

Застосування блокаторів β-адренорецепторів при серцевій недостатності зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Підготовлено редакцією журналу «Український медичний часопис» за матеріалами: Masarone D., Martucci M.L., Errigo V., Pacileo G. (2021) The Use of β-Blockers in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. J. Cardiovasc. Dev. Dis., 8: 101. doi: 10.3390/jcdd8090101.

Вступ

Серцева недостатність (СН) — одне з провідних серцево-судинних захворювань, яке уражує близько 26 млн осіб у всьому світі [1, 2]. За останні 30 років розуміння патофізіології цього клінічного синдрому значно розширилося, завдяки чому стало можливим застосування препаратів, які здатні значно покращити прогноз таких пацієнтів, — так звані хворобомодифікуючі препарати [3–5].

Серед них блокатори β-адренорецепторів визначені міжнародними рекомендаціями як наріжний камінь терапії пацієнтів із СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) (СНзНФВ) [6–8]. Показано, що оптимальне застосування блокаторів β-адренорецепторів зменшує вираженість симптомів, кількість госпіталізацій, викликає зворотне ремоделювання ЛШ і підвищує виживаність пацієнтів із СНзНФВ [9, 10]. Незважаючи на доведену користь блокаторів β-адренорецепторів при хронічній СН, часто їх недостатньо застосовують у сучасній клінічній практиці [11, 12]. Існує багато добре написаних відгуків про застосування блокаторів β-адренорецепторів при СНзНФВ, однак у них лише частково аналізуються клінічні аспекти цього питання. Щоб забезпечити належне поширення знань про правильне застосування блокаторів β-адренорецепторів, у цій публікації проаналізовано обґрунтовані наукові докази щодо застосування препаратів зазначеного класу у пацієнтів із СНзНФВ із супутніми захворюваннями та без них, а також надано практичні поради для клінічних кардіологів щодо їх застосування в лікуванні пацієнтів.

Застосування блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів із СНзНФВ: патофізіологія та клінічна фармакологія

Після ураження міокарда — гострого (інфаркт міокарда, міокардит) чи хронічного (артеріальна гіпертензія (АГ), недостатність мітрального клапана), яке призводить до дисфункції ЛШ, — ренін-ангіотензин-альдостеронова та симпатична нервова системи гіперактивовані [13, 14]. Простійку активацію симпатичної нервової системи у пацієнтів із СНзНФВ свідчать підвищення рівня адреналіну та норадреналіну в плазмі крові і викиду останнього із симпатичних нервових закінчень у кровотік [15, 16]. Підвищене вивільнення катехоламінів призводить до хронічної та стійкої стимуляції β-рецепторів міокарда з наступною дисфункцією та шкідливими наслідками щодо розвитку СН [17, 18].

Дисфункція серцевих β-рецепторів при із СНзНФВ характеризується зниженням щільності β₁-рецепторів і від'єднанням β₁- і β₂-рецепторів від мембранних білків G, що призводить до їх функціональної десенситизації [19]. Цей механізм опосередковується підвищеною активністю G-протеїнів'язувальної рецепторної кінрази 2, що призводить до зниження щільності та реактивності серцевих рецепторів із подальшим зниженням інотропного резерву серця [20, 21]. Крім того, катехоламіни самі по собі є кардіотоксичними, викликаючи пошкодження міокарда (табл. 1) [22, 23].

Таблиця 1 Механізми кардіотоксичності катехоламінів

Тип механізму
Дисбаланс між постачанням та потребою міокарда в кисні
Перевантаження кальцієм з подальшим фосфорилюванням множинних Ca ²⁺ -циклічних білків
Збільшення вираженості оксидативного стресу через підвищене утворення амінохромів
Спазм коронарних судин
Виснаження запасів енергії
Підвищення мітохондріальної проникності

Клінічними наслідками цих процесів є зниження систолічної функції та ФВ ЛШ, прискорення процесу ремоделювання ЛШ та розвиток життєзагрозливих шлуночкових аритмій [24].

Тривала терапія блокаторами β-адренорецепторів зумовлює прямий антагонізм кардіотоксичних ефектів катехоламінів, підвищення регуляції β-рецепторів міокарда з відновленням їх функції, підвищення інотропного резерву серця, пригнічення підвищених кардіотоксичних нейрогормональних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронової, ендотелінової) та подовження діастолічної фази з покращанням коронарного кровотоку [25–27].

Усе це сприяє поліпшенню структури і функції ЛШ (зворотне ремоделювання). Інші корисні ефекти у пацієнтів із СНзНФВ включають зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) і артеріального тиску, зменшення тягаря передсердних і шлуночкових аритмій та антиішемічні ефекти [28–30]. Крім того, блокатори β-адренорецепторів поліпшують скорочувальну здатність життєздатного, але нескоротливого міокарда у пацієнтів з ішемічною (гібернація міокарда) та неішемічною (оглушення міокарда) СНзНФВ [31, 32].

