

β-Блокатори як перша лінія лікування артеріальної гіпертензії

β-Адреноблокатори (ББ) протягом десятиліть використовуються як антигіпертензивні засоби. В основі ефекту зниження артеріального тиску (АТ) лежить пригнічення вивільнення катехоламінів і зниження активності реніну в плазмі крові. Багатогранні ефекти ББ на серцево-судинну систему не обмежуються гіпотензивною дією.

β-Адреноблокатори чинять негативні хронотропний та інотропний ефекти, тобто знижують частоту серцевих скорочень (ЧСС) і їхню силу, що заощаджує ресурси міокарда, протидіють ремоделюванню камер серця. ББ реалізують антиішемічну дію, полегшують напади стенокардії, запобігають коронарним подіям, знижують ризик порушень ритму серця та раптової серцевої смерті. На всьому серцево-судинному континуумі (від неускладненої гіпертензії до застійної серцевої недостатності – СН) ББ мають потенціал уповільнювати чи навіть переривати його прогресування [1, 2] (рис.).

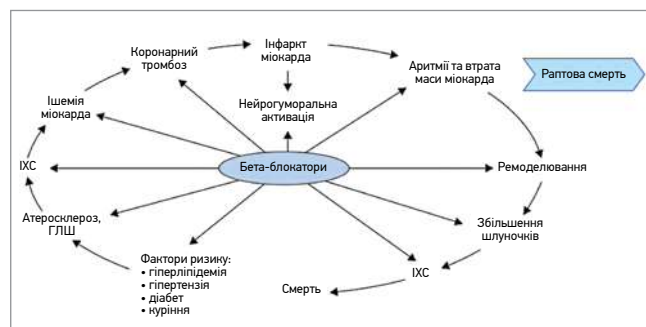


Рис. Можливості застосування ББ на різних етапах серцево-судинного континууму

Примітки: ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка; ІХС – ішемічна хвороба серця; ХСН – хронічна СН.

ББ – різнорідна група лікарських засобів, які мають багато спільного, але й деякі відмінні риси, зумовлені взаємодією з різними підтипами β-адренорецепторів (β₁-β₃), а також з α-рецепторами в організмі людини [1, 2].

За цими властивостями ББ розрізняють за такими підкласами:

- неселективні із внутрішньою симпатоміметичною активністю (наприклад, піндолол) або без неї (наприклад, тимолол, пропранолол і соталол);
- подвійні α/β-блокатори із судинорозширювальною дією (карведилол, лабеталол);
- кардіоселективні β₁-блокатори (метопролол, бисопролол, есмолол, бетаксол, ацебутолол, целіпролол).

Селективність до β₁-рецепторів визначає дію переважно в міокарді, а також знижений ризик небажаних ефектів, пов'язаних із блокадою β₂-рецепторів в інших тканинах. Сучасні селективні ББ дуже добре переносяться пацієнтами; терапія може тривати роками. Раніше відомі побічні ефекти сьогодні здаються переоціненими. Особливо з появою таких селективних ББ, як метопролол і бисопролол, імовірність депресії, еректильної дисфункції, захворювання периферичних артерій, хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є мінімальною [2].

Позиції ББ у рекомендаціях із лікування АГ

ББ знижують АТ і запобігають ускладненням гіпертензії щонайменше так само ефективно, як й інші антигіпертензивні засоби. Рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) і метааналізи демонструють, що порівняно із плацебо ББ значно знижують ризик інсульту, СН, серйозних серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпертензією [3]. Під час проведення порівняльних досліджень з іншими антигіпертензивними препаратами виявлено, що ББ зазвичай є еквівалентними в запобіганні серйозним серцево-судинним подіям, за винятком менш ефективного запобігання інсульту [4].

Згідно з основним алгоритмом рекомендацій Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії (ESC/ESH, 2018) [4], перевагу як початковій терапії неускладненої гіпертензії надають блокатору ренін-ангіотензинової системи (РАС) – інгібітору АПФ або блокатору рецепторів ангіотензину (БРА) – в поєднанні з блокатором кальцієвих каналів (БКК) чи тіазидним діуретиком. Якщо є потреба в 3 препаратах для кращого контролю гіпертензії, комбінація інгібітора АПФ або БРА із БКК і діуретиком вважається правильним вибором. Однак альтернативні комбінації, що включають будь-який із 5 основних класів препаратів, також можуть бути використані, крім поєднання 2 блокаторів РАС, а це не рекомендується. Серед усіх антигіпертензивних препаратів інгібітори АПФ, БРА, ББ, БКК і діуретики (тіазидні та тіазидоподібні, як-от хлорталідон, індапамід) продемонстрували ефективне зниження АТ, серцево-судинних подій у РКД, отже, вони є основою стратегії антигіпертензивного лікування (клас рекомендації I, рівень доказів А).

