

УДК:616.27-018:615.22.015.44

О.М. РАДЧЕНКО

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ У ЛІКУВАННІ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Бета-адреноблокаторы - препараты первого ряда в лечении хронической сердечной недостаточности с доказанной эффективностью по отношению к уменьшению риска сердечной смерти и повторных госпитализаций. Разнообразное влияние бета-адреноблокаторов на всех уровнях обеспечивает уменьшение дисфункции и гибели кардиомиоцитов, повышение плотности и аффинности бета-рецепторов на поверхности клеток, уменьшение гипертрофии миокарда и степени ишемии в покое, частоты сердечных сокращений. Метопролола сулцинат, карведилол, бисопролол, небиволол назначаются на фоне базисной терапии по схеме с обязательным постепенным повышением дозы до целевой. Используя весь арсенал современной фармакотерапии можно достигнуть эффекта в лечении хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, бета-адреноблокаторы, метопролола сулцинат, карведилол, бисопролол, небиволол.

* * *

ВСТУП

Бета-адреноблокатори, за даними доказової медицини, зараз включені в якості базисних до схеми лікування хронічної серцевої недостатності у всіх хворих, які не мають протипоказань до такої терапії (Європейські рекомендації з діагностики та лікування ностро їх та хронічної серцевої недостатності, 2008). Однак власні практичні спостереження у стаціонарі та на поліклінічному етапі лікування показали, що тільки поодинокі хворі з хронічною серцевою недостатністю тривало отримують ці рекомендовані препарати, причому цільова доза практично майже ніколи не досягається. Це зумовлює необхідність даної оглядової роботи з метою акцентувати увагу лікарів практичної ланки, студентів старших курсів, інтернів, ординаторів, аспірантів на необхідності тривалого базисного застосування бета-адреноблокаторів та, особливо, важливості титрування дози бета-адреноблокатора до досягнення цільового рівня, що є запорукою адекватного лікування.

Проблема хронічної серцевої недостатності та її лікування. Незважаючи на успіхи у вивченні патогенезу та можливості ранньої діагностики і лікування, проблема хронічної серцевої недостатності (ХСН) є однією з найбільш актуальних у сучасній медицині, що зумовлено постійним ростом її частоти та високою летальністю [1, 2]. У країнах Європи на серцеву недостатність страждає 1 - 9% населення. Частота серцевої недостатності збільшується з віком: серед осіб старших 65 років її частота досягає 10 - 29% [2, 5]. Прогноз для життя хворих з ХСН практично не відрізняється від прогнозу для злоякісних новоутворів: у середньому 60% хворих вмирають впродовж 5 років від встановлення діагнозу, а серед хворих з IV функціональним класом ХСН половина вмирає впродовж року [1, 2, 5]. За концепцією єдиного серцево-судинного континуума основними факторами ризику ХСН є ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та цукровий діабет 2 типу [9].

Історія застосування БАБ для терапії хворих з серцевою недостатністю налічує тільки 35 років. Першим бета-адреноблокатором, який взагалі почав використовуватися на практиці, став пропранолол, синтезований J.W.Black у 1964 р. (рис. 1). За це відкриття через 24 роки J.W.Black отримав Нобелівську премію (1988 р.), причому створення бета-адреноблокаторів було названо найвеличнішим проривом у лікуванні серцевих хвороб з часу відкриття дигіталісу 200 років тому.

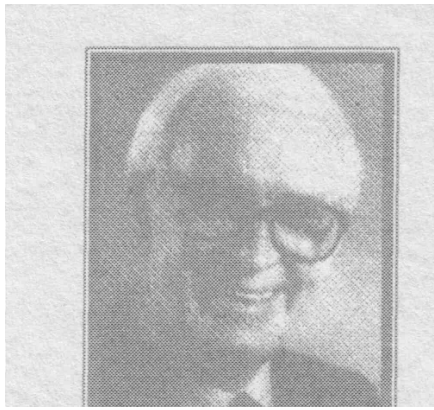


Рис. 1. Лауреат Нобелівської премії (1988) J.W.Black

Широке використання бета-блокаторів у клінічній практиці почалось з публікації В.Prichard, P.Gillam (1964), яка була присвячена застосуванню пропранолола у лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію. Для лікування серцевої недостатності БАБ спочатку не рекомендувались через побоювання викликати подальше зниження скоротливої здатності міокарда та виявлене погіршення гемодинаміки після парентерального введення БАБ. Однак у січні 1973 р. доктором Finn Waagstein з Гетеборга (Швеція) була ініційована терапія серцевої недостатності із застосуванням БАБ [29]. З того часу дані щодо необхідності використання БАБ у лікуванні ХСН були підтверджені багатьма мультицентровими дослідженнями [24, 23, 22, 25, 26].