Блокатори β-адренорецепторів класифікують так:

- неселективні, з однаковою активністю щодо β₁- і β₂-адренорецепторів (жоден з препаратів цього класу не показаний при СНзНФВ);

- β_1 -селективні, з більшою спорідненістю з β_1 -адренорецепторами (метопролол, бисопролол, небіволол), призначення яких бажане пацієнтам із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та легкою бронхіальною астмою (БА) (небіволол також сприяє вивільненню оксиду азоту і бажаний для пацієнтів із АГ);
- блокатори β -адренорецепторів з додатковим антагонізмом до α_1 -адренорецепторів і подальшою периферичною вазодилатацією (карведилол), бажані для пацієнтів із АГ або підтвердженим підвищеним периферичним судинним опором [33].

Блокатори β -адренорецепторів також можуть поділятися на ліпофільні та гідрофільні. Ліпофільні препарати піддаються швидкому всмоктуванню в шлунково-кишковому тракті та екстенсивному метаболізму в печінці, що призводить до низької біодоступності та швидкого виведення. Гідрофільні препарати мають довший період напіввиведення, але можуть накопичуватися за наявності ниркової недостатності. Усі блокатори β -адренорецепторів, схвалені для пацієнтів із СНзНФВ, є ліпофільними, отже, не потребують корекції у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Однак пацієнти з тяжкою печінковою недостатністю (>10 балів за шкалою Чайлда — П'ю) потребують корекції дози та повільного її титрування.

Докази, що підтверджують доцільність застосування блокаторів β -адренорецепторів при СНзНФВ

Активізація симпатичної нервової системи є одним із значущих патофізіологічних відхилень у пацієнтів із СНзНФВ. З 1970-х років відомо, що у цих пацієнтів відмічають вищі рівні норадреналіну в плазмі крові і що прогноз напряму пов'язаний з рівнем катехоламінів у плазмі крові. Однак перше багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження (РКД) проведене лише на початку 1990-х років, і карведилол схвалений для лікування при СНзНФВ лише в 1997 р. Причинами такого повільного прийняття рішення щодо терапії блокаторами β -адренорецепторів при СНзНФВ були минулий негативний інотропний ефект блокади β -адренорецепторів і подальший ризик декомпенсації у пацієнтів із цією патологією.

Сприятливий результат випробування карведилолу привів до сплеску досліджень впливу блокади β -адренорецепторів при СНзНФВ, включаючи кілька РКД, що мають основоположне значення (табл. 2).

Метопролол

У дослідженні «Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy» (MDC) взяли участь 383 пацієнти з ідіопатичною дилатативною кардіоміопатією з ФВ ЛШ <40%, які були розподілені до групи метопрололу або плацебо. У групі метопрололу досягнення первинних кінцевих точок було на 34% (95% довірчий інтервал (ДІ) –6–62%; $p=0,058$) меншим, ніж у групі плацебо [34]. Крім того, метопролол був пов'язаний зі збільшенням ФВ ЛШ (0,13 проти 0,06; $p<0,0001$) і часу виконання фізичного навантаження ($p=0,046$) від початкового рівня до 12 міс порівняно з плацебо.

У подвійному сліпому РКД «Metoprolol CR/XR Randomized Intervention Trial in Heart Failure» (MERIT-HF) метопролол порівнювали з плацебо у 3991 пацієнта з СН і ФВ ЛШ <40% [35]. Дослідження зупинено достроково за рекомендацією незалежного комітету з безпеки, оскільки смертність від усіх причин була нижчою в групі метопрололу CR/XL, ніж у групі плацебо (відносний ризик (relative risk — RR) 0,66; 95% ДІ 0,53–0,81; $p=0,00009$ або, з поправкою на проміжний аналіз, $p=0,0062$). У групі метопрололу CR/XL було менше випадків раптової смерті, ніж у групі плацебо (RR 0,59; 95% ДІ 0,45–0,78; $p=0,0002$) і смерті з приводу загострення СН (RR 0,51; 95% ДІ 0,33–0,79; $p=0,0023$).

Нарешті в дослідженні «Carvedilol or Metoprolol European Trial» (COMET) 3029 пацієнтів із СН з ФВ ЛШ <35%, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та діуретики, були випадковим чином розподілені на прийом або карведилолу (25 мг 2 рази на добу), або метопрололу (50 мг 2 рази на добу) [36]. Смертність від усіх причин становила 34% для карведилолу та 40% для метопрололу (відношення ризиків (hazard ratio — HR) 0,83; 95% ДІ 0,74–0,93; $p=0,0017$).

