

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}



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.

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. **Фармакотерапевтична 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, астенія, 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 «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів.

UA-CONC-PUB-012021-034

UA-CONCO-00003

CCDS version 12.0 від 27.01.2020; SmPC від 06.11.2020

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK

acino

Швейцарські стандарти якості

Н.М. Сидорова, д.м.н., професор кафедри військової загальної практики – сімейної медицини
Української військово-медичної академії, м. Київ

Бета-адреноблокатори в період пандемії COVID-19: додаткові позитивні можливості

Пацієнт, який переживав на COVID-19, назавжди змінив своє життя, свій фенотип і свої хвороби.
Професор Г.П. Арутюнов



Н.М. Сидорова

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) внесла свої корективи в перебіг серцево-судинних захворювань (ССЗ), оскільки вірус SARS-CoV-2 чинить надзвичайно широкий вплив на організм людини та здатен виступати додатковим до інших чинником серцево-судинного ризику. Ще однією проблемою сучасної медицини став післяковідний синдром. Багатогранність симптоматики, зниження працездатності, різноманітні психологічні та серцево-судинні прояви цього стану значно погіршують якість життя й потребують уваги сімейного лікаря та кардіолога. У цій ситуації β-адреноблокатори є одними з небагатьох препаратів для лікування ССЗ, що послідовно підтверджують високу безпечність й асоціацію з кращим прогнозом у хворих на COVID-19, які за кардіальними показаннями їх отримують, залишаючись базовою групою препаратів для лікування серцево-судинної патології. Їхня роль у впливі на серцево-судинний континуум, у тому числі серед хворих на COVID-19, важко переоцінити.

Незважаючи на дискусії в суспільстві щодо післяковідного синдрому як типового прояву післяінфекційної астенії чи все-таки окремого специфічного стану, сьогодні чітко визначено як термінологію, так і часові характеристики окремих станів, що виникають у пацієнтів після COVID-19 [1, 2]. Внесено відповідні зміни до Міжнародної класифікації хвороб 10-го й 11-го переглядів, де «Стан після COVID-19» класифікують як U09.9 та RA02. Визначено заходи для первинної ланки медичної допомоги, що включають збільшення часу на консультацію пацієнта, створення груп підтримки тощо [2]. Для виявлення клінічних ознак післяковідного синдрому та своєчасного надання медичної допомоги в пацієнтів, які перенесли COVID-19 і мають збережені симптоми, на 4-6-му та 12-му тижнях після захворювання рекомендовано проводити консультацію та, за необхідності, дообстеження. Щодо лікування кардіальної патології в таких хворих, у тому числі ознак, що вперше виникли під час або після захворювання, то досі триває дискусія про доцільність продовження терапії препаратами деяких груп або їх первинного призначення у хворих на COVID-19 або з післяковідним синдромом, їхньої ролі в серцево-судинному континуумі.

Нині вже зрозуміло, що COVID-19 і післяковідний синдром пов'язані не тільки з наслідками гострого ураження серця та судин, але й з очікуванням гіршого прогнозу щодо ССЗ у майбутньому внаслідок активації багатьох негативних чинників і погіршення перебігу наявних у пацієнта ССЗ (табл. 1).

Таблиця 1. Чинники серцево-судинного ризику після COVID-19

<ul style="list-style-type: none"> • Дисрегуляція ренін-ангіотензинової системи та її контррегулювальної осі – АПФ-2 • Запалення й імунна відповідь (міокард, перикард, провідна система, ендотелій) • Збільшення кардіометаболічної потреби • Міокардіофіброз • Катехоламінемія, маркери запалення (ІЛ-1 та -6, фактор некрозу пухлини-α) • Автономна дисрегуляція, симпатикотонія (синдром постуральної ортостатичної тахікардії, неадекватної синусової тахікардії) 	<ul style="list-style-type: none"> • Прямий вплив вірусу • Гіпокаліємія, гіпомагніємія, гіпергомоцистеїнемія • Кардіотоксичний і гіпертензивний вплив деяких препаратів, що використовуються в лікуванні • Післятравматичний стресовий розлад та інші психологічні проблеми • Гіперметаболічний синдром • Порушення зворотного зв'язку між артеріальними барорецепторами та центральною нервовою системою
--	---

Примітки: АПФ-2 – ангіотензинперетворювальний фермент-2; ІЛ – інтерлейкін.

