

# β-Блокатори у фокусі багатоцільової монофармакотерапії коморбідних станів у сучасній клінічній практиці

О.М. Радченко,

д.мед.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

**В**еличезною проблемою сучасної лікарської практики є цілісний погляд на лікування пацієнта з урахуванням усіх коморбідних станів [3, 42, 102, 131], оскільки в одного дорослого хворого одночасно виявляється 3–6 хвороб, а у старшому віці ще більше [17, 42, 55, 97]. Поліморбідність є наслідком урбанізації, надмірної індустріалізації, забруднення довкілля ксенобіотиками, штучних змін клімату, поглиблення соціального розшарування суспільства, високої інтенсивності міграційних процесів, неправильного способу життя (зловживання алкоголем, куріння, низької фізичної активності, наркоманії, неадекватного харчування, легковажності) [97, 131]. Серед тих, хто звертається по медичну допомогу до лікаря загальної практики, частка пацієнтів із поєднаною патологією становить понад 80% [156].

Перш за все, проблема *коморбідності* стосується хвороб серцево-судинної системи, які зумовлюють основну частку захворюваності, смертності та інвалідності, а саме:

- гіпертонічної хвороби (ГХ);
- ішемічної хвороби серця (ІХС);
- хронічної серцевої недостатності (ХСН);
- метаболічного синдрому (МС).

Ці хвороби викликають низку гемодинамічних ефектів, через які можуть впливати практично на усі органи та системи [17]. Одночасний перебіг уражень може бути синтропійним (взаємний вплив патогенетично пов'язаних хвороб) та інтерференційним (вплив одної хвороби на перебіг іншої) [96].

Незважаючи на нові досягнення у фармакотерапії серцево-судинних хвороб, результати лікування залишаються незадовільними, а клінічна симптоматика, що виникла внаслідок синтропії, інтерференції чи побічної дії великої кількості медикаментів, часто розцінюється як прояв нового ураження, що призводить до додаткового призначення лікарських препаратів [141]. Підходи до лікування пацієнтів з коморбідними станами розроблені недостатньо. Однією з причин цього вважаємо відсутність цілісного підходу до пацієнта, неврахування супутньої патології (яку часто лікує інший спеціаліст), що значно погіршує комплайєнс та ефективність терапії [76]. Єдиним рішенням фармакотерапії поліморбідних пацієнтів може бути **багатоцільова монотерапія**, тобто

застосування таких лікарських препаратів і форм, які дають можливість використання ефектів одного препарату для одночасної корекції інших порушень [76, 121].

Препаратами багатоцільової монофармакотерапії можуть виступати β-блокатори (ББ), які показані практично за усіх основних станів в кардіології (**табл. 1**) [83]. Додатковими показаннями до застосування ББ є мігрень, глаукома, тиреотоксикоз, портальна гіпертензія, алкогольна абстиненція, есенціальний тремор, вазовагальні синкопе, гіпервентиляційний синдром, неврогенні розлади сечовипускання, страх публічних виступів [83]. За даними Європейського кардіологічного товариства (2007), є тільки два протипоказання до призначення ББ: стійка постійна атріовентрикулярна блокада 2–3 ступенів (крім поодиноких нічних епізодів блокади у разі тривалості пауз менше 2 с) та бронхіальна астма із зафіксованими нападами, постійною потребою у β-агоністах та об'ємом форсованого видиху менше 50%. Тому **метою роботи** стало обґрунтування основ та особливостей застосування ББ за умов коморбідного перебігу кардіоваскулярних хвороб з ураженнями дихальної, травної, видільної, опорно-рухової, ендокринної та нервової систем.



Д.мед.н., професор  
О.М. Радченко

## β-Блокатори у лікуванні серцево-судинних та коморбідних легеневих захворювань

Частота поєднання кардіальних та легеневих хвороб точно не встановлена, однак, без сумнівів, є дуже високою [73, 77, 79, 321]. Таку коморбідність мають близько чверті пацієнтів із хворобами органів кровообігу та близько 70–80% пацієнтів із хронічними процесами в органах дихання, тобто частота серцево-судинних хвороб серед осіб із респіраторними ураженнями є вищою [92, 108]. За іншими даними, частота хронічно-го обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) серед

Таблиця 1. Показання до застосування β-блокаторів у кардіології

<b>Артеріальна гіпертензія</b> для зниження частоти ІМ, інсультів та смертей (рівень доказовості 1А)
<b>Ішемічна хвороба серця</b>
<i>Стабільна стенокардія</i> – для поліпшення виживаності (1С); для профілактики повторного ІМ (1В); з метою запобігання та лікування ішемії (1А)
<i>Гострий ІМ</i> – для зниження ризику рецидиву та смерті (1А); для зниження тиску та зменшення болю (1В); з протиаритмічною метою (1С)
<i>Гострий коронарний синдром</i> – для зменшення вираженості ішемії, з метою запобігання ІМ (1В)
<i>Перенесений раніше ІМ</i> – для поліпшення виживаності; для профілактики раптової серцевої смерті та повторного ІМ (1А)
<i>Хронічна серцева недостатність систолічна II-IV ФК</i> – для поліпшення виживаності (1А); діастолічна – для зниження ЧСС (2а, С)
<b>Тахіаритмії</b>
<i>Синусова тахікардія</i> – для зниження ЧСС (1С)
<i>Передсердна та АВ-реципрокна тахікардія</i> – для медикаментозної кардіоверсії (2а С) та профілактики рецидивів (1С)
<i>Трипотіння передсердь</i> – для зниження ЧСС (1С)
<i>Фібриляція передсердь</i> – для профілактики після кардіоверсії, хірургічних втручань, ІМ, при супутній АГ, ХСН (1А); для контролю ЧСС під час пароксизму (1а) та при постійній формі (1В)
<i>Шлуночкові аритмії</i> – для профілактики та лікування при ІМ та після нього, а також для лікування при ХСН (1А)
<b>Синдром подовженого інтервалу QT</b> – для первинної профілактики раптової серцевої смерті (1В)
<b>Аневризма аорти</b> – для зниження артеріального тиску (1С)
<b>Дилатаційна та гіпертрофічна кардіоміопатія</b>
<b>Пролапс мітрального клапана</b>
<b>Клапанні вади серця у передопераційному періоді</b>
<b>Нейроциркуляторна дистонія</b>