Карведилол

Дослідження «U.S. Carvedilol Heart Failure Study» включало 1094 пацієнти із СН з ФВ ЛШ <35%, з них 696 отримували карведилол (цільова доза 25–50 мг 2 рази на добу), 398 — плацебо [37]. Дослідження припинено достроково, оскільки терапія карведилолом супроводжувалася зни-

Таблиця 2 РКД, в яких вивчали ефекти блокаторів β -адренорецепторів при СНзНФВ

Дослідження	Рік	Тип блокатора β -адренорецепторів	Кількість пацієнтів	Критерії включення	Вплив на смертність
CIBIS	1994	Бисопролол	641	ФВ ЛШ <40%, III–IV клас за NYHA	Не виявлено значної різниці в смертності між двома групами
MERIT HF	1999	Метопролол	3991	ФВ ЛШ <40%, II–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 34%
CIBIS II	1999	Бисопролол	2647	ФВ ЛШ <35%, III–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 34%
CAPRICORN	2001	Карведилол	1959	Попередній гострий інфаркт міокарда, ФВ ЛШ <40%	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 23%
COPERNICUS	2001	Карведилол	2289	ФВ ЛШ <25%, III–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 31%
COMET	2003	Метопролол проти карведилолу	2309	ФВ ЛШ <35%, II–IV клас за NYHA	Зниження відносного ризику смертності від усіх причин на 17% у групі карведилолу
SENIORS	2005	Небіволол	2128	ФВ ЛШ <35%, II–IV клас за NYHA, вік ≥ 70 років	Не виявлено значної різниці в смертності між двома групами

Тут і далі: NYHA (New York Health Association) — Нью-Йоркська асоціація серця.

женням ризику госпіталізації з серцево-судинних причин на 27% (19,6 проти 14,1%; $p=0,036$), а також зниженням комбінованого ризику госпіталізації або смерті на 38% (24,6 проти 15,8%; $p<0,001$).

У багатокентровому РКД «Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction» (CAPRICORN) оцінювали вплив карведилолу на захворюваність і смертність у пацієнтів із попереднім інфарктом міокарда та ФВ ЛШ $<40\%$. У дослідженні взяли участь 1959 пацієнтів, рандомізованих для прийому карведилолу ($n=975$) або плацебо ($n=984$). Дослідження продемонструвало зниження серцево-судинної та несерцево-судинної смертності у пацієнтів групи карведилолу (12 проти 15%; HR 0,77; 95% ДІ 0,60–0,98; $p=0,03$) [38].

У дослідженні «Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival» (COPERNICUS) 2289 пацієнтів із прогресуючою СН і ФВ ЛШ $<25\%$ рандомізовані для прийому карведилолу або плацебо. Після середнього періоду спостереження 10,4 міс смертність у групі карведилолу знизилася на 34% [39]. Карведилол також зумовив зменшення кількості днів, проведених у лікарні, з будь-якої причини — на 27% та з приводу СН — на 40%. Пацієнти в групі карведилолу почувалися краще і мали нижчу ймовірність розвитку серйозних побічних явищ, пов'язаних із СН.

Бісопролол

У дослідженні «Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study I» (CIBIS-I) 641 пацієнта із СН і ФВ ЛШ $<40\%$ рандомізовано на групи бісопрололу або плацебо [40]. Різниця в смертності між групами не досягла статистичної значущості (RR 0,80; 95% ДІ 0,56–1,15; $p=0,22$), однак бісопролол значно покращував клас за NYHA ($p=0,04$).

У дослідженні «Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II» (CIBIS-II) 2647 пацієнтів із симптоматичною СН (клас III–IV за NYHA) і ФВ ЛШ $<35\%$ були випадковим чином розподілені на прийом бісопрололу або плацебо [41]. Випробування зупинено після 2-го проміжного аналізу, оскільки бісопролол показав значні переваги щодо смертності. Смертність від усіх причин була достовірно нижчою при застосуванні бісопрололу, ніж при застосуванні плацебо (11,8 проти 17,3%, HR 0,66; 95% ДІ 0,54–0,81; $p<0,0001$). Також виявили значно менше випадків раптової смерті серед пацієнтів, які отримували бісопролол, порівняно з плацебо (3,6 проти 6,3%; HR 0,56; 95% ДІ 0,39–0,80; $p=0,0011$).

Небіволол

Небіволол — селективний антагоніст β_1 -адренорецепторів, який також стимулює β_3 -адренорецептори, індукуючи вироблення оксиду азоту та розширення судин. У дослідження «Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure» (SENIORS) включили >2000 пацієнтів віком >70 років із ФВ ЛШ $<35\%$ [42]. Дослідження показало значне зниження загальної кінцевої точки, а саме смертності від усіх причин і госпіталізацій, пов'язаних із СН (31,1 проти 35,3%; HR 0,86; 95% ДІ 0,74–0,99; $p=0,039$), хоча зниження смертності від усіх причин не досягло статистичної значущості.

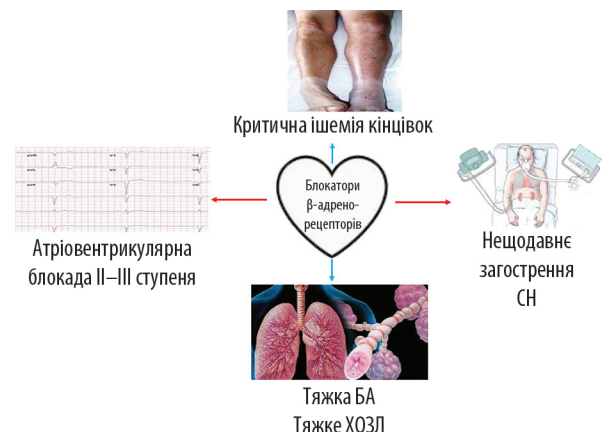
Враховуючи ці дані, в американських і канадських настановах небіволол не включений до переліку блокаторів β -адренорецепторів, показаних для лікування пацієнтів із СНзНФВ, в європейських — включений із зауваженням, що при його застосуванні у пацієнтів із СН не показано зниження смертності від серцево-судинних захворювань або від усіх причин.