Судини та серце можуть виступати як органи-мішені для SARS-CoV-2, а негативні чинники, створюючи патологічне коло, здатні привести пацієнта до входу в серцево-судинний континуум і початку руху ним (рис. 1).



Рис. 1. Серцево-судинна система як мішень для SARS-CoV-2

Примітки: АТ – артеріальний тиск; ЧСС – частота серцевих скорочень.

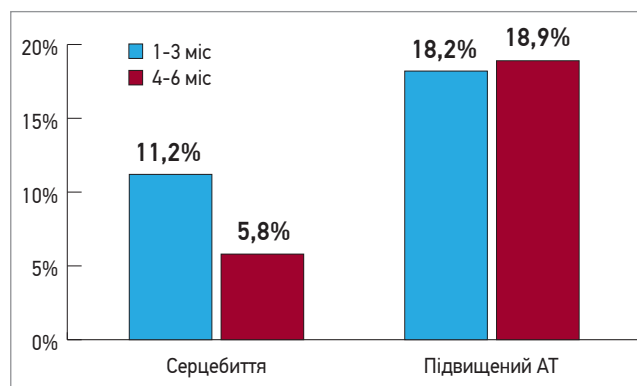


Рис. 2. Динаміка частоти виявлення скарг на серцебиття та підвищений рівень АТ у хворих після «COVID-19» (за даними реєстру «АКТИВ»)

Наразі накопичено дані, що свідчать про ризик розвитку серцево-судинної захворюваності *de novo* серед осіб, які переживали на COVID-19. Зокрема, під час Євразійського конгресу внутрішньої медицини, що відбувся наприкінці вересня 2021 р., було оприлюднено результати аналізу міжнародного реєстру «АКТИВ» (Аналіз динаміки Коморбидних захворювань у пацієнтів, перенеслих інфікування SARS-CoV-2) [3], в якому взяли участь 7 країн (загалом понад 9000 пацієнтів, які переживали на COVID-19 в амбулаторних або стаціонарних умовах). Було представлено дані, що свідчать про значну серцево-судинну коморбідність у госпіталізованих хворих, а також уперше доведено можливість розвитку кардіальної патології *de novo* вже впродовж півроку після COVID-19. Відповідно до представлених Г.П. Арутюновим від імені команди дослідників реєстру «АКТИВ» даних, за перші півроку після COVID-19 ішемічну хворобу серця *de novo* діагностували в 1,3% осіб, артеріальну гіпертензію (АГ) – у 4%. Першими трьома причинами серед усіх звернень по медичну допомогу після

виписки зі стаціонара серед хворих цього реєстру були АГ, цукровий діабет 2 типу й ішемічна хвороба серця. Найтипovішими кардіальними скаргами в післяковідному періоді пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні з приводу COVID-19, були підвищення рівня АТ і серцебиття (рис. 2). Серцебиття в перші 3 міс відзначали 11,2% пацієнтів реєстру «АКТИВ» із наступним зменшення частоти майже вдвічі при оцінці на 6-му місяці після хвороби. Водночас кількість пацієнтів із підвищеним рівнем АТ, навпаки, мала тенденцію до збільшення. Частота виявлення серцебиття після COVID-19 може залежати від досліджуваної популяції та суб'єктивних відчуттів: наприклад, за даними європейського опитування 2113 осіб, на 79-ту добу після початку COVID-19 на серцебиття скаргилися 32% респондентів [4].

Однією з основних причин скарги на серцебиття у хворих після COVID-19 є синусова тахікардія (найчастіше недоречна (неадекватна) та постуральна ортостатична), в основі розвитку якої лежить серед іншого симпатикотонія [5]. При цьому в лікуванні зазначених різновидів синусової тахікардії провідне місце серед медикаментозних засобів посідає група β-адреноблокаторів [6].

