

Місце бета-блокаторів у лікуванні артеріальної гіпертензії: сучасні підходи до ведення пацієнтів

За матеріалами майстер-класу «Серцево-судинні захворювання і коморбідність – погляд експертів різних спеціальностей» (28–29 березня 2024 року)

Блокатори β-адренорецепторів (ББ) традиційно застосовують для лікування артеріальної гіпертензії (АГ) за наявності окремих показань до їх призначення, наприклад хронічної ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда (ІМ), серцевої недостатності (СН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, фібриляції передсердь (ФБ) та ін. (табл. 1). Їх також широко застосовують для лікування понад 50 різних захворювань, супутніх АГ (Esler et al., 2022). Клінічні фенотипи пацієнтів з АГ, які потребують обов'язкового призначення ББ, обговорювали д.мед.н., завідувачка відділу артеріальної гіпертензії та коморбідної патології ДУ «ННЦ Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, професорка Лариса Анатоліївна Міщенко і д.мед.н., професорка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Лариса Миколаївна Яковлева.

Активізація симпатичної нервової системи (СНС) – один із важливих механізмів і наслідків гіпертензії (рис.). Із патофізіологічного погляду ББ є раціональним вибором для лікування пацієнтів з ознаками гіперактивності СНС. Результати рандомізованого клінічного дослідження VALUE довели, що частота несприятливих подій (СН), раптова серцева смерть (РСС), ІМ, інсульт, смерть від усіх причин) у групах пацієнтів із підвищеною ЧСС була на 53% вища, ніж у групах осіб із ЧСС у межах норми (Julius et al., 2012).

У настановах Європейського товариства з АГ (ESH, 2023) зазначається, що збільшення ЧСС у стані спокою (>80 уд./хв) часто виникає при АГ та є **клінічним фенотипом, що обґрунтовує використання бета-блокаторів** (табл. 2). Попри те, що загальна стратегія лікування пацієнтів з АГ у настановах не змінилася і має розпочинатися з фіксованої подвійної антигіпертензивної комбінації, ББ можуть використовуватись як засіб монотерапії або на будь-якому етапі комбінованого лікування.

Як зауважила Лариса Анатоліївна, ЧСС у стані спокою є важливим предиктором серцево-судинних ускладнень (ССУ), але більше прогностичне значення має ЧСС під час лікування, ніж її вихідні показники. Крім того, ЧСС за даними добового моніторингу АГ актуальніша для оцінювання СС ризику, на відміну від офісного вимірювання, а середня ЧСС вночі є більш важливою, ніж середньодобова, щодо ризику ССУ та смертності і тісніше пов'язана з ураженням органів-мішеней при АГ.

Лариса Миколаївна представила клінічний випадок пацієнта з АГ та підвищеною ЧСС (гіпертонічна хвороба І стадія, 1-й ступінь, ризик III (помірно високий). СН А ст. Надлишкова вага), якому можливо призначити монотерапію ББ (Конкор®, оригінальний бісопролол) на тлі модифікації способу життя. Згідно з даними Фремінгемського дослідження, патогенез виникнення та перебіг АГ у молодих осіб відрізняється від пацієнтів похилого віку (Framingham Heart Study, 2024). Причиною підвищення діастолічного АТ (ДАТ) є гіперактивація СНС, яка призводить до підвищення загального периферичного судинного опору (табл. 3). До речі, у настановах ESH (2023), крім ізольованої

систолічної АГ, введено визначення ізольованої діастолічної АГ, яку діагностують при систолічному АТ (САТ) <140 мм рт. ст. та діастолічному АТ (ДАТ) >90 мм рт. ст. Зокрема, ДАТ підвищується до віку 50 років, потім цей показник стає сталим або може навіть знижуватися. Так, за даними метааналізу 61 рандомізованого контрольованого дослідження за участю >1 млн пацієнтів, ДАТ в осіб віком <50 років є більш значущим чинником СС ризику, ніж САТ (Lancet, 2002). Отже, **клінічним фенотипом діастолічної АГ є чоловіки молодого віку з ожирінням або надлишковою масою тіла.**