Оптимізація застосування блокаторів β -адренорецепторів у пацієнтів із СНзНФВ: практичний підхід

Прогностичні переваги блокаторів β -адренорецепторів при СНзНФВ такі, що вони включені до «фантастичної четвірки» препаратів, які застосовують для лікування цієї категорії пацієнтів, тому їх призначення слід завжди розглядати для усіх пацієнтів із СНзНФВ [43]. Щоб отримати максимальну прогностичну користь від застосування препаратів цього класу, необхідне адекватне титрування, тому слід подвоювати дозу кожні 2–3 тиж [5]. Необхідно ретельно оцінити протипоказання до їх застосування (рисунок) або фактори, що обмежують підвищення дози. У клінічній практиці основними факторами, які можуть обмежувати підвищення дози блокаторів β -адренорецепторів, є:

Рисунок

Серцево-судинні (червона стрілка) та несерцево-судинні (синя стрілка) протипоказання до терапії блокаторами β -адренорецепторів



1. Периферичний застій. Блокатори β -адренорецепторів не слід призначати пацієнтам із помірною або тяжкою затримкою рідини [44]. Оскільки СНзНФВ є прогресуючим захворюванням, ймовірно, що під час його перебігу у багатьох пацієнтів з'являються ознаки та симптоми, пов'язані із затримкою рідини. Початковий підхід до таких пацієнтів базується на контролі рідини, часто з підвищенням дози або додаванням другого діуретика (послідовна блокада нефрона) [45]. При наявності застійних явищ початок терапії або підвищення дози блокатора β -адренорецепторів слід відкласти до досягнення еуволемії [46]. Зазвичай припинення терапії або зниження дози блокатора β -адренорецепторів не показано при застою, якщо тільки він не пов'язаний з гіперперфузією («холодний і вологий пацієнт»).

2. Безсимптомна артеріальна гіпотензія, що часто відмічається у пацієнтів із СНзНФВ, не є протипоказанням до терапії блокаторами β -адренорецепторів [47]. Слід встановити, чи не спричинене зниження артеріального тиску неадекватним попереднім навантаженням, пов'язаним з надмірним застосуванням діуретиків або вазодилаторів [48]. У цих випадках може знадобитися знизити дозу або призупинити цю терапію.

3. Симптоматична брадикардія. Блокатори β -адренорецепторів можна застосовувати у пацієнтів із безсимптомною легкою брадикардією, особливо якщо ЧСС підвищується під час фізичного навантаження [49]. Також слід враховувати можливість лікарської взаємодії з препара-

тами, які можуть знижувати ЧСС (наприклад дигоксин, аміодарон) [50]. Враховуючи значні переваги блокувальників β-адренорецепторів при СНзНФВ, безсимптомна брадикардія під час терапії цим класом препаратів не є причиною для припинення лікування, а кардіостимуляцію слід розглядати в індивідуальному порядку [51].

Застосування блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів із СН та супутніми захворюваннями: практичний підхід

Супутня патологія дуже поширена у пацієнтів із СНзНФВ, що значною мірою впливає на прогресування захворювання та довгостроковий прогноз [52]. Останні дані свідчать, що у пацієнтів із СНзНФВ і багатьма супутніми захворюваннями блокатори β-адренорецепторів здатні досягати сприятливих прогностичних ефектів [53]. Тому оптимізація терапії блокаторами β-адренорецепторів та правильний вибір препарату, що найкраще підходить (табл. 3), надзвичайно важливі для цієї специфічної підгрупи пацієнтів.

Таблиця 3 Вибір блокаторів β-адренорецепторів відповідно до клінічного сценарію

Клінічний сценарій	Блокатор β-адренорецепторів
АГ	Карведилол, небіволлол
БА і ХОЗЛ	Бісопролол, небіволлол
ЦД	Карведилол, бісопролол
ФП	Метопролол, бісопролол
Захворювання периферичних артерій	Карведилол, небіволлол
Гіперхолестеринемія	Карведилол
Гіпертиреоз	Метопролол

Тут і далі: ЦД — цукровий діабет; ФП — фібриляція передсердь.