ББ рекомендуються для пацієнтів із гіпертензією за наявності додаткових клінічних показань, як-от стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ), необхідність контролю ЧСС при фібриляції передсердь (ФП), а також

як альтернатива інгібіторам АПФ або БРА в молодих жінок із гіпертензією, які планують вагітність. При зазначених супутніх структурних захворюваннях серця ББ стає препаратом першої лінії, з яким доцільно поєднувати інші основні класи антигіпертензивних препаратів [4].

У нових рекомендаціях Європейського товариства гіпертензії, опублікованих 2023 року [5], знову підкреслено той факт, що всі 5 основних класів антигіпертензивних засобів, включаючи ББ, можуть використовуватися як взаємозамінні препарати першої лінії.

Згідно з новими рекомендаціями ESH, β-блокатор слід **призначити** (клас рекомендації I, рівень доказів А) на початку терапії або на будь-якому етапі лікування гіпертензії у таких випадках:

- за наявності СН зі зниженою ФВ;
- для протиішемічної терапії при хронічних коронарних синдромах;
- для контролю ЧСС за ФП.

Більшість гіпертоніків мають ≥1 супутнє захворювання, тому, крім вищезазначених традиційних показань до використання ББ, експерти ESH зауважили, що ББ **доцільно призначити** за наявності деяких інших станів, за яких вони можуть чинити сприятливі ефекти (клас рекомендації I, рівень доказів С). Перелік цих станів наведено в таблиці.

Таблиця. Захворювання та стани для застосування β-блокаторів у пацієнтів із гіпертензією (за рекомендаціями ESH, 2023) [5]

Рекомендовані показання для призначення β-блокаторів
Хронічні коронарні синдроми, протиішемічна терапія
Після інфаркту міокарда: аритмії, стенокардія, неповна реваскуляризація, СН
Гострий коронарний синдром
СН зі зниженою ФВ і СН зі збереженою ФВ, якщо є ураження коронарних артерій (ішемія), аритмії, тахікардія
ФП: профілактика, контроль ритму, контроль ЧСС
Жінки фертильного віку та ті, котрі планують вагітність
Гіпертензивні розлади під час вагітності
Інші стани, за яких терапія β-блокаторами може бути корисною
Гіпертензія з підвищеною ЧСС у спокої >80 уд./хв
Екстремне, невідкладне та парентеральне введення
Періопераційна гіпертензія
Велика несерцева хірургія
Надмірна пресорна реакція на фізичне навантаження і стрес
Синдром гіперкінетичного серця
Синдром постуральної ортостатичної тахікардії
Ортостатична гіпертензія
Обструктивне апное уві сні
Захворювання периферичних артерій з кульгавістю
ХОЗЛ
Портальна гіпертензія, пов'язана із цирозом печінки, варикозне розширення вен стравоходу та рецидивна варикозна кровотеча
Глаукома
Тиреотоксикоз, гіпертиреозидизм
Гіперпаратиреозидизм при уремії
Мігренозний головний біль
Есенціальний тремор
Тривожні розлади
Психіатричні розлади (посттравматичний стрес)

Розглянемо деякі групи пацієнтів із коморбідними захворюваннями та станами, які є кандидатами на призначення ББ у повсякденній клінічній практиці.