Доказом того, що Конкор® (оригінальний бісопролол) може бути препаратом вибору для стартової терапії у чоловіків молодого віку з АГ, яка супроводжується гіперактивацією СНС, є дані низки виконаних досліджень. Наприклад, у рандомізованому подвійному сліпому перехресному дослідженні

ADLIB пацієнтам молодого і середнього віку (2855 років) з АГ 1-го ступеня призначали засоби однієї із таких чотирьох груп антигіпертензивних препаратів – α-адреноблокатори, β-блокатори, блокатори кальцієвих каналів та іАПФ. У групі застосування β-блокаторів пацієнтам призначали бісопролол (5 мг/добу). За даними дослідження, бісопролол був найефективнішим гіпотензивним препаратом порівняно



Л.А. Міщенко



Л.М. Яковлева

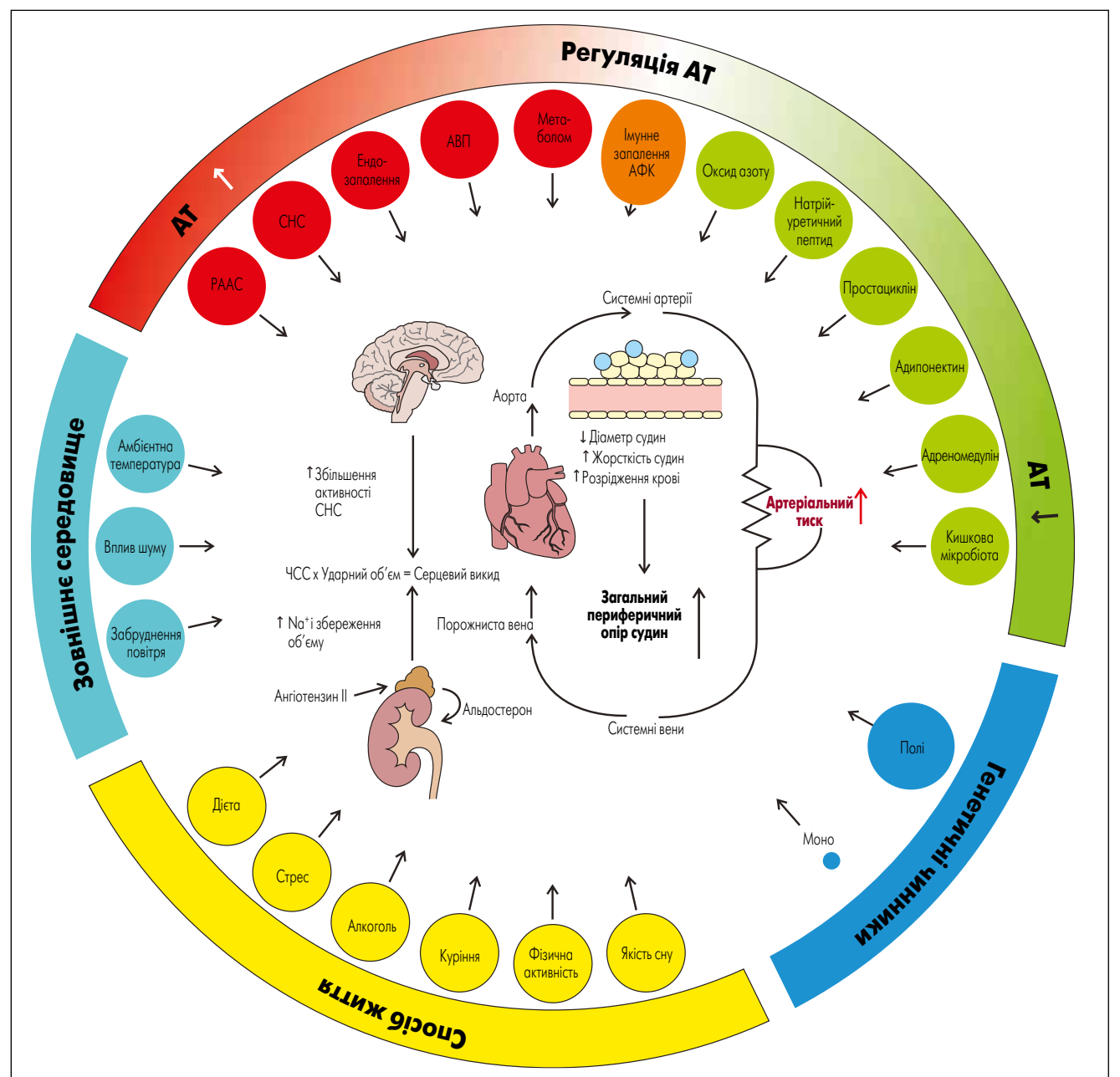


Рис. Механізми регуляції АТ і патофізіологія гіпертензії (ESH, 2023)