Слід окремо зауважити, що з дисфункцією β₂-адренорецепторів можуть бути пов'язані симптоми м'язової слабкості та когнітивної дисфункції / «мозкового туману» в пацієнтів після COVID-19. К. Wirth і співавт. [7] в опублікованій у 2020 р. статті з приводу міалгічного енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми (не на тлі перенесеної COVID-19) показали, що в умовах хронічно підвищеного тону симпатичної нервової системи β₂-адренорецептори стають десенситизованими, що разом зі впливом антитіл і потенційними генетичними мутаціями може призводити до тяжкої дисавтономії. На думку авторів, м'язова слабкість і біль за міалгічного енцефаломієліту / синдрому хронічної втоми можуть бути пов'язані з вазоконстрикцією внаслідок активації симпатичної нервової системи. Своєю чергою, вазоконстрикція здатна спричинити погіршення мозкового кровотоку, а отже, когнітивну дисфункцію, «мозковий туман», запаморочення [7]. Аналогічна ситуація відбувається й за COVID-19, що додатково обґрунтовує використання селективних β-адреноблокаторів для усунення таких симптомів.

У пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 спостерігають «симпатичний шторм» – стан, пов'язаний зі значним підвищенням рівня катехоламінів, що призводить до збільшення вивільнення реніну та, відповідно, додаткової експресії АПФ-2, що може створити

Продовження на стор. 30.

Бета-адреноблокатори в період пандемії COVID-19: додаткові позитивні можливості

Продовження. Початок на стор. 29.

кращі умови для проникнення SARS-CoV-2 до клітин хазяїна [8]. Із цим механізмом пов'язують меншу захворюваність на COVID-19 серед пацієнтів, які отримують β-адреноблокатори, в масштабному південно-корейському дослідженні NHIS-COVID-19 за участю 328 тис. осіб (табл. 2) [9]. У цьому дослідженні при побудові моделі багатоваріантної логістичної регресії для виокремленої групи пацієнтів із COVID-19 й АГ з усіх груп кардіологічних препаратів лише застосування β-адреноблокаторів асоціювалося зі зменшенням частоти розвитку COVID-19 на 18% (відносний ризик (ВР) 0,82; 95% довірчий інтервал (ДІ) 0,69-0,98; p=0,029). На жаль, у публікації не вказано, які саме β-адреноблокатори отримували пацієнти.

Таблиця 2. Ризик COVID-19 у пацієнтів, які приймали кардіальні препарати певних груп порівняно з особами, які їх не отримували (за даними аналізу всієї когорти NHIS-COVID-19) [9]

Група препаратів	Ризик COVID-19 порівняно з особами, які не отримували препарат	Значення p
Інгібітори АПФ	1,24 (0,95-1,63)	0,117
Блокатори рецепторів ангіотензину	0,99 (0,92-1,07)	0,761
β-адреноблокатори	0,81 (0,68-0,95)	0,011
Ацетилсаліцилова кислота	0,88 (0,79-0,99)	0,041
Клопідогрел	0,88 (0,76-1,02)	0,093
Тіазидні діуретики	0,85 (0,59-1,22)	0,375
Блокатори кальцієвих каналів	1,00 (0,9-1,1)	0,96
Будь-який	0,94 (0,88-1,04)	0,215

Що стосується власне перебігу COVID-19, то β-адреноблокатори послідовно демонструють позитивний вплив у пацієнтів, які отримували ці препарати за серцево-судинними показаннями. Зокрема, в дослідженні S.-J. Pinto-Sietsma та співавт. [11] згідно з результатами аналізу когорти 880 пацієнтів із Німеччини та Нідерландів тільки прийом β-адреноблокаторів асоціювався з меншим ризиком смерті або переведення до відділення реанімації / інтенсивної терапії пацієнтів з АГ та COVID-19 (рис. 3).

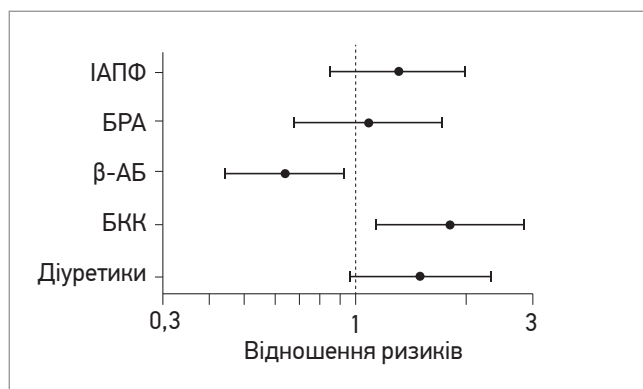


Рис. 3. Ризик смерті або переведення до відділення реанімації / інтенсивної терапії пацієнтів з АГ та COVID-19 [11]

Примітки: ІАПФ – інгібітори АПФ; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; β-АБ – β-адреноблокатори; БКК – блокатори кальцієвих каналів.