БА і ХОЗЛ

У близько 30% пацієнтів із СНзНФВ відмічають супутні респіраторні захворювання, такі як БА або ХОЗЛ [54]. Наявність цих станів не повинна обмежувати застосування блокаторів β-адренорецепторів, але її слід враховувати при виборі препарату. ХОЗЛ негативно впливає на прогноз пацієнтів із СНзНФВ, в основному щодо повторних госпіталізацій, як через швидке порушення гемодинамічного балансу внаслідок загострень ХОЗЛ, так і через недостатнє застосування блокаторів β-адренорецепторів у цих пацієнтів [55, 56]. Прогностичне значення призначення блокатора β-адренорецепторів не залежить від наявності ХОЗЛ на вихідному етапі, і досягнення максимальної переносимої дози також має значне прогностичне значення в цьому контексті [57]. Крім того, β₁-селективні препарати (бісопролол, метопролол, небіволлол) більш бажані для пацієнтів із ХОЗЛ, оскільки не впливають на клінічні ефекти агоністів β-адренорецепторів і не спричиняють збільшення вираженості респіраторних симптомів або погіршення показника ОФВ₁ (об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду), порівняно з плацебо [58].

Навіть БА не є абсолютним протипоказанням до застосування блокаторів β-адренорецепторів. У популяційному дослідженні типу «випадок — контроль» показано, що кардіоселективні блокатори β-адренорецепторів, призначені пацієнтам із БА та СН, не пов'язані із суттєвим підвищенням ризику помірних або тяжких загострень БА і потенційно можуть застосовуватися ширше за наявності чітких показань

[59]. Крім того, мережевий метааналіз РКД свідчить, що пероральне застосування бісопрололу пов'язане з відносно нижчою частотою нападів БА, ніж у групі плацебо (RR 0,46; 95% ДІ 0,02–1,65) [60]. Таким чином, літературні дані дозволяють стверджувати, що блокатори β₁-адренорецепторів, зокрема бісопролол, корисні та безпечні при СНзНФВ та ХОЗЛ або БА і є препаратами вибору для цих пацієнтів.

ЦД

Застосування блокаторів β-адренорецепторів у пацієнтів із СНзНФВ і ЦД історично вважалося суперечливим [61]. Основним приводом для занепокоєння є негативний вплив блокаторів β-адренорецепторів на метаболізм глюкози. Дійсно, блокатори β-адренорецепторів можуть бути пов'язані з розвитком гіперглікемії, порушуючи вивільнення інсуліну з β-клітин підшлункової залози [62]. Крім того, вони можуть маскувати опосередковані катехоламінами симптоми гіпоглікемії [63]. Аналіз 6 ключових досліджень блокаторів β-адренорецепторів за участю 3230 пацієнтів із ЦД показав значне зниження смертності у пацієнтів із (RR 0,84; 95% ДІ 0,73–0,91) та без (RR 0,72; 95% ДІ 0,65–0,79) ЦД [64]. Крім того, занепокоєння щодо погіршення глікемічного контролю у пацієнтів із ЦД 2-го типу, які лікуються блокаторами β-адренорецепторів, здається безпідставним: у дослідженні за участю 125 пацієнтів із ЦД застосування карведилолу або бісопрололу не погіршувало контроль глікемії [65]. Тому не слід уникаати призначення блокаторів β-адренорецепторів пацієнтам із СНзНФВ та ЦД. Перевагу слід надавати карведилолу та бісопрололу, оскільки вони не чинять негативного впливу на глікемічний профіль пацієнтів.

ФП

ФП є основною формою суправентрикулярної аритмії у пацієнтів із СНзНФВ, її поширеність коливається в межах 20–40% залежно від тяжкості захворювання [66]. Повідомляли про відсутність користі від блокаторів β-адренорецепторів щодо госпіталізації та смертності у пацієнтів із СНзНФВ та ФП (HR 0,97; 95% ДІ 0,83–1,14; p=0,73) [67]. Однак це дослідження являло собою ретроспективний метааналіз даних дещо старіших досліджень. На відміну від вищенаведеного метааналізу, субдослідження AF-CHF встановило зв'язок між лікуванням блокаторами β-адренорецепторів та зниженням смертності від усіх причин (HR 0,72; 95% ДІ 0,54–0,94; p=0,018), але не госпіталізацій (HR 0,88; 95% ДІ 0,71–1,10; p=0,223), навіть у пацієнтів із ФП [68].

Ці результати, як і дані реальної практики, підтверджують прогностичну перевагу блокаторів β-адренорецепторів у всіх пацієнтів із СНзНФВ незалежно від наявності ФП. Інше важливе питання полягає в контролі частоти шлуночкових скорочень у пацієнтів із СНзНФВ та ФП. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology) оптимальна ЧСС у стані спокою для таких пацієнтів не визначена, але може становити 60–100 уд./хв [69]. Надмірний її контроль може бути пов'язаний зі збільшенням пауз і становити ризик, тому застосування блокаторів β-адренорецепторів у цих пацієнтів має бути спрямоване не на досягнення цільових доз, а підтримання середньої частоти шлуночкових скорочень 70–80 уд./хв, щоб уникнути прогностично несприятливих ефектів.