Примітки: РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система; СНС – симпатична нервова система; АВП – аргінін-вазопресин; ЧСС – частота серцевих скорочень; АФК – активні форми кисню. Адаптовано за G. Mancía et al., 2023.

Таблиця 1. Захворювання та стани, за яких рекомендовано застосування ББ у пацієнтів із гіпертензією
Хронічні коронарні синдроми, протиішемічна терапія
Постінфарктні стани: аритмії, стенокардія, підтверджена неповна ревааскуляризація, СН
Гострий коронарний синдром
СН зі зниженою / збереженою фракцією викиду за коронарної хвороби (ішемії), аритміях і тахікардії
Фібриляція передсердь: профілактика і контроль ритму, контроль ЧСС
Жінки дітородного віку / планують вагітність
Гіпертонічні розлади під час вагітності
Примітки: ББ – β-блокатори, СН – серцева недостатність, ЧСС – частота серцевих скорочень. Адаптовано за G. Mancía et al., 2022.

з іншими антигіпертензивними лікарськими засобами за регулярного застосування впродовж 6 тижнів (Deary et al., 2002). Кожен із цих препаратів був кращим, аніж плацебо, і забезпечував зниження АТ. Але в описаному дослідженні за медіану брали саме амлодипін, тоді як бісопролол виявився ефективнішим щодо зниження не лише САТ, але й ДАТ. Ці дані узгоджуються з результатами дослідження GENRES за участю 208 чоловіків віком 35-60 років з АГ

Таблиця 2. Інші стани, за яких призначення ББ може бути ефективним
Гіпертонія з підвищеною ЧСС у спокої >80 ударів на хвилину
Невідкладні стани та парентеральне введення
Періопераційна гіпертензія
Великі некардіальні хірургічні втручання
Надмірна відповідь пресорних механізмів на фізичне навантаження та стрес
Гіперкінетичний серцевий синдром
Синдром постуральної ортостатичної тахікардії
Ортостатична гіпертензія
Обструктивне апное сну
Хвороба периферичних артерій із переміжною кульгавістю
ХОЗЛ
Портальна гіпертензія, цироз-асоційоване варикозне розширення вен стравоходу та рецидивуюча варикозна кровотеча
Глаукома
Тиреотоксикоз, гіпертиреоз
Гіперпаратиреоз за уремії
Мігренозний головний біль
Есенціальний тремор
Психічні розлади (тривожні розлади, посттравматичний стрес)
Примітки: ББ – β-блокатори; ЧСС – частота серцевих скорочень; ХОЗЛ – хронічні обструктивні захворювання легень. Адаптовано за G. Mancía et al., 2022.

середнього ступеня тяжкості, у якому порівнювали антигіпертензивну дію бісопрололу з лозартаном, амлодипіном та гідрохлортiazидом (Hiltunen et al., 2008).

Зокрема, дозозалежний ефект бісопрололу було продемонстровано у дослідженні за участю 240 пацієнтів з АГ, яких рандомізували для застосування плацебо або бісопрололу в різних дозах (5, 10 та 20 мг). Тривалість дослідження становила 4 тижні. Кінцевими точками були зміни рівня САТ, ДАТ і ЧСС. Результати дослідження засвідчили, що бісопролол виявляв прогнозований дозозалежний ефект щодо зниження середнього рівня ДАТ, який становив 6,8; 8,8 та 10,1 мм рт. ст. залежно від дози – 5, 10 і 20 мг відповідно (Davidov, 1994).