Примітки. ІМ – інфаркт міокарда; ЧСС – частота серцевих скорочень; АГ – артеріальна гіпертензія; ХСН – хронічна серцева недостатність.

осіб старшого віку з ХСН сягає 66% [43, 44]. На думку багатьох провідних вчених сьогодення – F.H. Rutten (Нідерланди), D. McAllister (Великобританія), D. Mannino та A. Swensen (США), ХОЗЛ вважається незалежним фактором ризику серцево-судинної смертності, а пацієнти з ХОЗЛ мають підвищений ризик атеросклеротичного ураження судин та міокарда, ХСН та артеріальної гіпертензії (АГ) [30, 43, 73, 102, 119, 174]. У 80% хворих на ХОЗЛ трапляються АГ, ХСН, стенокардія, які можуть маскуватися хронічним бронхітом та часто залишаються недиагностованими [174]. Серед 15 тис. пацієнтів, госпіталізованих до відділень терапевтичного профілю у м. Вінниці, 10,2% мали комбінацію ХОЗЛ та серцево-судинної патології [92]. Серед 238 осіб із ХОЗЛ АГ виявлено у 60,1%, ХСН – у 19,7%, стенокардію – у 19,3%, порушення ритму серця/миготливу аритмію – у 14,9%, кардіосклероз – у 11,5%, перенесений інфаркт міокарда (ІМ) – у 6,1%, стентування коронарних артерій в анамнезі – у 1,3%, причому ця частота зростала з віком хворих [73]. Класичний опис хворого на ХОЗЛ зображує його як людину із в'ялими м'язами і багатьма супутніми хворобами серцево-судинної системи: ГХ, аритміями (приблизно по 20%), депресивними настроями, частим головним болем, порушенням сну внаслідок гіпоксичної енцефалопатії [61]. Кількість хворих із поєднанням ХОЗЛ та ІХС постійно зростає [33, 125].

Серцево-судинні та респіраторні ураження патогенетично синтропійно пов'язані, що призводить до погіршення перебігу обох хвороб [79]. Так, у хворих на ГХ за умов супутнього ХОЗЛ спостерігалися менші кінцево-

діастолічний розмір лівого шлуночка (ЛШ), ударний, хвилиний об'єми, фракція викиду; вищий тиск у легеневої артерії [20]. Добовий моніторинг артеріального тиску (АТ) у хворих на АГ та ХОЗЛ показав переважання кривих типів «нон-диппер» (від англ. non-dipper; при недостатньому нічному зниженні АТ) та «найт-пікер» (від англ. night-peaker; при стійкому підвищенні нічного АТ) на фоні високих частоти серцевих скорочень (ЧСС) та варіабельності АТ, що супроводжується підвищенням агрегації тромбоцитів та погіршенням реологічних властивостей крові [57, 119]. За умов ХОЗЛ частіше спостерігається нижня локалізація ІМ, кардіогенний шок та пароксизми фібриляції передсердь [7]. Поєднання ХОЗЛ та ІХС проявлялося збільшенням кількості діагностично значущих порушень серцевого ритму від 17-22% (за умови ізольованого ураження) до 58% [54].

Проаналізувавши дані досліджень ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) та CHS (the Cardiovascular Health Study), американські вчені Девід Маніно (D. Mannino) та Андрін Свенсен (A. Swensen) встановили, що порушення функції легень було прямо пропорційним кількості та вираженості супутніх хвороб серцево-судинної системи та цукрового діабету (ЦД). Статистична обробка з урахуванням віку, статі, раси, куріння, індексу маси тіла (ІМТ) показала, що пацієнти з ХОЗЛ 3-4-ї стадії дуже часто страждають на серцево-судинні хвороби (відносний ризик 1,7), передусім АГ (відносний ризик 1,6) та ЦД (відносний ризик 1,6) [118]. Також описано, що пікова швидкість видиху є незалежним предиктором серцево-судинного ризику

у хворих на ХОЗЛ, які перенесли ІМ [7]. Інші клінічні дослідження довели роль хронічної легеневої патології в формуванні АГ, яка розглядається як симптоматична пульмоногенна (термін М.Н. Мухарлямова, 1973) [24, 38,], однак причинно-наслідкові зв'язки здебільшого залишаються не встановленими. До спільних *механізмів серцево-легеневих коморбідних уражень* належать:

- активація синтезу ендотелієм цитокінів [111] та молекул адгезії;
- стимуляція запалення [73];
- гіпоксія;
- ацидоз і оксидантний стрес;
- ендотеліальна дисфункція [67].

Причинами частішої асоціації ХОЗЛ і серцево-судинних хвороб може бути куріння, а також прийом медикаментозних препаратів, які підвищують симпатичну активність нервової системи.