Захворювання периферичних артерій

Блокатори β-адренорецепторів вважаються протипоказаними пацієнтам із захворюванням периферичних артерій і супутньою переміжною кульгавістю. Зниження сер-



цевого викиду та гіпотетична блокада β_2 -адренорецепторів (залучених до розширення судин скелетних м'язів) є основними ефектами блокторів β -адренорецепторів, що зумовлюють обережне застосування цих препаратів у пацієнтів із СНзНФВ та супутнім захворюванням периферичних артерій [70, 71]. Однак ці патофізіологічні припущення не підтверджуються вагомими доказами, є лише спорадичні повідомлення та неконтрольовані спостереження погіршення переміжної кульгавості та вазоспастичних явищ, пов'язані із застосуванням блокторів β -адренорецепторів [72, 73]. Крім того, метааналіз Кокранівського співробітництва показав відсутність доказів того, що блоктори β -адренорецепторів негативно впливають на відстань ходьби, кровотік у литках, судинний опір або температуру шкіри в осіб із переміжною кульгавістю [74].

Тож терапію блокторами β -адренорецепторів можна безпечно проводити у пацієнтів із захворюваннями периферичних артерій, у випадках тяжкої переміжної кульгавості надаючи перевагу препаратам з вазодилатаційною активністю, таким як карведилол і небіволлол.

Прогалини в знаннях і невирішені питання досліджень

Існують деякі прогалини в знаннях щодо застосування блокторів β -адренорецепторів при СНзНФВ. Зокрема, ниркова дисфункція відмічається принаймні в одному з 5 пацієнтів із СНзНФВ і є важливим несприятливим прогностичним фактором. Традиційно цих пацієнтів виключали з РКД, хоча накопичуються докази щодо користі застосування в них блокторів β -адренорецепторів [75]. СНзНФВ частіше виявляють в осіб літнього віку, але пацієнти віком >70 років брали участь лише у небагатьох дослідженнях. Можливе місце блокторів β -адренорецепторів при СН зі збереженою ФВ залишається спірним: на сьогодні дані відповідних випробувань є суперечливими, хоча нещодавнє дослідження показало переваги такого підходу [76].

Висновок

Блоктори β -адренорецепторів є одним із 4 типів хворобомодифікуючих препаратів, які чинять найбільший вплив на довгостроковий прогноз пацієнтів із СНзНФВ. Отже, усі міжнародні настанови рекомендують застосовувати блоктори β -адренорецепторів як терапію 1-ї лінії для пацієнтів із СНзНФВ. Однак сьогодні їх застосовують недостатньо, головним чином через помилкове уявлення про те, що артеріальна гіпотензія та брадикардія можуть погіршити гемодинамічний статус пацієнтів із СНзНФВ, а також через наявність супутніх захворювань, які помилково вважають абсолютними протипоказаннями до призначення препаратів цього класу. Поширення знань про блоктори β -адренорецепторів необхідне для їх більш широкого застосування у клінічній практиці і правильного титрування доз, а також вибору конкретного препарату з урахуванням індивідуального підходу до кожного пацієнта.



UA-CONC-PUB-042023-112

Довідка журналу «Український медичний часопис»

Конкор® — оригінальний бісопролол виробництва компанії «Merck Healthcare KGaA» (Німеччина), офіційним представником якої в Україні є ТОВ «АСІНО Україна».