У невеликому дослідженні з Китаю, в якому аналізували дані 76 осіб, прийом β-адреноблокаторів у критично хворих пацієнтів із COVID-19 також асоціювався з кращим прогнозом: зменшення летальності становило майже 80% (ВР 0,219; 95% ДІ 0,066-0,722; p=0,013) (рис. 4) [12]. При цьому ефект β-адреноблокаторів на прогноз у пацієнтів, яким препарати цієї групи були призначені раніше та які продовжували їх приймати після захворювання, був фактично зрівняним із такими стратегіями, як застосування внутрішньовенного імуноглобуліну, антикоагулянтів [12].

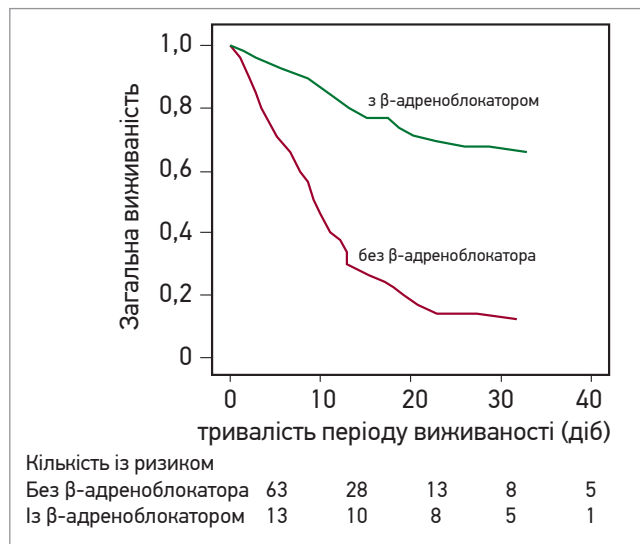


Рис. 4. Кумулятивні криві виживання хворих із критичним перебігом COVID-19 залежно від отримання β-адреноблокаторів [12]

Додаткові позитивні ефекти β-адреноблокаторів у період пандемії COVID-19 пов'язують з їхньою здатністю [10]:

- потенційно зменшувати проникнення вірусу в клітини;
- знижувати рівні ІЛ-6 та інших прозапальних цитокінів;
- покращувати перебіг гострих станів (гостра дихальна недостатність, сепсис, шок) завдяки зниженню тону симпатичної нервової системи та покращанню чутливості β₂-адренорецепторів (для високоселективних представників групи);
- зменшувати кількість слизу шляхом впливу на ІЛ-6 та β₂-адренорецептори;
- потенційно впливати на вірусні протеази;
- пригнічувати NOD-подібний рецепторний білок-3 (NLRP3) – інфламасому, компонент уродженого імунітету та запальних реакцій;
- впливати на CD147.

Окремо варто навести результати досліджень, що свідчать про підвищення ризику розвитку несприятливих наслідків у разі скасування деяких кардіальних препаратів за COVID-19. У роботі J.R. Rey та співавт. [13] скасування β-адреноблокаторів супроводжувалося збільшенням ВР смерті від будь-якої причини більш ніж у 4 рази (ВР 4,15; 95% ДІ 1,61-10,67; рис. 5).

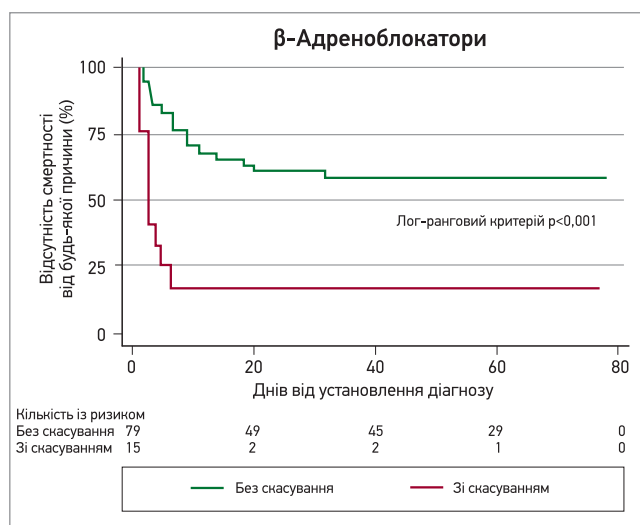


Рис. 5. Ризик смерті від будь-якої причини в пацієнтів із COVID-19 на тлі скасування β-адреноблокатора [13]

Аналогічні результати отримано в дослідженні S. Singh і співавт. [14], в якому скасування β-адреноблокатора при госпіталізації хворих на COVID-19 і ССЗ призводило до достовірного збільшення летальності в 3,6 рази (ВР 3,6; 95% ДІ 1,1-10,27) порівняно з пацієнтами, яким не скасовували препарат цієї групи.