Завданнями лікування ХСН є збільшення тривалості життя хворих та зменшення потреб у госпіталізації. Можливі три медикаментозні підходи до покращення систолічної та діастолічної функцій міокарда: 1) гемодинамічне розвантаження серця - вазодилататори, діуретики, бета-адреноблокатори (БАБ), інгібітори ангіотензин-перетворювального ферменту (ІАПФ), 2) посилення іотропної функції міокарда - глікозидні та неглікозидні кардіотоніки, 3) попередження ремоделювання серця - ІАПФ, БАБ [9, 19]. Дисбаланс нейрогормонів є основною перспективною точкою прикладення терапії ХСН [12]. Тому патогенетично обґрунтованими є препарати, які здатні блокувати або ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (ІАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II - БРАП), або симпатoadреналову систему (БАБ).

Патогенетичне обґрунтування застосування БАБ у лікуванні ХСН

Змінити уявлення про використання БАБ для лікування ХСН дозволили накопичені дані про патогенетичну роль активації симпатoadреналової системи як при маніфестній ХСН, так і при безсимптомній систолічній дисфункції лівого шлуночка [1, 2].

Нейрогормональна модель ХСН включає тривалу гіперактивацію симпатoadреналової системи, РААС, передсердного натрій-уретичного фактора, збільшення концентрації норадреналіну у плазмі крові [1, 2, 19, 5]. Зростання симпатичної активності у хворих з ХСН носить адаптивний характер, скерований на підвищену катехоламінову стимуляцію серця, судин та нирок. Однак, за умов надмірної та тривалої стимуляції адаптивна відповідь трансформується у дезадаптивну, що приводить до поглиблення перенавантаження, пошкодження міокарду та прогресування ХСН. Негативні ефекти тривалої активації: вазоконстрикція та затримка Na^+ та рідини, збільшення напруження стінки серця, розвиток міокардіальної ішемії, прямий кардіотоксичний ефект катехоламінів, порушення виходу, зворотного захоплення та місцевої концентрації норадреналіну, запуск процесів ремоделювання міокарду, стимуляція патологічної гіпертрофії міокарду [9, 17, 18].

Важливим негативним ефектом за умов розвитку ХСН є порушення рецепторного апарату кардіоміоцитів (десенситизація чи тахіфілаксія постсинаптичних адренорецепторів, зміна активності та експресії G- протеїну) [9, 18]. Важливо, що в умовах тривалої гіперактивності симпатoadреналової системи значне зменшення кількості і щільності бета-адренорецепторів на кардіоміоцитах відбувається на фоні одночасного збільшення активності РААС з утворенням ангіотензину II [18].

Бета-адреноблокатори за умов ХСН мають різноманітний вплив на усіх рівнях - органному, клітинному [17, 18] (табл. 1). Вони зменшують дисфункцію та загибель кардіоміоцитів як внаслідок некрозу, так і апоптозу, зменшують кількість гібернованих кардіоміоцитів, підвищують щільність та афінність бета-рецепторів на поверхні клітин, зменшують гіпертрофію міокарду та ступінь ішемії у спокої, зменшують ЧСС та мають антифібриляторну дію. Крім того, було

встановлено, що БАБ за умов тривалого застосування дають невелике, але виразне збільшення скоротливої здатності міокарда [9, 3, 17, 18].

Таблиця 1. Механізми та ефекти бета-адреноблокаторів за умов ХСН (модифіковано за [10, 12, 1, 2, 3, 5])

<ul style="list-style-type: none">* Зменшення несимпатичної гуморальної, паракринної та аутокринної стимуляції* Збільшення синхронності скорочень кардіоміоцитів* Зменшення частоти серцевих скорочень* Здовження діастоли* Зниження прямого токсичного ефекту норадреналіну* Блокада опосередкованого норадреналіном росту міоцитів* Регуляція функції бета-рецепторів* Нормалізація співвідношення бета1/бета2-рецепторів у міокарді* Попередження апоптозу міоцитів* Зворотний розвиток ремоделювання та діастолічної дисфункції лівого шлуночка, збільшення фракції викиду* Покращення міокардіальної енергетики* Зменшення продукції реніну та альдостерону II у клітинах юкстагломерулярного апарату нирок* Пригнічення утворення ангіотензину II у судинній стінці* Перебудова барорецепторних механізмів дуги аорти і каротидного синусу на інший рівень артеріального тиску* Стимуляція утворення простагліну ендотелієм судинної стінки* Посилення секреції передсердного натрійуретичного пептиду у відповідь на фізичне навантаження* Клінічні ефекти: антиаритмічна дія, попередження раптової серцевої смерті, ренопротективний ефект, попередження втрати маси тіла та кахексії
--

Парадоксально, але за здатністю коригувати порушення насосної функції міокарда бета-адреноблокатори, яким теоретично притаманна негативна інотропна дія, є найбільш ефективними серед сучасних засобів лікування ХСН [12].