Об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ<sub>1</sub>), зниження якого є основним критерієм бронхіальної обструкції, виявився важливим фактором прогнозування кардіоваскулярної смертності [7, 149]. У 2010 р. було завершено дослідження за участю 4434 чоловіків віком 40–59 років, у яких впродовж 20 років фіксувалися кардіоваскулярні події, поява ЦД та стан функції зовнішнього дихання. Встановлено, що коронарні події та розвиток ЦД 2 типу прямо корелювали з показниками форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та ОФВ<sub>1</sub>. За умов їх зниження відносний ризик становив 1,48 (p = 0,002) для коронарних подій та 1,81, (p = 0,0003) для ЦД. Зменшення ФЖЄЛ та ОФВ<sub>1</sub> також виявилось істотно пов'язаним зі ступенем вираженості системного запального синдрому за підвищеними рівнями С-реактивного білка та інтерлейкіну-6. Автори зазначають, що як рестриктивні, так і обструктивні зміни зовнішнього дихання пов'язані з виникненням ЦД 2 типу та коронарними подіями, проте обструктивні зміни мають більш вагоме значення для прогнозування цих ускладнень у майбутньому [155].

На наш погляд, застосування ББ у хворих із супутніми респіраторними хворобами є недостатнім, оскільки лікарі ще зі студентської лави винесли інформацію, що ББ протипоказані за умов наявності бронхообструктивного синдрому, тобто бронхіальної астми (БА) та ХОЗЛ. Дійсно, за даними Європейського кардіологічного товариства, БА є абсолютним протипоказанням до призначення ББ, однак це стосується лише астми із зафіксованими нападами, постійною потребою у β-агоністах або ОФВ<sub>1</sub> менше 50%. ХОЗЛ вважається вже відносним протипоказанням.

Однак уже накопичені дані, що свідчать про потребу застосування ББ у хворих пульмонологічного профілю. Результати дослідження The Cooperative Cardiovascular Project (США, 1998) за участю 201 752 пацієнтів показали, що ризик смерті у хворих на ХОЗЛ та БА, які перенесли інфаркт міокарда, без терапії ББ становив відповідно 27,8 та 19,7%, а за умов їх застосування — лише 16,8 і 11,9%, тобто застосування ББ суттєво зменшило ризик смерті [146]. Американські дослідники М.З. Farland et al. (2013), порівнявши результати обстеження 166 пацієнтів із ХОЗЛ, які приймали ББ, та 246, які їх не приймали, несподівано виявили, що **за умов застосування ББ була меншою частота заго-**

**стрень ХОЗЛ та частіше траплялися загострення легкого ступеня**, причому це не залежало від селективності. Використання покрокової логістичної регресії довело, що застосування ББ разом з іншими профілактичними заходами запобігало виникненню загострення [127]. Дослідження 2230 пацієнтів із ХОЗЛ у Нідерландах (2010) показало, що у хворих, які приймали ББ, встановлено більш високий рівень виживаності [128]. Причому виявлено переваги кардіоселективних ББ, які поліпшували ОФВ<sub>1</sub> та відповідь на першу дозу β-агоніста [4]. Аналіз канадських дослідників показав **зменшення смертності від усіх причин серед пацієнтів із ХОЗЛ, що лікувалися ББ** [127]. Найважливіше те, що навіть за умов відсутності серцево-судинних хвороб ББ були ефективними у поліпшенні прогнозу, що здійснювалося шляхом поліпшення рецепторної відповіді внаслідок блокади нечутливих до β-агоністів рецепторів та індукції виходу на поверхню чутливих рецепторів [4]. До інших механізмів позитивного впливу ББ належить зменшення вираженості запальної відповіді в легенях та пригнічення секреції слизу, зменшення толерантності до фізичного навантаження через скорочення ЧСС, зменшення легеневої гіпертензії, поліпшення перебігу серцевих хвороб.

Говорячи про серцево-судинну та пульмонологічну коморбідність, слід звернути увагу ще на один важливий момент. Ми приєднуємося до думки шведських дослідників М. Олофсона (М. Olofsson), Д. Едельбро (D. Edebro) та К. Боумана (K. Voman) (2006) про недостатню діагностику ХСН у пацієнтів із респіраторними ураженнями [162].

Вважаємо, що диференційна діагностика ХСН та хронічної дихальної недостатності є одним із найскладніших питань внутрішньої медицини, особливо в пацієнтів літнього та старечого віку, коли зростає ймовірність обох типів недостатності. Власна лікарська практика показує, що у хворих літнього віку часто спостерігається гіпердіагностика бронхообструктивних станів (особливо БА) у випадках, коли основні симптоми зумовлені ураженням серця, передусім ХСН здебільшого за лівошлунковим типом.

Проведене нами пілотне дослідження хворих із загостреннями БА чи ХОЗЛ показало, що переважно спостерігаються кашель та часті напади ядухи вночі, пацієнти сплять на високих подушках, мають АГ, яку не вважають хворобою серця, і, відповідно, не коригують тиск. У пацієнтів із ХСН задишка виникає внаслідок гіпертензії в системі легеневих капілярів у відповідь на підвищення тиску в лівому передсерді, що є наслідком порушення функції ЛШ та зменшення його податливості — діастолічної дисфункції (ДД) [86, 87].

Доведено, що на початкових стадіях розвитку ХСН частіше спостерігається діастолічна дисфункція ЛШ, ніж систолічна [145]. Саме ДД є першою функціональною ознакою гіпертензивного серця, особливо в осіб старшого віку. Тому поява БА в осіб старшого віку завжди потребує виключення діагнозу ХСН (ДД). Особливої гостроти проблема диференціації також набуває в жінок, у яких визначені особливості ХСН — переважання ДД при незмінній чи незначно зниженій



скоротливій здатності міокарда ЛШ [75]. Причиною ХСН у таких пацієнток переважно також є АГ. Ще одна категорія пацієнтів, для яких проблема диференціації бронхообструктивного синдрому та ДД має особливе значення, — це хворі з МС. Поєднання МС із синдромом апное уві сні також є доказом патогенетичних зв'язків станів серцево-судинної та респіраторної систем. На нашу думку, гіпердіагностика ХОЗЛ та БА зумовлена тим, що звуження бронхіального просвіту відбувається внаслідок затримки рідини [86, 87]. Це підвищує ймовірність безпідставної відмови від застосування ББ навіть у тих випадках, коли вони мають застосовуватися безумовно.