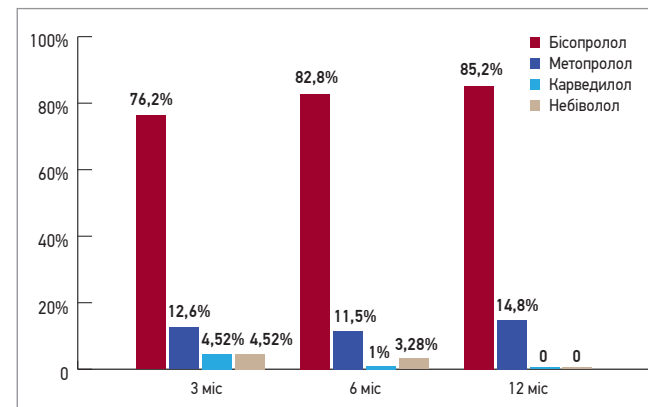


Рис. 6. Частота застосування окремих β-адреноблокаторів у постковідних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні (адаптовано з доповіді А.Г. Арутюнова від імені групи дослідників реєстру «АКТИВ» на Євразійському конгресі внутрішньої медицини, 29 вересня 2021 р.)

На жаль, у всіх перелічених дослідженнях не надається інформація про конкретні β-адреноблокатори, які отримували пацієнти. Проте згідно з даними, вперше оприлюдненими на Євразійському конгресі внутрішньої медицини робочою групою реєстру «АКТИВ» (рис. 6), можна оцінити співвідношення використання окремих β-адреноблокаторів у цей період у реальній клінічній практиці. Відповідно до представлених результатів аналізу (наразі не опубліковані), першість серед призначених β-адреноблокаторів увесь період спостереження залишалася за бісопрололом, який призначали в 76,2-85,2% випадків.

Згідно з даними реєстру «АКТИВ» спостерігалися дві цікаві тенденції. По-перше, лікарі віддавали перевагу β-адреноблокаторам, що рекомендовані Європейським товариством кардіологів для ведення пацієнтів із серцевою недостатністю. По-друге, впродовж року відбувався поступовий перерозподіл зі зменшенням і, врешті-решт, відмовою від використання карведилолу й небіволулу та відносним збільшенням частки бісопрололу (на 9%) і метопрололу (на 2,2%) до кінця першого року спостереження.

Використання бісопрололу в пацієнтів із COVID-19 як пріоритетного ефективного засобу контролю довжини інтервалу QT на електрокардіограмі підтримують T. Heriansyah і співавт. [8]. Ці автори на підставі глибокого аналізу рекомендують саме бісопролол як найкращий із β-адреноблокаторів для використання в пацієнтів із COVID-19, зважаючи, ймовірно, на його високу селективність незалежно від використаної дози.

Отже, в умовах пандемії COVID-19 β-адреноблокатори залишаються однією з ключових груп препаратів для лікування ССЗ: вони мають додаткові сприятливі чинники щодо зменшення ризику розвитку COVID-19 й асоційовані з кращим прогнозом цього захворювання, тоді як скасування β-адреноблокаторів, які пацієнти отримували до інфікування SARS-CoV-2 з приводу кардіальної патології, призводить до достовірного погіршення прогнозу хворих, госпіталізованих із приводу COVID-19.

Препарати з групи β-адреноблокаторів сприяють усуненню симпатичного шторму після COVID-19, ефективні в лікуванні синусових тахікардій у післяковідному періоді, сприяють покращенню функції барорецепторів, впливають на ренін-ангіотензинову систему та системне запалення. Бісопролол є беззаперечним лідером серед застосовуваних у реєстрі «АКТИВ» β-адреноблокаторів у пацієнтів у післяковідному періоді: його призначали приблизно в 6 разів частіше, ніж наступний за популярністю препарат цієї групи (76,2-85,2% від усіх призначених β-адреноблокаторів).

Список літератури знаходиться в редакції.