Точний механізм позитивного впливу БАБ на ремоделювання та систолічну дисфункцію лівого шлуночка остаточно не встановлений. Вважається, що мають значення зменшення гіпертрофії кардіоміоцитів, захист від кардіотоксичної дії норадреналіну та від перевантаження кардіоміоциту іонами кальцію, що пов'язано з підвищенням внутрішньоклітинного вмісту циклічного АМФ за умов стимуляції бета-рецепторів, пригнічення апоптозу від оксидативного стресу [1, 2, 18].

Переваги використання бета-блокади за умов серцевої недостатності зумовлені не тільки зменшенням активації симпатичної нервової системи. Встановлено, що секреція реніну регулюється частково симпатoadреналовою системою та пригнічується БАБ. Бета-блокада зменшує рівні реніну та ангіотензину II у пацієнтів з серцевою недостатністю незалежно від супутньої терапії інгібітором АПФ, а за умов одночасного застосування зменшує частоту "ефекту вислизання", який викликає зменшення ефективності лікування ІАПФ з часом [1, 2].

Важливе значення у механізмах дії БАБ має ренопротективний ефект БАБ. Хоча їх вплив на функцію нирок у хворих з ХСН вивчений та описаний недостатньо, є дані, що вони сприяють зменшенню частоти погіршення клубочкової фільтрації, що, ймовірно, забезпечується покращенням систолічної функції лівого шлуночка [1, 2].

Доказова медицина про застосування БАБ для лікування ХСН. У 90-ті роки ХХ ст. були проведені численні багатоцентрові дослідження (усього 25 досліджень), що продемонстрували можливість застосування бета-адреноблокаторів при ХСН (табл. 2) [24, 23, 22, 25, 26]: MDC (перше дослідження, 338 пацієнтів) та три найбільш важливі, які були передчасно зупинені внаслідок явної переваги застосування БАБ - CIBIS-II (1998), MERIT-HF (1999), COPERNICUS (2001). Останнє дослідження SENIORS було присвячено лікуванню небівололом осіб старшого віку з ХСН.

Таблиця 2. Найбільш важливі дослідження ефективності БАБ при ХСН

Препарат	Назва	Препарат(и)	Кількість хворих	Висновок
	MDC		338	
Карведилол	US Carvedilol Study Programme (1996)	Карведилол додатково до традиційної терапії	1094	Зменшення ризику загальної смерті на 65%, частоти госпіталізацій на 27%, ризику прогресування ХСН на 48%
	COPERNI CUS-2001	Карведилол	2289	на 35 % знижує рівень загальної смертності, на 26% - 33% кількість госпіталізацій
	Australia - New Zealand Carvedilol Trial	Карведилол додатково до традиційної терапії		Зменшення комбінованої точки "смерть чи госпіталізація" на 28%
	PRECISE	Те ж		Зменшення ризику смерті та госпіталізації на 39%, ризику госпіталізацій на 46%
	MOCHA	Те ж		Зменшення ризику смерті та госпіталізації на 49%, ризику смерті на 73%, ускладнень на 45%
	CAPRICORN	Те ж		Зменшення ризику смерті та госпіталізації у хворих з дилатативною кардіопатією та ІХС з ХСН
Бісопролол	CIBIS-I	Конкор		Зменшення ризику раптової смерті під час сну, зменшення ризику смерті хворих з дилатативною кардіоміопатією на 53%, після інфаркту міокарду на 47%. Випадків госпіталізації на 34%.
	CIBIS-II-1998	Конкор + ІАПФ та діуретики	2647	Зменшення летальності на 34%, ризику раптової смерті на 45%, частоти госпіталізацій на 32%
	CIBIS-III	Конкор та/або ІАПФ (еналаприл)	1010 старших 65р.	Порівняно з монотерапією еналаприлом зменшення смертності на 28%, смертності у кінці 1 року на 31%
Метопролол	MERIT-HF (1999)	Метопролол додатково до традиційної терапії	3991	Зменшення ризику раптової смерті на 41%, загальної смерті на 35%, кардіальної смерті на 38%, смерті внаслідок прогресування СН на 49%
	RESOLVD	Метопролол після 6-місячної терапії ІАПФ чи БРАП		Зменшення ризику загальної смертності на 54%
	COMET	Metoprolol Tartratis in Dilated Cardiomyopathy		Виключення метопрололу тартрату з рекомендацій з лікування ХСН хворих з дилатативною кардіоміопатією
	REVERT (2007)	Метопрололу сукцинат		Доведена здатність впливати на параметри ремоделювання лівого шлуночка у безсимптомних хворих з систолічною дисфункцією (фракція викиду менше 40%)
	BCAPS (2001)	Метопрололу сукцинат		Доведений антиатеросклеротичний ефект тільки для сукуинату
	ELVA (2002)	Метопрололу сукцинат		
Небіволол	SENIORS	Небіволол додатково до традиційної терапії	2128, старших 70 р	Зменшення загальної смерті та госпіталізації на 14%