Таку думку поділяють й інші дослідники. Описано, що у 42% хворих на ХОЗЛ діагностується клініко-гемодинамічний варіант ХСН, який характеризується ДД ЛШ за типом порушеного розслаблення, що проявляється інверсією співвідношення Е/А (характеризує структуру діастолічного наповнення: Е-зубець — пікова рання швидкість наповнення мітрального клапана; А-зубець — пікова швидкість наповнення атріума) ( $p < 0,05$ ), істотним подовженням часу ізоволюметричного розслаблення та часу сповільнення раннього діастолічного наповнення ( $p < 0,01$ ). Незалежним передвісником ДД ЛШ, за даними багатофакторного аналізу, є легенева гіпертензія. Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки при ХОЗЛ корелює зі ступенем дихальної недостатності: виявлено істотні кореляції між ступенем дихальної недостатності і співвідношенням Е/А, часом ізоволюметричного розслаблення, кінцево-діастолічними розмірами лівого та правого шлуночків [13, 14].

Власні дослідження показали, що у хворих літнього віку, які лікуються стаціонарно з приводу загострень БА та ХОЗЛ, часто (у 82%) виявляється АГ. Хвороби за умов коморбідності перебігають більш тяжко, а у клініці домінують ознаки, які можна вважати проявами не загострення хвороби легень, а ХСН: задишка, сухий виснажливий кашель та навіть набряки на ногах. Незважаючи на це, основне лікування, яке отримують такі пацієнти, — це бронхолітична терапія, що має негативні ефекти на серцево-судинну систему [86, 87].

Для лікування пацієнтів із бронхообструктивними станами використовують переважно селективні  $\beta_2$ -адреноміметики, однак селективність їх суттєво зменшується зі зростанням дози. Оскільки до стаціонару потрапляють пацієнти з тяжкими загостреннями, дози адреноміметиків, які вони застосовують, переважно є високими. Крім того, слід пам'ятати, що  $\beta_2$ -рецептори перебувають також на кардіоміоцитах та ендотелії судин, а в ЛШ та правому передсерді їх кількість становить чверть усіх  $\beta$ -рецепторів [108]. Адреноміметики підвищують АТ, поглиблюють ішемію міокарда, збільшують ЧСС, викликають тахіаритмії [169]. На такому фоні корекція АТ практично не відбувається, та й лікарі рідко ставлять таке завдання. Незважаючи на те, що основні лікувальні підходи до пацієнтів із серцевою та дихальною недостатністю є протилежними, бронхолітична терапія спочатку приносить пацієнтам полегшення в обох випадках, що ще більше поглиблює помилку лікаря та скорочує трива-

лість життя хворого з ХСН. Стан пацієнта поліпшується не тільки суб'єктивно, а й об'єктивно, оскільки внаслідок деякого збільшення просвіту бронхів зменшується задишка та сухі свистячі хрипи. Однак досить швидко настає погіршення стану, тому що викликана медикаментами тахікардія (часто разом з АГ чи зі ще більшим підвищенням АТ або втратою відповіді на попереднє гіпотензивне лікування) призводять до клінічних проявів уже систолічної дисфункції. Тому **особливої уваги у хворих із бронхообструктивним синдромом потребують:**

- обстеження серцево-судинної системи з проведенням функціональних та структурних досліджень;
- ретельна діагностика усіх можливих серцево-судинних хвороб;
- виключення прихованої ХСН (ДД), особливо у пацієнтів старшого віку, жінок та осіб з МС.

В плані лікування не слід відкидати ББ, які беззастережно мають застосовуватися за умов наявності показань (див. табл. 1) та відсутності абсолютних протипоказань.

Вже накопичені дані про безпечність селективних ББ для бронхообструкції [26, 107, 168], зокрема атенололу та талінололу [26], біспрололу [4, 9, 91, 112], небівололу [39, 52, 69, 107], метопрололу [52]. Високоселективний біспролол (біспрололу фумарат) у хворих на ІХС істотно зменшував кількість коронарних подій, гіпертрофію ЛШ та рівень АТ, підвищував виживаність хворих із ХСН. Є припущення, що подібним чином біспролол може зменшувати гіпертрофію правого шлуночка та зменшувати тиск у легеневій артерії. Біспролол не впливав на бронхіальну прохідність: вона не погіршувалася після застосування як 10, так і 20 мг препарату [112]. У рандомізованому дослідженні (Німеччина-Словенія) застосування біспрололу супроводжувалося не тільки зменшенням ЧСС, а й  $\text{ОФВ}_1$  [91]. За результатами іншого невеликого дослідження, біспролол (10 мг/добу) погіршував динамічну гіперінфляцію під час фізичного навантаження, але не у спокої, що не можна чітко інтерпретувати [9]. Застосування небівололу з додатковим ефектом стимуляції ендотелію до продукції вазоактивного оксиду азоту супроводжувалося тенденцією до збільшення життєвої ємності легень, що зумовлено поліпшенням скоротливої функції ЛШ. Вважається, що вплив небівололу на бронхолегеневу систему зумовлений прямим стимулювальним ефектом, який не характерний для інших представників цієї групи [39, 64, 107]. ББ досить добре комбінуються зі стандартним бронхолітичним лікуванням, навіть з  $\beta_2$ -агоністами [4].