Висока ЧСС

Активізація симпатичної нервової системи (СНС) – один із важливих механізмів і наслідків гіпертензії. З патофізіологічного погляду ББ є раціональним вибором для лікування пацієнтів з ознаками гіперактивності СНС. У рекомендаціях ESH (2023) зазначається, що збільшення ЧСС у стані спокою (>80 уд./хв) є поширеним за гіпертензії, а також відображає підвищену симпатичну активність [5]. Прогресивне збільшення ЧСС у спокої супроводжується прогресивним збільшенням ризику ФП, СН, смертності. Дослідження LIFE показало, що підвищення ЧСС на кожні 10 уд./хв збільшує ризик розвитку ФП на 15% [6]. ЧСС ≥84 уд./хв була пов'язана з абсолютним приростом частоти серцево-судинної смерті на 2,2% та смертності від усіх причин на 4,3% за 4-річний період спостереження [7]. Отже, висока ЧСС є водночас маркером, прогностичним фактором і мішенню терапії за гіпертензії [2]. Хоча докази переваг медикаментозного зниження ЧСС при артеріальній гіпертензії обмежуються ретроспективним аналізом РКД, наявні дані свідчать про те, що пацієнти із ЧСС у стані спокою >80 уд./хв є клінічним фенотипом, який потребує призначення ББ [5].

СН зі зниженою ФВ

Із впровадженням ББ у практику лікування ХСН пов'язаний найвідчутніший прогрес щодо подовження тривалості життя цієї категорії хворих. Дослідження MERIT-HF, CIBIS II і COPERNICUS переконливо довели, що кардіопротекторні ефекти деяких ББ (метопролол, бисопролол, карведилол) реалізуються в зменшенні смертності пацієнтів із СН зі зниженою ФВ [2]. Зокрема, випробування CIBIS II продемонструвало таке виразне покращення прогнозу пацієнтів на терапії бисопрололом, що його було припинено достроково. До цього дослідження залучали пацієнтів III-IV функціонального класу за NYHA із ФВ ≤35%. У групі бисопрололу спостерігався нижчий рівень смертності порівняно із групою плацебо: 11,8 vs 17,3% в абсолютних показниках. Розрахований коефіцієнт ризику становив 0,66 із 95% довірчим інтервалом 0,54-0,81 (p<0,0001), тобто додавання бисопрололу зменшувало смертність на 34%. Слід зазначити, що спостерігалось також помітне зниження частоти раптових смертей серед пацієнтів, які отримували бисопролол, із коефіцієнтом ризику 0,56 (95% ДІ 0,39-0,80; p=0,0011), тобто бисопролол знижував ризик раптової серцевої смерті на 44% [2, 8].

Слід зазначити, що згідно з рекомендаціями ESC [9] терапію ББ слід розпочинати після досягнення стабільної еуволемії (за відсутності застійних явищ) шляхом проведення адекватної діуретичної терапії.

ХОЗЛ

На відміну від неселективних ББ, які можуть зумовлювати обструкцію дихальних шляхів за рахунок антагонізму до β₂-адренорецепторів бронхів, кардіоселективні ББ, як-от бисопролол, не впливають на прохідність бронхіального дерева навіть у пацієнтів з астмою або ХОЗЛ. Важливо, що кардіоселективні ББ не перешкоджають дії бронходилататорів, які використовуються при лікуванні ХОЗЛ. ББ навіть здатен пом'якшити прискорення ЧСС, спричинене бронходилататорами, тому, коли це доцільно, не слід обмежувати призначення ББ пацієнтам із ХОЗЛ, якщо вони мають показання, пов'язані із захворюваннями серця [2].

Висновки

- ББ мають вагомі докази виразного антигіпертензивного ефекту, що не поступається іншим класам препаратів.
- ББ слід розглядати як першу лінію в лікуванні АГ у пацієнтів із структурними серцево-судинними захворюваннями (стенокардія, перенесений ІМ, СН зі зниженою ФВ, ФП).
- ББ можуть бути корисними для пацієнтів із гіпертензією, котрі мають ознаки симпатичної гіперактивності (підвищену ЧСС), а також з іншими супутніми станами, як-от ХОЗЛ, обструктивне апное уві сні, портальна гіпертензія, пов'язана із цирозом печінки, мігрень тощо.
- З появою нового покоління високоселективних ББ, як-от метопролол і бисопролол, більшість побічних ефектів спостерігається нечасто; терапія може тривати роками без проблем із переносимістю.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував Ігор Петренко

ДОВІДКА «ЗУ»

На вітчизняному фармацевтичному ринку оригінальний бисопролол Конкор® (5 та 10 мг бисопрололу) та Конкор® Кор (2,5 мг бисопрололу) представляє фармацевтична компанія «Асінно Україна», якій з 1 січня 2018 р. належить виключне право на комерційну реалізацію і просування низки продукції Merck KGaA (Німеччина) в Україні. Ці препарати добре відомі українським фахівцям завдяки високій якості, передбачуваній клінічній ефективності, хорошему профілю безпеки.

