні β -адреноблокатори не протипоказані таким пацієнтам і мають застосовуватися для лікування ХСН. Результати метааналізу 11 контрольованих досліджень показали відсутність негативного впливу селективних β_1 -адреноблокаторів на клінічні симптоми, зокрема дистанцію ходи, у хворих на ЦД із хронічною ішемією нижніх кінцівок на тлі захворювання периферичних артерій легкого та помірного ступеня вираженості [26].

Близько третини пацієнтів із ХСН мають порушення ритму у вигляді ФП. Варто зазначити, що в більшості випадків ідеться про постійну форму ФП, при якій для контролю частоти серцевих скорочень найчастіше використовують β -адреноблокатори. Пряме порівняльне дослідження ефективності карведилолу та бісопрололу в осіб із тяжкою застійною СН (III-IV ФК за NYHA) дало відповідь на запитання щодо вибору β -адреноблокатора в пацієнтів із СН і супутньою ФП. Згідно з його результатами, бісопролол був ефективнішим за карведилол в осіб із ФП, про що свідчать істотніше зниження частоти серцевих скорочень і концентрації мозкового натрійуретичного пептиду, а також більша кількість випадків відновленого синусового ритму на тлі лікування бісопрололом – 48% порівняно з карведилолом – 16% (p=0,03) [17].

Отже, вибір на користь певного β -адреноблокатора має ґрунтуватися на комплексній оцінці стану пацієнта – потрібно враховувати не тільки основну патологію, а й супутні стани та захворювання. Так, за наявності у хворого на СН ХОЗЛ, атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок, ЦД, ФП вибір на користь кардіоселективного β -адреноблокатора бісопрололу забезпечить високу ефективність лікування та сприятиме поліпшенню його переносимості.

Список літератури знаходиться в редакції.

UA-CONC-PUB-112018-008

Конкор® Конкор Кор®

Бісопрололу фумарат



Працює на **результат**

- Надійний контроль АТ¹
- Зменшення нападів ішемії та ризику коронарних подій у пацієнтів з ІХС^{1,3}
- Конкор Кор для індивідуального підбору дози у пацієнтів з ХСН²
- Покращує прогноз у пацієнтів із ХСН^{1,2,4}



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор, Конкор Кор

Склад: 1 таблетка містить 2,5 (Конкор Кор), 5 або 10 (Конкор) мг бісопрололу фумарату. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармако-терапевтична група:** селективні блокатори бета-адренорецепторів. **Показання.** Конкор Кор і Конкор: ХСН із систолічною дисфункцією лівого шлуночка в комбінації з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, діуретиками, при необхідності — серцевими глікозидами. Конкор: АГ, ІХС (стенокардія). **Фармакологічні властивості.** Селективний β_1 -адреноблокатор. Чинить антиангінальну та гіпотензивну дію. Зменшує потребу міокарда в кисні завдяки зменшенню ЧСС і зменшенню серцевого викиду та зниженню артеріального

тиску, збільшує постачання міокарда киснем за рахунок зменшення кінцево-діастолічного тиску і подовження діастолі. **Побічні реакції:** брадикардія, погіршення серцевої недостатності, відчуття холоду або оніміння кінцівок, артеріальна гіпотензія, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, діарея, запор, астения, втомлюваність. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р. п. МОЗ України:** №UA/3322/01/01, №UA/3322/01/02, №UA/3322/01/03. **Виробник:** Мерк КГаА, Німеччина/Merck KGaA, Germany. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна

інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

АГ — артеріальна гіпертензія, ІХС — ішемічна хвороба серця, ХСН — хронічна серцева недостатність.

1. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор. 2. Інструкція для медичного застосування препарату Конкор Кор. 3. TIBBS, Von Armin et al., JACC Vol. 25, No. 1 231 January 1995:231-8. 4. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. — Lancet 1999; 353: 9-13.