Ефективність ББ при діастолічній дисфункції на перший погляд може здаватися парадоксальною, оскільки зменшення симпатичної регуляції супроводжується погіршенням активної релаксації міокарда [124]. Проте основні позитивні моменти терапії ББ пов'язані зі зменшенням ЧСС та гіпертрофії ЛШ, нормалізацією АТ, що проявляється поліпшенням діастолічного наповнення серця. Є дані, що ББ підвищують діастолічний резерв серця (резерв переднавантаження) внаслідок підвищення скоротливої здатності передсердь, що більш показово проявляється за умов проб з навантаженням.

**Додатковими показаннями для призначення ББ є переважання симпатичної активності, що асоціюється з тахікардією, екстрасистоліями та іншими симптомами.**

Ще одним аргументом на користь застосування ББ є те, що у хворих на ХОЗЛ відзначено збільшення тривалості електричної систоли шлуночків, а це є передумовою виникнення аритмій [108]. Особливо вираженим цей ефект був за умови вираженої гіпоксії [134]. Здовження інтервалу QT є безпосереднім кардіологічним показанням для призначення ББ (див. табл. 1). Аритмії часто ускладнюють БА та ХОЗЛ: вони діагностуються у 60-80% хворих [108]. Метопролол (Беталок) та небіволол (Небілет) показали добру ефективність для корекції порушень ритму та нормалізації варіабельності серцевого ритму у 79 хворих на ХОЗЛ без порушення швидкісних та об'ємних показників функції зовнішнього дихання [52].

За сучасними поглядами, при серцево-судинній та бронхообструктивній коморбідності дози ББ слід титрувати так само, як за умови ХСН – до тієї дози, яка забезпечує поліпшення клінічного перебігу [4].

### **β-Блокатори у лікуванні серцево-судинних та коморбідних гастроентерологічних захворювань**

Про те, що поєднання хвороб серцево-судинної та травної систем є досить частим, свідчить багато даних, хоча епідеміологічних досліджень не проводилося. У 62,3% пацієнтів із АГ виявлені *супутні ураження органів травлення*:

- хвороби кишок (синдром подразнення товстої кишки, хронічний коліт) у 59%;
- хвороби печінки, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів (хронічний гепатит, неалкогольний жировий гепатоз) у 43%;
- хронічний панкреатит у 28%;
- ураження шлунка та дванадцятипалої кишки (гастро-езофагеальна рефлюксна хвороба, виразка шлунка та дванадцятипалої кишки, хронічний гастрит) – у 40% [43, 44].

За іншими даними, такі поєднання є частішими: у 86% хворих на ГХ діагностовані ураження травної системи, зокрема хронічний панкреатит (50%), жовчнокам'яна хвороба (36%) [120]. За результатами досліджень, проведених на нашій кафедрі, за умов наявності надмірної ваги та ожиріння частота такої коморбідності ще більше зростає: у 81,7% хворих на ГХ виявлено зміни жовчного міхура: холестероз у 50,7%, холелітіаз у 30,6% (у 7% здорових, у 25% з ожирінням без ГХ), холецистектомія в анамнезі у 12,9% (6% – у популяції) [82].

Найбільше значення для практики має поєднання кардіоваскулярних хвороб з *ураженнями печінки*, оскільки саме в ній здійснюється основний метаболізм ліків та більшість метаболічних реакцій організму взагалі. На думку провідних вчених, поширення хвороб печінки є набагато більшим, ніж виявлено на практиці. Це відбувається через хімізацію промисловості та побуту, прискорення темпів життя, стрес, гіподинамію, індустріалізацію, забруднення довкілля, зростання кількості вірусів, генетичні мутації, професійні та побутові шкідливості, застосування алкоголю та

наркотиків, незбалансоване харчування, збільшення кількості хворих на туберкульоз, неконтрольоване застосування лікарських засобів [32]. Поширеність уражень печінки ще збільшується за умов надмірної маси тіла та порушень вуглеводного метаболізму. За нашими дослідженнями, стеатоз печінки діагностували у 88% хворих із АГ та надмірною масою тіла чи ожирінням [81] та у 75% хворих на ІХС із порушенням гомеостазу глюкози, у третини з яких порушувався печінковий кліренс інсуліну, що асоціювалося зі збільшенням частоти гострого коронарного синдрому ( $p = 0,048$ ) та ХСН III-IV ФК ( $p = 0,032$ ) [48]. Вже не викликає сумнівів, що низка хвороб серцево-судинної системи має певні особливості клініки за умов перебігу на фоні стеатозу печінки: ГХ [81], ІХС [2, 50], зокрема гострий інфаркт міокарда [31]. Говорячи про кардіологічну та гастроентерологічну коморбідність, слід враховувати також супутні вірусні гепатити, алкогольне ураження печінки, що є частим для нашої країни, цирози печінки встановленої та невстановленої етіології, панкреатити, виразкові та функціональні ураження шлунка, стравоходу, кишок.

Враховуючи те, що ББ показані практично за умов усіх основних станів в кардіології (див. табл. 1), проблема застосування їх при ураженнях печінки є найчастішою. Передусім, слід враховувати основний шлях елімінації ББ, зумовлений розчинністю у ліпідах (ліпофільність). ББ з ліпофільними властивостями (небіволол, метопролол, карведілол, неселективні пропранолол та тимолол) переважно метаболізуються у печінці, тому для них характерні значні коливання пікової концентрації в крові та менша біодоступність. Однак розчинні в ліпідах ББ виявилися найбільш потужними кардіопротекторами та препаратами, що ефективно запобігають раптовій серцевій смерті. Водорозчинні ББ (атенолол, бетаксоллол, надолол, соталол) повільніше всмоктуються та виділяються переважно нирками в незміненому вигляді, мають стабільну тривалу концентрацію в крові та більш тривалий час піввиведення. Проміжна розчинність бісопрололу, піндололу, целіпрололу зумовлює печінковий та нирковий типи метаболізму, тому препарати поєднують переваги жиророзчинних та водорозчинних засобів.