За результатами проспективного рандомізованого дослідження COPERNICUS (2001), у якому взяли участь 2289 пацієнтів із ХСН I-III функціональних класів за NYHA, застосування карведилолу на 35 % знижує рівень загальної смертності, на 26 % - кількість госпіталізацій, зумовлених серцево-судинними захворюваннями, на 33 % зменшилась кількість госпіталізацій, спричинених безпосередньо ХСН [7, 6, 5]. У дослідженні CAPRICORN була доведена ефективність застосування карведилолу, який на 23 % знижував рівень смертності у хворих, що перенесли інфаркт міокарда. У завершеному дослідженні SENIORS, котре охопило 2128 пацієнтів старших за 70 років із ФВ ЛШ менше ніж 35%, доведено позитивний вплив небівололу на смертність та кількість госпіталізацій у порівнянні з плацебо [22].

Які БАБ показані для лікування ХСН? Перелік бета-блокаторів для лікування хронічної серцевої недостатності жорстко обмежений [11, 20]. На сьогодні підтверджена ефективність (достовірне зниження загальної і серцевої смертності, випадків декомпенсації ХСН, повторних госпіталізацій) для карведилолу та двох селективних БАБ - бісопрололу та метопрололу, які з 1999 р. віднесені до основних засобів терапії ХСН. Європейське товариство кардіологів та Асоціація кардіологів України додатково включили у цей перелік небіволол та зробили акцент на окрему форму метопрололу - сукцинат CR/XL [11, 20, 7. 1] (табл. 3).

Таблиця 3. Міжнародні назви та торгові марки бета-адреноблокаторів, які застосовуються для лікування ХСН

№	Міжнародна назва	Торгові марки
1	Бісопролол	Бісопролол-ЛУГАЛ (Луганський хіміко-фармацевтичний завод, Україна), бісопролол-ратіофарм, конкор, емконор, емкор, монокор, сопрол, локрен
2	Карведилол	Карведилол, корвазан ("Артеріум", Україна), коріол, ділантред, креденс, карділол, талітон
3	Метопролол	Метопролол, метопролол-КМП („Київ-медпрепарат", Україна), беталок, вазокардин, корвітол, лопресор, метолол, метопрес, спесикор, егілок (Угорщина), егілок-ретард (Угорщина)
4	Небіволол	Небіволол, небілет

Співставлення результатів контрольованих досліджень свідчать про приблизно однаковий вплив цих рекомендованих препаратів на кінцеві точки досліджень (ризик загальної, раптової чи серцево-судинної смерті, кількість госпіталізацій), а наявні розходження результатів можуть бути пов'язані з різницями в обстеженому контингенті та базисній терапії.

Карведилол відноситься до неселективних БАБ, які крім бета-рецепторів також діють і на альфа-рецептори. Він має споріднення до бета1-адренорецепторів, що проявляється зменшенням їх щільності на поверхні клітин, компенсаторним підвищенням чутливості існуючих рецепторів до норадреналіну. Крім того, карведилол блокує бета2-рецептори, які становлять 40 % загальної кількості адренорецепторів у міокарді та зумовлюють пресинаптичне вивільнення норадреналіну. Блок постсинаптичних альфа1-адренорецепторів під дією карведилолу викликає вазодилатацію, зменшення загального периферійного опору, зменшує післянавантаження та потребу міокарда у кисні. Завдяки неселективності карведилол має більш виражений антифібриляторний ефект та запобігає розвитку гіпокаліємії. Крім того, у процесі бокування пресинаптичних бета2-адренорецепторів карведилол зменшує вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень.