Довготривалий вплив бісопрололу на прогноз у пацієнтів із АГ було також продемонстровано у когортному аналізі з використанням бази даних UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD). Доведено, що протягом 14 років спостереження застосування бісопрололу в цій когорті учасників знижувало ризик смерті від усіх причин на 66% порівняно з іншими блокаторами β-адренорецепторів і на 48% – порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами (Sabido, 2018). Важливо, що довготривала ефективність монотерапії бісопрололом у пацієнтів з АГ зберігалась понад 10 років.

На особливу увагу також заслуговує лікування АГ у когорті курців. Як відомо, паління через стимуляцію гангліїв симпатичної системи і виділення норадреналіну призводить до виникнення вазоконстрикції, як наслідок – до підвищення периферичного судинного опору, ЧСС та АТ. За такої клінічної ситуації рекомендовано призначати препарати, які мають достатній рівень кардіоселективності. Доведено, що терапія бісопрололом у таких пацієнтів сприяє кращому контролю АТ (Cruickshank et al., 2011).

Бісопролол є високоселективним ББ, селективність якого поширюється за межі терапевтичного діапазону доз. На відміну від інших ББ, бісопролол має прогнозовану та керовану фармакокінетику та фармакодинаміку. Реакція біотрансформації I фази більшості блокаторів β-адренорецепторів, крім бісопрололу, відбувається за участю CYP 2D6, який є ізоферментом цитохрому P450, а біотрансформація карведилолу – ще й за участю CYP 2C9. По-перше, можливі лікарські взаємодії та конкуренція за CYP2D6 при застосуванні цих представників класу ББ із багатьма антидепресантами,

Таблиця 3. Клінічні та патофізіологічні особливості АГ в осіб молодого та старшого віку

АГ у молодому віці	АГ у старшому віці
Причини	
<ul style="list-style-type: none"> Високий ІМТ (вихідний та впродовж спостереження) Чоловіча стать 	<ul style="list-style-type: none"> Синдром старіння судин, підвищена жорсткість стінок артерії Підвищення ІМТ упродовж спостереження Жіноча стать
Тип	
Діастолічна АГ (із систолічною або без неї)	Ізольована систолічна АГ
Основний механізм	
Підвищення загального периферичного судинного опору	Підвищена жорсткість великих артерій
Особливості	
Гіперактивація симпатичної нервової системи є провідною причиною АГ	Частіше розвивається в осіб із попередньо нормальним / високим нормальним АТ
Примітки: АГ-артеріальна гіпертензія, ІМТ – індекс маси тіла. Адаптовано за даними Framingham Heart Study, 2024.	

деякими анксиолітиками та антиаритмічними засобами класу ІС та аміодароном. У разі потреби в поєднанні застосування цих ліків із блокаторами β-адренорецепторів, препаратом вибору є бісопролол.

Отже, бісопролол (Конкор®), зважаючи на його високу селективність щодо β₁-адренорецепторів, тривалий період напіввиведення, прогнозовану фармакокінетику та фармакодинаміку, наявність доказаної антигіпертензивної ефективності та доказової бази щодо зниження ризику розвитку несприятливих серцево-судинних подій, є надійним і безпечним препаратом для лікування АГ за різних клінічних ситуацій.

Підготувала **Ольга Загора**

UA-CONC-PUB-052024-138



ІНФОРМАЦІЯ

КАРДІОЛОГІЯ

Чому «молодшають» серцево-судинні захворювання?

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) залишаються основною причиною смерті населення. Останніми роками цей показник знижується несуттєво, попри зусилля наукової спільноти та закладів системи громадського здоров'я. Усе частіше експерти висловлюють стурбованість тим, що за останні десятиліття деякі ССЗ мають тенденцію до змолодшення і розвиваються в молодих людей віком 20, 30 і 40 років.

Така ситуація відповідає зростанню поширеності традиційних серцево-судинних чинників ризику, як-от ожиріння та цукровий діабет 2-го типу, серед молодих осіб. До яких додаються вікові чинники ризику, як-от зловживання психоактивними речовинами, протизапальні засоби та захворювання, пов'язані з вагітністю, що також корелюють зі збільшенням частоти ССЗ.