Призначаючи ББ, слід враховувати, що печінка здійснює метаболізм усіх інших препаратів, які застосовує пацієнт. Встановлено, що концентрація атенололу чи метопрололу в плазмі підвищується за умов одночасного застосування із засобами, які взаємодіють з печінковими цитохромом Р-450 (аміодарон, хінідин, антидепресанти), що зумовлює ризик передозування ББ. У той самий час на бісопролол ці засоби не впливають [65]. Індуктори цитохрому Р-450 (рифампіцин) посилюють метаболізм усіх ББ, послаблюючи їх дію.

**Тому за умов будь-якого ураження печінки (навіть з мінімальними змінами функціональних біохімічних показників) та одночасного застосування з засобами, у метаболізмі яких задіяний цитохром Р-450, препаратами вибору мають бути водорозчинні ББ та засоби з проміжною розчинністю (бетаксоллол, бісопролол). З метою зменшення навантаження на печінку ці ББ слід завжди обирати для пацієнтів, що приймають велику кількість медикаментів.**

Крім того, одним із додаткових показань до застосування ББ є *портальна гіпертензія*. Найбільше відомо про застосування неселективних ББ для зменшення портального тиску в пацієнтів із цирозом печінки, що почалося з 1981 р. [165] та підтверджено у 9 контрольованих дослідженнях та 3 мета-аналізах [140, 173]. Однак дотепер це питання залишається дискусійним [159]. Для зменшення портальної гіпертензії та профілактики кровотеч із варикозно розширених вен стравоходу запропоновано застосовувати неселективний пропранолол у максимально переносимих дозах пожиттєво [139, 167]. Вивчалася також ефективність надололу та тимололу (обидва неселективні, без мембраностабілізуючої та внутрішньої симпатоміметичної активності, нерозчинні в ліпідах, відсутні на ринку України). Дотепер не встановлено, наскільки має бути знижений портальний тиск, однак показано, що кровотеча не виникає за умови зменшення градієнта портокавального тиску < 12 мм рт. ст. [159]. Портокавальний градієнт значно зростає при застосуванні алкоголю та погіршенні функції печінки [159]. Оскільки у клініці прямі методи вимірювання портального тиску не використовуються, потрібні непрямі методи визначення ефективності. Доведено, що доза пропранололу, що зменшує ЧСС на 25% через 12 годин, знижує портальний тиск на 30%, хоча таке співвідношення є непостійним. Загалом, ББ зменшують ризик кровотеч на 45%, хоча є пацієнти, що не відповідають на терапію ББ внаслідок зменшення щільності β-рецепторів. Крім того, слід враховувати, що пропранолол має значно виражений ефект першого проходження через печінку, що може викликати непередбачені наслідки його застосування при значному порушенні її функції [106].

За іншими даними, застосування неселективного ББ тимололу у 213 пацієнтів не показало ефекту запобігання кровотечі з вен стравоходу [130], тому це названо «невиконаною обіцячкою» [159], а зменшення портокавального градієнта пояснюється авторами відмовою від алкоголю під час дослідження. Однак більш переконливою видається думка інших дослідників, які пов'язують відсутність ефекту ББ з виявленим поліморфізмом гена β<sub>2</sub>-адренорецептора у хворих із цирозами: найкращий ефект виявлено в осіб із гаплотипом Gly16-Glu/Gln27 [150]. Крапка у цьому питанні ще не поставлена: у 2010 р. досить несподівано виявилось, що у пацієнтів із цирозом печінки та асцитом, які отримували ББ з метою профілактики кровотеч із вен стравоходу, зменшилася кількість епізодів спонтанних бактерійних перитонітів, причому причина цього не відома [147], що потребує подальших досліджень.

Говорячи про функцію печінки, не можна оминати *проблему зловживання алкоголем*, яка в нашій реальності трапляється набагато частіше, ніж офіційно реєструється. Кожен клініцист може навести приклади багатьох пацієнтів, які, не маючи встановленого діагнозу алкоголізму, лікують вже наслідки цієї хвороби. У клініці внутрішньої медицини це передусім стосується пацієнтів із портальним цирозом печінки. Насамперед слід зазначити, що алкоголь посилює гіпотензивну дію ББ [65], проте цей процес є неконтрольованим. Крім того, у пацієнтів, що зловживають алкоголем, збіль-

шується ризик появи синдрому відміни ББ за умови нерегулярного їх прийому [3]. Важливим аспектом цієї проблеми є те, що застосування ББ є додатковим показанням для лікування алкогольної абстиненції. Є докази зменшення завдяки прийому β-блокаторів вегетативних проявів алкогольної абстиненції (підвищений АТ, тахікардія), проте не підтверджено їх користі у запобіганні судомній активності. Більш того, делірій є відомим побічним ефектом більшості ББ, які проникають у центральну нервову систему, передусім ліпофільних (пропранололу, тимололу, метопрололу), що може призвести до хибної діагностики алкогольного делірію під час їх застосування. Прийом гідрофільного атенололу (Тенормін) у поєднанні з оксазепамом нормалізував життєво важливі функції швидше, а потяг до алкоголю при цьому зменшувався ефективніше, ніж під час застосування тільки оксазепаму. Рекомендована доза атенололу – 50 мг перорально раз на день при ЧСС 50-79/хв, 100 мг – при ЧСС понад 80/хв; при ЧСС менше 50/хв його не застосовують. Особливо терапія ББ показана для пацієнтів із недостатністю коронарного кровообігу, оскільки алкоголь спричиняє у них надмірне навантаження на серцево-судинну систему [15].