Описано, що 10-тижневий прийом препарату корвазану (карведилол, „Артеріум", Україна) у хворих з серцевою недостатністю ПА-ІІБ стадії на фоні ішемічної хвороби серця, гіпертензивного серця, дилатаційної кардіоміопатії істотно вої недостатності за умов застосування карведилолу зменшилась на один функціональний клас [15]. Застосування карведилолу супроводжувалось позитивними змінами реологічних властивостей крові [14].

Бісопролол, метопролол та небіволол належать до бета1-селективних препаратів, з них індекс селективності найвищий у бісопрололу (хоча дані неоднозначні щодо порівняння його селективності з небівололом).

Бісопролол є високо селективним БАБ, який практично повністю абсорбується з травного тракту, має тривалий період напіввиведення, що дає можливість застосовувати препарат 1 раз на добу. Ймовірні біологічні механізми дії бісопрололу за умов ХСН включають зменшення серцевої активності, блокаду норепінефрин-опосередкованого росту міозитів, профілактику токсичного впливу катехоламінів на міозити (зменшення апоптозу), збільшення міокардіального пулу катехоламінів, регуляцію функції бета1-рецепторів, зменшення центральних симпатичних впливів,

антиаритмічну дію, вплив на несимпатичні гуморальні, пара- та автокринні механізми стимуляції, покращення міокардіальної біоенергетики. При цьому зменшується переповнення кардіоміоцитів кальцієм, покращується діастолічна функція серця [13]. Крім того, бісопролол має позитивний вплив на ліпідний обмін та антиоксидантну дію. Важливе значення для хворих з ХСН має позитивний вплив на реологічні властивості крові, що проявляється у покращенні захисних властивостей ендотелію, зменшенні агрегаційної здатності тромбоцитів, нормалізації про- та антикоагулянтної систем [14].

Метопролол - селективний БАБ без внутрішньої симпатоміметичної та мембраностабілізуючої дії, має частковий вазодилатуючий ефект. Метопролол випускається у вигляді солі внаслідок низької розчинності у воді. Звичайні таблетовані форми з негайним вивільненням містять тарtrat, у той час як форми з сповільненим та контрольованим вивільненням - менш розчинні солі (фумарат та сукцинат). Встановлено, що вид солі зумовлює різницю у фармакокінетиці та швидкості поступлення препарату у кров, що привело до синтезу ретардних форм [20]. Метопрололу тарtrat, який використовувався у нашій країні упродовж багатьох років, зараз виключено зі списку засобів лікування ХСН, оскільки не отримано доказів істотного впливу (дослідження Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy, COMET) [8]. Найкращі фармакологічні властивості для лікування ХСН має метопрололу сукцинат CR/XL (дослідження MERIT-HF, 1999) [25, 27, 11].

Доведена здатність метопрололу сукцинату впливати на параметри ремоделювання лівого шлуночка у безсимптомних хворих з систолічною дисфункцією (фракція викиду менше 40%) (дослідження REVERT, 2007) [26]. Важливою властивістю метопрололу сукцинату для лікування СН має антиатеросклеротичний ефект (дослідження BCAPS, 2001, ELVA, 2002) [24, 23], доведений лише для цієї форми.

Небіволол є високо селективним БАБ третього покоління, який модулює синтез азоту ендотелієм судин та викликає ендотелій-залежну вазодилатацію. Ефективність його у лікуванні ХСН доведена у дослідженні SENIORS [22]. Точний механізм позитивного впливу небівололу на ХСН ще точно не встановлений. Скоріше за все, він зумовлений здатністю зменшувати напруження стінок лівого шлуночка та зменшувати нейрогуморальну регуляцію. Важливим моментом є здатність попереджувати появу гострих коронарних подій. Препарат має високу переносність, що, ймовірно, зумовлено його NO-модельовальною дією. Встановлено, що ефективність терапії серцевої недостатності небівололом не залежить від статі, віку хворого та фракції викиду [28].

Яким хворим з ХСН показані БАБ? На ґрунті рандомізованих досліджень встановлена рекомендація до обов'язкового використання БАБ у всіх групах пацієнтів із ХСН, які не мають протипоказань. Виняток можуть становити пацієнти з мінімальними ступенями серцевої недостатності, у яких за наявності лівошлуночкової дисфункції відсутня клінічна симптоматика серцевої недостатності під час звичайних фізичних навантажень. У таких випадках бета-блокатори призначаються тоді, коли у хворого був в анамнезі інфаркт міокарда (дослідження CAPRICORN - карведилол) або є інші показання до призначення БАБ. Ефект від лікування ХСН із застосуванням БАБ більш виражений у хворих з тахікардією та високим артеріальним тиском. Бета-блокатори можуть бути з обережністю ініційовані для госпітального розвантаження в недавно некомпенсованих пацієнтів [11].