Чинники ризику ССЗ у молодому віці

У нещодавньому великому перехресному дослідженні, яке виконували під керівництвом Центру з контролю та профілактики захворювань США (CDC), вчені з медичної школи Гарварда (Harvard Medical School, США) оцінили дані 12 924 дорослих віком 20–44 років і виявили, що:

- Упродовж десяти років дослідження збільшився рівень поширеності цукрового діабету (із 3 до 4%), ожиріння (із 33 до 41%) та гіпертонічної хвороби (із 9,3 до 11,5%), які є важливими чинниками ризику розвитку ССЗ.

- За час дослідження, що тривало протягом 2009–2020 рр., не виявлено значного поліпшення контролю артеріального тиску чи цукру в крові. Крім того, дослідники звернули увагу, що серед більшості тих, хто отримував лікування з приводу цукрового діабету, рівень цукру в крові був значно вищим за норму.

Отже, попри нижчу захворюваність на патології-чинники ризику ССЗ, як-от гіпертонія, дисліпідемія та цукровий діабет, порівняно зі старшою популяцією, молоді люди демонструють зростаючу поширеність ожиріння та гіперглікемії, що може бути основними детермінантами множинних рецидивів ССЗ осіб віком до 40 років.

Поведінкові чинники ризику

Оцінюючи чинники ризику ССЗ, не слід забувати і про спосіб життя та згубні звички, поширені серед молоді, що можуть чинити негативний вплив на стан серцево-судинної системи.

Куріння

Традиційні тютюнові вироби спричиняють судинну дисфункцію, що є одним із найперших показників розвитку ССЗ. Результати дослідження за участю молодих людей продемонстрували причинно-наслідковий зв'язок між курінням і ризиком розвитку ССЗ, незалежно від рівня холестерину з підвищенням ризику гострого інфаркту міокарда серед молодих курців віком до 40 років. Учені з Університету Вірджинії (США) довели, що електронні (е-) сигарети, які нині є популярними тютюновими виробами на ринку, не менш небезпечні. Виявилось, що молоді люди (регулярні користувачі е-сигарет), зовні здорові, мають передчасну судинну дисфункцію мікро-

циркуляції, а також васкулярну дисфункцію, що має вплив як на мікро-, так і на макросудинну систему. Загалом ці висновки пов'язують регулярне використання е-сигарет із несприятливими серцево-судинними наслідками.

Рівень фізичної активності

Малорухливий спосіб життя теж чинить негативний вплив на стан судин. За даними дослідження CARDIA, у віці від 18 до 30 років спостерігалось прогресуюче зниження фізичної активності, виразніше в чоловіків, що певною мірою пояснюється збільшенням часу користування цифровими приладами. Як відомо, фізична активність у молодих людей має позитивний вплив на артеріальний тиск, рівень ліпідів, індекс маси тіла і глікований гемоглобін, зниження серцево-судинного ризику. За даними дослідження в Китаї, рівень фізичної активності у молодому віці у довгостроковій перспективі визначає ризик розвитку ССЗ у людей віком ≥40 років. Учені зауважили, що оптимальним буде довготривале (у молодому віці протягом принаймні 75% часу) підтримання достатнього рівня фізичної активності – 150 хв/тиждень.

Харчування

Попри те, що впродовж останніх десятиліть поширеність звичок здорового харчування серед населення загалом зростає, за даними дослідження серед молодого європейського населення, лише 7–11% дотримуються так званої «середземноморської дієти», рекомендованої спеціалістами для профілактики ССЗ. Результати аналізу молоді популяції в межах дослідження CARDIA засвідчили, що загальна прихильність до рослинної дієти, якщо її починати дотримуватись у молодому віці (18–30 років), пов'язана з меншим ризиком ССЗ у середньому віці, тоді як наслідки нездорового харчування довгостроково підвищують імовірність виникнення захворювань серця та судин.

Профілактика ССЗ в осіб віком 22–40 років

Як зазначають фахівці, більш ранній початок розвитку ССЗ у поєднанні з підвищеною поширеністю чинників ризику свідчать про необхідність ранньої профілактики. За даними дослідження, навіть якщо у віці від 20 до 39 років ризик захворювань серця може бути невеликим, то впродовж наступних 30 років він стрімко збільшується і, наприклад у курців, він зростає втричі.