Список використаної літератури

1. Savarese G., Lund L.H. (2017) Global public health burden of heart failure. *Card. Fail. Rev.*, 3: 7–11.
2. Benjamin E.J., Virani S.S., Callaway C.W. et al. (2018) Heart disease and stroke statistics—2018 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*, 137: e67.
3. Komajda M., Böhm M., Borer J.S. et al. (2018) Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: A network meta-analysis. *Eur. J. Heart Fail.*, 20: 1315–1322.
4. McMurray J.J. (2010) Systolic heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 362: 228–238.
5. Metra M., Teerlink J.R. (2017) Heart failure. *Lancet*, 390: 1981–1995.
6. Ponikvarski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2016) 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.*, 18: 891–975.
7. Maddox T.M., Januzzi J.L.Jr., Allen L.A. et al. (2021) 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 77: 772–810.
8. McDonald M., Virani S., Chan M. et al. (2021) CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can. J. Cardiol.*, 37: 531–546.
9. Barrese V., Taglialatela M. (2013) New advances in beta-blocker therapy in heart failure. *Front. Physiol.*, 4: 323.
10. Lymperopoulos A., Rengo G., Koch W.J. (2013) Adrenergic nervous system in heart failure: Pathophysiology and therapy. *Circ. Res.*, 113: 739–753.
11. Berthelot E., Eicher J., Salvat M. et al. (2018) Medical inertia in the optimization of heart failure treatment after discharge and its relationship to outcome. *Health Care Curr. Rev.*, 6: 2.
12. Loop M.S., Van Dyke M.K., Chen L. et al. (2018) Low Utilization of Beta-Blockers Among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *J. Card. Fail.*, 16: 31102–31107.
13. Mann D.L., Bristow M.R. (2005) Mechanisms and models in heart failure: The biomechanical model and beyond. *Circulation*, 111: 2837–2849.
14. Mudd J.O., Kass D.A. (2008) Tackling heart failure in the twenty-first century. *Nature*, 451: 919–928.
15. Triposkiadis F., Karayannis G., Giamouzis G. et al. (2009) The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54: 1747–1762.
16. Armour J.A. (2004) Cardiac neuronal hierarchy in health and disease. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 287: R262–R271.
17. Brodde O.E. (1993) Beta-adrenoceptors in cardiac disease. *Pharmacol. Ther.*, 60: 405–430.
18. Lohse M.J., Engelhardt S., Eschenhagen T. (2003) What is the role of beta-adrenergic signaling in heart failure? *Circ. Res.*, 93: 896–906.
19. Lohse M.J., Engelhardt S., Danner S., Böhm M. (1996) Mechanisms of beta-adrenergic receptor desensitization: From molecular biology to heart failure. *Basic Res. Cardiol.*, 91: 29–34.
20. Brodde O.E., Hillemann S., Kunde K. et al. (1992) Receptor systems affecting force of contraction in the human heart and their alterations in chronic heart failure. *J. Heart Lung Transplant.*, 11: S164–S174.
21. Bristow M.R., Hershberger R.E., Port J.D. et al. (1990) Beta-adrenergic pathways in nonfailing and failing human ventricular myocardium. *Circulation*, 82: 112–125.
22. Liudet L., Calderari B., Pacher P. (2014) Pathophysiological mechanisms of catecholamine and cocaine-mediated cardiotoxicity. *Heart Fail. Rev.*, 19: 815–824.
23. Brouri F., Findji L., Mediani O. et al. (2002) Toxic cardiac effects of catecholamines: Role of beta-adrenoceptor downregulation. *Eur. J. Pharmacol.*, 456: 69–75.
24. Lefkowitz R.J., Rockman H.A., Koch W.J. (2000) Catecholamines, cardiac beta-adrenergic receptors, and heart failure. *Circulation*, 101: 1634–1637.
25. Bouzamondo A., Hulot J.S., Sanchez P. et al. (2001) Beta-blocker treatment in heart failure. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 15: 95–109.