Кандидатами для призначення БАБ вважають хворих з підвищеним ризиком раптової серцевої смерті (напр., з шлуночковою тахікардією в анамнезі), інфарктом міокарду в анамнезі, хворих з мало вираженою серцевою недостатністю, зменшенням функції нирок, супутньою стенокардією. Хворим у віці старше 70 років лікування доцільно проводити небівололом [28]. Препаратом вибору у хворих з тахікардією та низьким артеріальним тиском є бісопролол [3].

Методика призначення БАБ. Слід пам'ятати, що БАБ не є засобами невідкладної допомоги та не виводять хворих з стану декомпенсації та гіпергідратації. Існують три стратегії застосування бета-блокаторів у хворих з ХСН, усі з яких мають підтвердження у рандомізованих дослідженнях [3, 21]:

- 1) початок терапії з БАБ (доведено дослідженням CIBIS III),
- 2) початок терапії з ІАПФ з наступним приєднанням БАБ (доведено дослідженням MERIT-HF),
- 3) комбінована стартова терапія з одночасним використанням БАБ та інших базових препаратів.

Керівництва з лікування ХСН рекомендують починати терапію з ІАПФ, а БАБ призначати додатково після досягнення максимальних доз ІАПФ. Проте, така послідовність є випадковою, вона склалась історично за часом вивчення дії препаратів. На практиці найчастіше лікарі притримуються третьої стратегії застосування БАБ, коли БАБ призначають хворим з ХСН на фоні застосування діуретиків та інгібіторів АПФ [21].

Особливу актуальність має питання призначення терапії на ранніх стадіях серцевої недостатності. Слід звернути увагу за те, що за умов формування ХСН симпатична нервова система активується раніше за РААС, а вміст норепінефрину в плазмі крові є важливим предиктором раптової смерті на ранніх стадіях хвороб серця. Оскільки БАБ порівняно з ІАПФ активніше запобігають підвищенню рівня норепінефрину, вже на ранніх стадіях доцільним є призначення у першу чергу саме БАБ. Крім того, БАБ мають ренін-пригнічувальний ефект, а, отже, пригнічують активність не лише симпатичної нервової системи, а й РААС. Крім того, показано, що початок терапії ХСН із застосуванням БАБ запобігає розвитку ниркової недостатності як побічного ефекту ІАПФ [16].

Слід пам'ятати, що ефект бета-блокаторів при ХСН є відтермінованим. Клінічно виражений ефект із зменшенням симптоматики стає помітним у середньому після 3 тижнів застосування за умов зменшення ЧСС не менше 15% від вихідного рівня [3].

Показання до призначення БАБ при ХСН: стабільний (не менше 1 міс) перебіг патології.

Титрування дози БАБ у хворих з ХСН вимагає не менше 6 - 7 тижнів. Основним правилом призначення бета-адреноблокаторів є "start low - go slow" (у перекладі з англійської - "розпочинати низько - йти повільно"). Це означає, що розпочинати слід із мінімальних доз препаратів та поступово підвищувати дозу до максимально рекомендованого рівня. За сучасними рекомендаціями запропоновані візити пацієнта до лікаря кожні 2-4 тижні для підвищення дози БАБ (у деяких пацієнтів титрація може бути повільнішою) [11].

Пацієнт потребує нагляду медичного персоналу впродовж 2 годин після застосування першої нової дози препарату (ймовірність брадикардії, гіпотензії, погіршення серцевої недостатності). Якщо реакція на препарат виражена незначно, то рекомендовано продовжувати приймати цю дозу впродовж необхідного часу, а у разі виражених проявів - переглянути схему лікування. Одночасно слід переглянути дози супутніх препаратів і скоригувати їх.

Дозу БАБ не слід збільшувати при ознаках погіршення серцевої недостатності, симптоматичній гіпотензії (у тому числі запаморочення) або за умов надмірної брадикардії (пульс менше 50 за 1 хв.) [11]. Наприклад, за умов вираженої гіпотензії після застосування БАБ на фоні базової терапії можна зменшити дози ІАПФ та/або діуретиків, та спробувати підвищити дозу бета-блокатора знову через 1-2 тижні. Якщо після застосування БАБ на фоні базової терапії виникає симптоматика погіршення серцевої недостатності, то дози ІАПФ та/або діуретиків необхідно збільшити, і знову зробити спробу титрації дози БАБ через 1-2 тижні. Для своєчасної діагностики та корекції стану погіршення серцевої недостатності слід моніторувати вагу пацієнта, оскільки затримка рідини передуватиме клінічній симптоматиці ХСН. Наприклад, якщо маса пацієнта збільшилася понад 1 кг за останні 2 тижні, то необхідно збільшити дозу діуретиків та/або ІАПФ, а дозу БАБ не підвищувати до повернення маси до попередніх значень. За умов виникнення брадикардії можна відмінити препарати, які посилюють негативний інотропний ефект БАБ (напр., дигоксин).