Тому вкрай важливо:

- Своєчасно проходити комплексні медичні обстеження, які особливо актуальні для молоді з кількома чинниками ризику ССЗ, для того, щоб активно знижувати ризик виникнення і прогресування цих станів.
- Намагатися відмовитись від куріння, вживання алкоголю, дотримуватись принципів здорового харчування та вести фізично активне життя.
- Звертати увагу на власний психологічний стан і своєчасно звертатися по медичну допомогу, оскільки такі захворювання, як депресія та тривога, що є поширеними серед молоді можуть із часом погіршувати стан ССЗ.

За матеріалами <https://phc.org.ua>

КОНКОР® КОНКОР® КОР

ОРИГІНАЛЬНИЙ БІСОПРОЛОЛ

ЖИТТЯ НА ВИСОКІЙ ШВИДКОСТІ?

НЕ РИЗИКУЙ! КОНТРОЛЮЙ!



УНІВЕРСАЛЬНИЙ* КАРДІОСЕЛЕКТИВНИЙ В-БЛОКАТОР ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АГ, ХКС, ХСН¹⁻⁶



*Конкор має збалансовану фармакокінетику, що визначають його клінічні переваги^{1,2}. АГ - артеріальна гіпертензія, ХКС - хронічний коронарний синдром, ХСН - хронічна серцева недостатність.
Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Конкор® (конкор® Кор, 2,5 мг), М. et al., Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with aortic: A real-world evidence study, Pharmacological research 138 (2019) 106-112. 2. The Cardiac Translational and Integrative Study II (CTSII): II - a randomized trial. Lancet. 1999 Jun 26;353(9144):9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS-III: effect of bisoprolol in high-risk patients after acute heart failure. Eur J Heart Fail. 2008 Aug;10(4):489-79. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden, total ischemic burden bisoprolol study (PIIBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and atenolol. The JAMA. 1995 Jun;273(12):1515-23. 6. Predictors of cardiovascular drug mortality: a study from a primary care-based, randomized, single-blind study with four antihypertensive drugs (The GENESIS Study). Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):311-6. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розробників у спеціалізованих видавництвах для медичних установ та лікарів, а також для поширення на своїм країні, країнах-партнерах, ліцензіарів з медичної технікою. UA-CONC-UM-082022-084. Сторінка інструкції для медичного застосування препаратів Конкор® та Конкор® Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор® Кор), 5 мг або 10 мг (Конкор®) бісопрололу фумату. Таблетки, вагетичні побічні ефекти. Селективні блокатори бета-адренорецепторів. Показання: АГ, ВС (стенокардія), ХСН (включно з декомпенсацією лівого шлуночка у хронічній ХСН), аритмії, у разі необхідності - серцевий гідраврозем, Протромбозем, Істерія СН або СН у стані декомпенсації, що потребує інтенсивної терапії, набряк нижньої частини тіла. Агіорагія ІІІ ступеня (за винятком терапії у відповідно до вказівок лікаря). Спирити споживання сигарет. Склад: СА (конкор®) селективний кардіоселективний артеріальний блокатор (блокатор бета-адренергічної системи, ліній 1-го ступеня) парасимпатичної краєвої нервової системи або зворотні ефекти. Фізіологічний, але не жорсткий, регуляторний вплив; підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препаратів (Побічні реакції: брадикардія, ознаки гіпотензії СН, запоровість, головний біль, нудота, болювання, діарея, запор, відсуття калу або ознаки в кишках, артеріальна гіпотензія, озноб). Фармакологічні властивості: фармакокінетичні: біо-фармакокінетика. Початок реакції на симпатично-нервову активність, блокує рецептори серця та нерва - чинить опосередковану та прямию дію. Категорія відпуску: Зв рецептом. Реєстраційне посвідчення № UA/3322/01/01, UA/3322/01/02, UA/3322/01/03. Виробник: Мерк Хелска КГБ, Неймгенс /Merck HealthCare KGaA, Germany. Найменування та місце знаходження уповноваженого представника ТОВ «АСІНО Україна»: Буль. Б.Лавина 6, м. Київ, 03124, Україна, тел. +38 (044) 281.23.33. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препаратів.



UA-CONC-UM-082022-084/UA-CONC-00013