26. Bristow M.R. (2011) Treatment of chronic heart failure with α -adrenergic receptor antagonists: A convergence of receptor pharmacology and clinical cardiology. *Circ. Res.*, 109: 1176–1194.
27. Abraham W.T. (2000) Beta-blockers: The new standard of therapy for mild heart failure. *Arch. Intern. Med.*, 160: 1237–1247.
28. Kitai T., Tang W.H. (2016) Pathophysiological insights into heart rate reduction in heart failure: Implications in the use of beta-blockers and ivabradine. *Curr. Treat. Options Cardiovasc. Med.*, 18: 13.
29. Grandi E., Ripplinger C.M. (2019) Antiarrhythmic mechanisms of beta blocker therapy. *Pharmacol. Res.*, 146: 104274.
30. Martínez-Milla J., Raposeiras-Roubin S., Pascual-Figal D.A., Ibáñez B. (2019) Role of Beta-blockers in Cardiovascular Disease in 2019. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)*, 72: 844–852.
31. Doughty R.N., White H.D. (2007) Carvedilol: Use in chronic heart failure. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 5: 21–31.
32. Kloner R.A. (2020) Stunned and Hibernating Myocardium: Where Are We Nearly 4 Decades Later? *J. Am. Heart Assoc.*, 9: e015502.
33. Bristow M. (2003) Antiadrenergic therapy of chronic heart failure: Surprises and new opportunities. *Circulation*, 107: 1100–1102.
34. Waagstein F., Bristow M.R., Swedberg K. et al. (1993) Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group. *Lancet*, 342: 1441–1446.
35. Merit-HF Study Group (1999) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*, 353: 2001–2007.
36. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G. et al. (2003) Carvedilol or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): Randomized controlled trial. *Lancet*, 362: 7–13.
37. Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. (1996) The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1349–1355.
38. Dargie H.J. (2001) Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: The CAPRICORN randomized trial. *Lancet*, 357: 1385–1390.
39. Fowler M.B. (2004) Carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) trial: Carvedilol in severe heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 93: 35–39.
40. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) (1994) CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation*, 90: 1765–1773.
41. CIBIS-II Investigators (1999) The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomized trial. *Lancet*, 353: 9–13.
42. Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. (2005) Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur. Heart J.*, 26: 215–225.
43. Bauersachs J. (2021) Heart failure drug treatment: The fantastic four. *Eur. Heart J.*, 42: 681–683.
44. Gheorghiade M., Colucci W.S., Swedberg K. (2003) Beta-blockers in chronic heart failure. *Circulation*, 107: 1570–1575.
45. Mullens W., Damman K., Harjola V.P. et al. (2019) The use of diuretics in heart failure with congestion — A position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.*, 21: 137–155.
46. Cruickshank J.M. (2000) Beta-blockers continue to surprise us. *Eur. Heart J.*, 21: 354–364.
47. Ko D.T., Hebert P.R., Coffey C.S. et al. (2004) Adverse effects of beta-blocker therapy for patients with heart failure: A quantitative overview of randomized trials. *Arch. Intern. Med.*, 164: 1389–1394.
48. Inamdar A.A., Inamdar A.C. (2016) Heart Failure: Diagnosis, Management and Utilization. *J. Clin. Med.*, 5: 62.
49. Ramahi T.M. (2000) Beta blocker therapy for chronic heart failure. *Am. Fam. Physician*, 62: 2267–2274.
50. Blaufarb I., Pfeifer T.M., Frishman W.H. (1995) Beta-blockers. Drug interactions of clinical significance. *Drug Saf.*, 13: 359–370.
51. Hoppe U.C. (2004) Beta-blocker induced bradycardia-should we pace? *Eur. J. Heart Fail.*, 6: 449–451.
52. Correale M., Paolillo S., Mercurio V. et al. (2020) Comorbidities in chronic heart failure: An update from Italian Society of Cardiology (SIC) Working Group on Heart Failure. *Eur. J. Intern. Med.*, 71: 23–31.
53. Straw S., McGinlay M., Relton S.D. et al. (2020) Effect of disease-modifying agents and their association with mortality in multi-morbid patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.*, 7: 3859–3870.
54. Güder G., Brenner S., Störk S. et al. (2014) Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: Accurate diagnosis and treatment. *Eur. J. Heart Fail.*, 16: 1273–1282.
55. Iversen K.K., Kjaergaard J., Akkan D. et al. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease in patients admitted with heart failure. *J. Intern. Med.*, 264: 361–369.
56. Mascarenhas J., Lourenco P., Lopes R. et al. (2008) Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure. Prevalence, therapeutic and prognostic implications. *Am. Heart J.*, 155: 521–525.
57. Ouwerkerk W., Voors A.A., Anker S.D. et al. (2017) Determinants and clinical outcome of uptitration of ACE-inhibitors and beta-blockers in patients with heart failure: A prospective European study. *Eur. Heart J.*, 38: 1883–1890.
58. Jabbour A., Macdonald P.S., Keogh A.M. et al. (2010) Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: A randomized crossover trial. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 55: 1780–1787.
59. Morales D.R., Lipworth B.J., Donnan P.T. et al. (2017) Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: Population-based nested case control study. *BMC Med.*, 15: 18.
60. Huang K.Y., Tseng P.T., Wu Y.C. et al. (2021) Do beta-adrenergic blocking agents increase asthma exacerbation? A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci. Rep.*, 11: 452.
61. Cruickshank J.M. (2002) Beta-blockers and diabetes: The bad guys come good. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 16: 457–470.
62. Mills G.A., Horn J.R. (1985) Beta-blockers and glucose control. *Drug Intell. Clin. Pharm.*, 19: 246–251.
63. Sanon V.P., Sanon S., Kanakia R. et al. (2014) Hypoglycemia from a cardiologist's perspective. *Clin. Cardiol.*, 37: 499–504.
64. Haas S.J., Vos T., Gilbert R.E., Krum H. (2003) Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am. Heart J.*, 146: 848–853.
65. Wai B., Kearney L.G., Hare D.L. et al. (2012) Beta blocker use in subjects with type 2 diabetes mellitus and systolic heart failure does not worsen glycaemic control. *Cardiovasc. Diabetol.*, 11: 14.
66. Maisel W.H., Stevenson L.W. (2003) Atrial fibrillation in heart failure: Epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am. J. Cardiol.*, 91: 2–8.
67. Kotecha D., Holmes J., Krum H. et al. (2014) Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*, 384: 2235–2243.
68. Cadrin-Tourigny J., Shohoudi A., Roy D. et al. (2017) Decreased Mortality with Beta-Blockers in Patients with Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail.*, 5: 99–106.
69. Baher A., Marrouche N.F. (2018) Treatment of Atrial Fibrillation in Patients with Co-existing Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Time to Revisit the Management Guidelines? *Arrhythm. Electrophysiol. Rev.*, 7: 91–94.
70. Frishman W.H. (1988) Beta adrenergic receptor blockers: Adverse effects and drug interactions. *Hypertension*, 11: 21–29.
71. Breckenridge A. (1983) Which beta-blocker? *BMJ*, 286: 1085–1088.
72. Thulesius O. (1979) Beta-adrenergic blockade and vasospasm. *Acta. Med. Scand.*, 625: 41–43.
73. Fogoros R.N. (1980) Exacerbation of intermittent claudication by propranolol. *NEJM*, 302: 1089.
74. Paravastu S.C., Mendonca D.A., Da Silva A. (2013) Beta blockers for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2013(9): CD005508.
75. Kotecha D., Gill S.K., Flather M.D. et al. (2019) Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients with Heart Failure. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 74: 2893–2904.
76. Meyer M., Du Fay Lavallaz J., Benson L. et al. (2021) Association Between β -Blockers and Outcomes in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Insights From the Swe-deHF Registry. *J. Card. Fail.*, 27(11): 1165–1174.