За умов лікування ХСН дуже важливо намагатися підвищувати дозу бета-блокатора до максимально рекомендованої, коригуючи при цьому за необхідності дозування супутніх препаратів. Стандартний крок для титрації дози БАБ - 2 тижні [11]. Однак у пацієнтів, які добре переносять лікування БАБ, можна пробувати проводити титрування з меншими перервами (щотижня) (табл. 4).

Таблиця 4. Схема титрування доз БАБ для лікування ХСН

Препарат	Початкова доза	1-2 тижні	3-4 тижні	5-6 тижні	7-8 тижні	9-10 тижні	11-12 тижні	Цільова доза
Метопролол CRXL	12,5 мг	12,5 мг 1 раз	25 мг 1 раз	50 мг 1 раз	100 мг 1 раз	200 мг 1 раз		100-200 мг
Карведілол	3,125 мг	3,125 мг 2 рази	6,25 мг 2 рази	12,5 мг 2 рази	25 мг 2 рази			50 мг
Бісопролол	1,25 мг	1,25 мг 1 раз	2,5 мг 1 раз	3,75 мг 1 раз	5 мг 1 раз	7,5 мг 1 раз	10 мг 1 раз	10 мг
Небіволол	1,25 мг	1,25 мг 1 раз	2,5 мг 1 раз	3,75 мг 1 раз	5 мг 1 раз	7,5 мг 1 раз	10 мг 1 раз	5-10 мг

Таким чином, бета-адреноблокатори - препарати першого ряду лікування хронічної серцевої недостатності з доведеною ефективністю щодо зменшення ризику серцевої смерті та повторних госпіталізацій. Різноманітний вплив бета-адреноблокаторів на усіх рівнях забезпечує зменшення дисфункції та загибелі кардіоміоцитів, підвищення щільності та афінності бета-рецепторів на поверхні клітин, зменшення гіпертрофії міокарду та ступеня ішемії у спокої, зменшення частоти серцевих скорочень та антифібриляторну дію. Метопрололу сукцинат, карведилол, бісопролол, небіволол призначаються на фоні базисної терапії за схемою з обов'язковим поступовим підвищенням дози до цільової. Тільки використовуючи увесь арсенал сучасної фармакотерапії можна досягнути успіху у лікуванні такого патофізіологічно складного, клінічно важкого ускладнення, яким є хронічна серцева недостатність у хворого з хворобою серця.