Бисопролол – високоселективний β₁-адреноблокатор. Препарат має дуже низьку спорідненість із β₂-рецепторами гладкої мускулатури бронхів і судин, а також із β₃-рецепторами, які беруть участь у метаболічній регуляції. Таким чином, бисопролол не впливає на опір дихальних шляхів і β₂-опосередковані метаболічні ефекти. Селективність бисопрололу відносно β₁-адренорецепторів поширюється за межі терапевтичного діапазону доз.

Лікування АГ слід розпочинати поступово з низьких доз із подальшим підвищенням дози. Рекомендована доза становить 5 мг (1 таблетка препарату Конкор® по 5 мг) на добу. При неважкому ступені гіпертензії (діастолічний тиск до 105 мм рт. ст.) підходить доза 2,5 мг.

За необхідності добову дозу можна підвищити до 10 мг (1 таблетка препарату Конкор® по 10 мг) на добу. Максимальна рекомендована доза становить 20 мг на добу. Коригування дози встановлюється лікарем індивідуально, залежно від частоти пульсу та терапевтичної користі.

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® та Конкор®Кор; 2. Sobush M, et al. Long-term effectiveness of bisoprolol in patients with angina: A real-world evidence study. Pharmacological journals 100 (2019), 106-110. 3. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999 Jan 23;353(9142):9-13. 4. Results from post-hoc analyses of the CIBIS-II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2001 Aug;3(4):469-79. 5. Medical treatment to reduce total ischemic burden: final ischemic burden bisoprolol study (TIBIS), a multicenter trial comparing bisoprolol and placebo. The TIBIS Investigators. J Am Coll Cardiol. 1996 Jan;28(1):21-8. 6. Predictors of antihypertensive drug response: initial data from a placebo-controlled, randomized, cross-over study with four antihypertensive drugs (The CANALS Study). Am J Hypertens. 2007 Mar;20(3):371-8. Інформація для медиків та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичної освіти та лікарів, а також для поширення на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. UA-CONC-IMI-082022-084. Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Конкор® та Конкор®Кор. Склад: 1 таблетка містить 2,5 мг (Конкор®Кор), 5 мг або 10 мг (Конкор®) бісопрололу фумарату. Таблетки, вагетілікозною оболонкою. Селективний блокатор бета-адренергічних рецепторів. Тимололін АГ, ХКС (стенокардія), ХСН (включно з дисфункцією лівого шлуночка у комбінації з АЛД, аурікулітами, у разі необхідності – серцевими глікозидами. Протиположні: Тестостерон СН або СН у стадії декомпенсації, що потребує інтенсивної терапії; історичний інфаркт АГ; блокада II і III ступеня (за винятком тоді у пацієнта з штучним водієм ритму); синдром слабкості синусового вузла; СА блокада; синхронна брадикардія; синхронна аортальна стеноза; тяжка форма бронхіальної астми; повна блокада передсердно-шлуночкових зв'язків; порушення периферичного кровообігу або загрози Ревма, феморонартіалітис, що не лікувалося; мігреніозний синдром; підвищена чутливість до бісопрололу або інших компонентів препарату. Побічні реакції: брадикардія, запорові розлади СН, запам'ятовування, головний біль, нудота, біль у шлунку, діарея, запор, втрата ваги або збільшення ваги, еректильна дисфункція, астена, Формілової/Ві-важності, васорелаксанти (В-адреноблокатор). Прийом реакції на симпатоміметичну активність, блокування рецепторів серця та нирок – можуть впливати на лікування дію. Категорія вагітності: За ризиком. Реєстраційне посвідчення № UA/13322/01/01, UA/13322/01/02, UA/13322/01/03. Заводчик: Мери Хелска КГФ, Ізмаїлівська /Мери Хелска КГФ, Сентполу, Національний центр досліджень уповноваженого правління ТОВ «АСІНО Україна» бул. В.Гарна 8, м. Київ, 03124, Україна, тел. +38 (044) 285 23 33. Повна інформація міститься в інструкції з медичного застосування препарату.



UA-CONC-IMI-082022-084/ UA-CONCO-00013