Говорячи про кардіоваскулярну та гастроентерологічну коморбідність, слід звернути увагу клініцистів ще на один аспект дії ББ. Велике зацікавлення викликає вплив ББ на *моторику травного каналу*, що можна назвати *плейотропним ефектом* ББ (дія на інші процеси, не пов'язана з основною). Вивчення плейотропних ефектів основних препаратів значно підвищує можливість багатоцільової фармакотерапії (наприклад, статинів). Відомо, що стимуляція β-рецепторів призводить до послаблення перистальтики стравоходу, шлунка та кишок [63], моторики та тонушу шлунка [59]. Описано, що під час лікування хворих із АГ та хронічним ерозивним гастритом застосування атенололу приводило до зменшення АТ, ЧСС, частоти та вираженості дуоденогастральних рефлюксів за відсутності впливу на продукцію соляної кислоти [78].

Застосування ББ активує перистальтику стравоходу, зменшує тонуш нижнього сфінктера стравоходу та посилює моторику шлунково-кишкового тракту, зменшує глибину та частоту дуоденогастральних рефлюксів, що особливо важливо для осіб старшого віку та пацієнтів зі схильністю до порушень моторики травного каналу.

Власна клінічна практика показує, що важливою проблемою в осіб старшого віку, які є основним кардіологічним контингентом, виступає *абдомінальний ішемічний синдром* [85]. Важливо, що порушення кровотоку в системі черевної аорти почастішало останнім часом [138]. Так, у 75,5% померлих від атеросклерозу осіб при автопсії виявлено атеросклероз черевної аорти та її вісцеральних гілок [16]. Абдомінальний ішемічний синдром може проявлятися панкреатитом з розвитком інсулярної недостатності та маніфестуватися ЦД 2 типу. Враховуючи системність атеросклеротичного процесу, слід приділяти увагу застосуванню ББ з метою запо-



бігання та лікування ішемії міокарда (клас доказів 1A), запобігання інфаркту міокарда (1B) та ХСН.

### **β-Блокатори у лікуванні серцево-судинних та коморбідних ревматологічних захворювань**

Хвороби серцево-судинної та опорно-рухової систем перебігають за законами синтропії та інтерференції [96]. Ревматичні хвороби є однією з найбільш актуальних медико-соціальних світових проблем, що зумовлено їх значною поширеністю, впливом на працездатність, складністю ранньої діагностики і лікування, частим атипичним перебігом, що зумовлює помилкові діагнози та спричиняє значну кількість ускладнень – кардіальних, суглобово-кісткових (виражені деформації, деструкція, знерухомлення, інвалідизація), ниркових тощо [22]. Хвороби кістково-м'язової системи та сполучної тканини найбільш поширені після хвороб системи кровообігу, дихання і травлення [22]. Найбільшу питому вагу мають артрози, ревматоїдний артрит (РА) та сольові артропатії (особливо подагричні), остеопороз. Найчастіше кардіологічна та ревматологічна коморбідність трапляється в осіб старшого віку. Дослідження із включенням 51 517 пацієнтів показало, що тільки половина пацієнтів із АГ та ревматичними хворобами (остеоартрити) отримувала гіпотензивну терапію – істотно менше, ніж серед осіб без ревматичної коморбідності [143].

Незважаючи на часте поєднання, точна статистика дотепер відсутня, а особливості перебігу хвороб вивчені фрагментарно. Остеоартроз та остеохондроз хребта були діагностовані відповідно у 28 та 16% хворих на ГХ III стадії [120]. У хворих із поєднаним перебігом АГ та остеоартрозами часто спостерігалися порушення імунного стану [35] та ліпідного метаболізму – надлишкова маса тіла, ожиріння та істотно вищий вміст тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів дуже низької густини [113].

**Автоімунні ревматичні хвороби** часто перебігають з ураженнями серця [40], які в процесі лікування переважно відступають на другий план, однак найчастіше зумовлюють смерть пацієнтів. Серед пацієнтів із РА старшого віку АГ траплялася у 37%, ІХС – у 20% [95]. За іншими даними, частота АГ у хворих на РА досягає 58,6% [62]. У хворих на РА спостерігаються певні особливості перебігу АГ, зокрема порушення варіабельності систолічного та діастолічного АТ, відсутність адекватного зниження тиску вночі [70]. Крім того, у 60,3% хворих на РА діагностуються порушення ліпідного обміну, зокрема дисліпідемії типів Іа та Іб, що мають атерогенні властивості і виступають факторами розвитку та прогресування ІХС [36, 37]. РА прискорює прогресування атеросклерозу, посилює його тяжкість та частоту розвитку кінцевих кардіальних точок [68]. Лікування РА часто супроводжується розвитком гострих серцево-судинних подій [68, 95, 178]. Істотно частіше трапляється за умов РА і МС [36], який перестає бути пов'язаним із ожирінням, а вважається механізмом зв'язку РА з серцево-судинними ураженнями [68].