ЛІТЕРАТУРА

1. Амосова Е.Н. Бета-адреноблокаторы - препараты первого ряда в лечении хронической сердечной недостаточности // Серце і судини. - 2007. - № 2. - С.4 - 11.
2. Амосова Е.Н. Роль бета-адреноблокаторов в современном лечении больных с хронической сердечной недостаточностью // Therapia. - 2007. - № 10. - С.58 - 64.
3. Арутюнов Г.П. Разные стратегии терапии при ХСН: все-таки с чего начинать? // Здоров'я України. - 2007. - № 17. - С. 22-23.
4. Бесага Е.Н. Результаты открытого исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Корвазан у больных с хронической сердечной недостаточностью // Здоров'я України. - 2004. - № 17. - С. 32.
5. Бойчак М.П. Бета-адреноблокаторы в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью: возможно изменение тактики? // Therapia. - 2008. - № 9. - С. 46 - 49.
6. Влияние гипотензивной терапии на качество жизни / Остроумова О.А., Мамаев В.И., Абакумов Ю.Е. и др. // Здоров'я України. - 2004. - № 13 - 16. - С. 28 - 30.
7. Воронков Л.Г. Бета-адреноблокаторы при хронической сердечной недостаточности: итоги и перспективы // Укр. кардиол. журнал. - 2003. - № 3. - С. 14 - 19.
8. Воронков Л.Г. Нові стандарти лікування хронічної серцевої недостатності: багатообіцяючі перспективи // Укр. медична газета, - 2006. - № 9. - С. 38.
9. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения. - К.: Морион, 1999. - 128 с.
10. Дыкун Я.В. Современные бета-адреноблокаторы в кардиологии //Словакофарма-ревю. - Киев, 2002. - С. 28 - 32.
11. Європейські рекомендації з діагностики та лікування ностро їх та хронічної серцевої недостатності (2008). - Внутрішня медицина. - 2008. - № 5-6. - С. 87 - 111.
12. Жарінов О.Й. Нейрогуморальні мішені для лікування хронічної серцевої недостатності // Мистецтво лікування. - 2004. - № 5. - С. 56 - 63.
13. Кардиопротекторы / Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б. и др. - Киев, 2005. - 204 с.
14. Лишневская В.Ю., Коберник Н.Н. Влияние Корвазана на морфофункциональное состояние миокарда и гемореологические показатели у пациентов старшего возраста с сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда // Перспективы применения препарата Корвазан в лечении хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. - Киев, 2007. - С. 11-16.
15. Опыт применения Корвазана у больных с хронический сердечной недостаточностью ишемической этиологии и синусовым ритмом / Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Мелешик Л.В., Луговская С.В. // Перспективы применения препарата Корвазан в лечении хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. -Киев, 2007. - С. 5-10.
16. Порівняння стартової терапії бісопрололом і еналаприлом при хронічній серцевій недостатності // Ліки України. - 2005. - № 4. - 86 - 88.
17. Радченко О.М. Блокатори бета-адренорецепторів у симпатичній регуляції судинного тону та функції ендотелію // Укр. медичний часопис. - 2008. - Т.67, № 5. - С. 1-4.
18. Радченко О.М. Стимуляція та блокада адренорецепторів кардіоміоцитів (огляд літератури) // Кровообіг та гемостаз. - 2008. - № 2. - С. 21 - 24.
19. Рудик Б.І. Блокатори бета-адренорецепторів у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю //Ліки України. - 2007. - № 110. - С. 71-73.
20. Сидорова Л.Л. Метопролол: эффективность и безопасность различных лекарственных форм // Therapia. - 2008. - N1. - С. 46 - 49.
21. Campbell D.J. How should I combine beta-blockers, ACE inhibitors and ARBs in the management of heart failure? Heart failure transplant focused review // ACC Curr.J.Review. - 2003. - V. 12. - № 3. - P. 55 - 58.
22. Coats A.J.S. SENIORS. Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure // http://www.escardio.org/knowledge/education/slides/ESCCongress_2004_Munich/ http://www.escardio.org/knowledge/education/slides/ESCCongress_2004_Munich/ A.J.Coats-FP718.
23. Effect of controlled release/extended release metoprolol on carotid intima-media thickness in patients with hypercholesterolemia: a 3-year randomized study (ELVA) / Wiklund O., Hulte J., Wlkstrand J. et al. // Stroke. M- 2002. - N 33. - P. 572 - 577.
24. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness (IMT); main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS) / Hadblad B., Wikstrand J., Janson L. et al. // Circulation. - 2001. - N 103. - P. 1721 - 1726.
25. MERIT-HF Study Group. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalisation, and well-being in patients with heart failure. The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // Lancet. - 1999. - V. 353. - P. 2001 - 2007.
26. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: The REversal of VEentricular Remodelling with Toprol-XL (REVERT) Trial / Colucci W.S., Koliass T.J., Adams K.F. et al. // Circulation. - 2007. - N 116. - P. 49 - 56.
27. Pharmacokinetic consideration of formulation: extended-release metoprolol succinate in the treatment of heart failure / Wikstrand J., Andersson B., Kendall M.H. et al. // J.Cardiovasc.Pharmacol. - 2003. - N 41. - P. 151 - 157.
28. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) / Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al. // Eur. Heart J. - 2004. - N 10. - P. 1093 - 1115.
29. Swedberg K. Beta-blockers in heart failure: how it all began // ACC Curr.J.Review. - 2001. - V. 10. - № 1. - H. 61.

O.M. RADCHENKO

BETA-BLOCKERS IN CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT

Beta-blockers - drugs of first choice in chronic heart failure treatment - had proved effectiveness according heart mortality and hospitalizations. Different effects of beta-blockers at all levels decrease dysfunction and apoptosis of cardiomyocytes, increase density and affinity of beta-receptors on cells' surface, decrease myocardial hypertrophy and ischemy level due to heart rate decreasing. Metoprolol succinate, Carvedilol, Bisoprolol, Nebivolol must be prescribed on the ground of basic therapy with necessary increased dosage. Effectiveness of heart failure treatment may be achieved if we use all possibilities of modern pharmacotherapy.

Key words: chronic heart failure, beta-blockers, Metoprolol succinate, Carvedilol, Bisoprolol, Nebivolol.

Львівський національний медичний університет ім.. Данила Галицького

Дата поступлення 12.02.2009 р.