Дослідження останніх років показали, що кардіоваскулярні ураження можуть бути фактором ризику виникнення **подагри**, а у ході природного перебігу подагри АГ

може передувати появі артриту. Основними причинами смерті хворих на подагру є кардіальні та судинні мозкові події, прогресуючі форми ІХС, хронічні серцева та ниркова недостатність [122]. Ретроспективний аналіз історій хвороби пацієнтів із подагрою засвідчив, що 51,7% з них мали АГ, 36,7% – ІХС, у більшості виявлено також супутні ураження органів травлення [8]. Вже не викликають сумнівів патогенетичні зв'язки між серцево-судинними хворобами та гіперурикемією, яка спочатку є безсимптомною і лише пізніше трансформується у класичну подагру. Дослідження, проведені на нашій кафедрі асистентом Н.С. Бек, показали, що безсимптомна гіперурикемія трапляється у 36% чоловіків та 9% жінок, в яких, проте, частіше асоціюється з порушенням функції нирок. Незалежно від статі рівень сечової кислоти пов'язаний із антропометричними характеристиками ожиріння та показниками системного запалення [80, 89], через які може впливати на перебіг серцево-судинних хвороб. Одним із механізмів патогенетичних зв'язків кардіоваскулярної та ревматичної коморбідності вважають підвищений вміст цитокінів; проте описано, що інгібітори фактора некрозу пухлин α у хворих на РА з ХСН можуть призводити до декомпенсації кровообігу та збільшення летальності.

Не менш важливою медико-соціальною проблемою визнаний також **остеопороз**. Виявлено істотний зв'язок між ризиком перелому стегна та серцево-судинними хворобами, зокрема ІХС, АГ, ХСН [132]. У хворих із ІХС ризик перелому стегна підвищується у 2,3 рази [133]. Наявність остеопорозу чи остеопенії підвищує ймовірність ішемії під час стрес-тестування в 1,7 рази [3]. Тому важливо під час лікування пацієнтів із ІХС, АГ, ХСН запобігати ризику ортостатичної гіпотензії, пов'язаному із ймовірністю падінь та переломів.

Погіршує прогноз серцево-судинної патології і **дисплазія сполучної тканини**. Встановлено, що ймовірність розвитку ускладнень гострого ІМ, зокрема порушень серцевого ритму та провідності, у пацієнтів із дисплазією сполучної тканини суттєво вища, ніж у хворих без неї, що супроводжується вищим рівнем магнію у сироватці [23]. Тому застосування ББ з протиаритмічною метою, що рекомендовано хворим із гострим ІМ на підставі даних доказової медицини (клас доказів 1С), є особливо доцільним за наявності ознак дисплазії сполучної тканини.

Ураження серця часто виникають не тільки при РА, але й при інших ревматичних автоімунних хворобах – системному червоному вовчаку, дерматоміозиті, склеродермії. Ретроспективний аналіз секційних спостережень, проведений асистентом нашої кафедри О.О. Зімбою, показав, що вузликосий поліартеріїт характеризується поліморфізмом змін коронарних артерій: від проліферативного ендартеріїту до деструктивно-некротичного панартеріїту [28], що може зумовлювати поліваріантність клінічної картини.

**Важливим аспектом поєданого перебігу є вплив медикаментозного лікування ревматичних уражень, яке є тривалим чи позитивним [178] та має низку побічних ефектів, передусім підвищення АТ.** Найбільш часто в ревматології застосовують нестероїдні протизапальні препарати

(НПЗП) та глюкокортикостероїди, вплив яких на серцево-судинну систему, як і інших імуносупресантів, вивчений недостатньо [40]. НПЗП беруть участь у регулюванні судинного тону та функції нирок і внаслідок пригнічення синтезу системних та внутрішньониркових простагландинів можуть викликати підвищення АТ навіть у пацієнтів із попередньо нормальним його рівнем. На фоні їх застосування може розвинути псевдорезистентна форма АГ або виникнути потреба у збільшенні дози гіпотензивних препаратів. За даними дослідження з участю майже 100 000 хворих старшого віку, застосування НПЗП виявилось незалежним фактором ризику розвитку АГ. Ризик становив 1,82 та був мінімальним на фоні кетопрофену та ібупрофену та максимальним за умов застосування піроксикаму, фенілбутазону та індометацину. Крім того, ризик корелював з тривалістю терапії НПЗП [148]. Призначення НПЗП (передовсім індометацину, напроксену, ібупрофену) хворим на АГ призводить до підвищення АТ на 5 мм рт. ст. [44]. Підвищення АТ на фоні лікування НПЗП переважно відбувається у пацієнтів із застійною ХСН, реноваскулярною АГ, портальним цирозом печінки та у випадках ренінальних форм АГ [43, 44]. Застосування інгібіторів циклооксигенази-2, парацетамолу та НПЗП виявилось пов'язаним із високим ризиком серцево-судинних подій [40]. Крім того, гідроксихлорохін, що застосовується для лікування системного червоного вовчака, може викликати здовження інтервалу QT та рефрактерні шлуночкові аритмії [40].

НПЗП не тільки самі викликають підвищення АТ, а й зменшують гіпотензивний ефект ББ на 10-12 мм рт. ст. [44]. Щодо впливу їх на інші ефекти ББ (протишемічний, антиаритмічний), то даних в літературі немає. Тому застосування ББ як гіпотензивне лікування у хворих із коморбідними ревматичними хворобами може бути менш ефективним, що потребує особливої уваги до титрування та досягнення цільової дози, а з НПЗП засобами вибору є насамперед кетопрофен та ібупрофен. Неселективні ББ перших поколінь не рекомендовані для застосування за умов гіперурикемії та подагри, оскільки вони індукували гіперурикемію. Однак сучасні селективні ББ без внутрішньої симпатоміметичної активності (бісопролол, бетаксол, метопролол, небівол) за умови тривалого застосування навіть зменшують рівень сечової кислоти у крові [109]. ББ особливо показані хворим на подагру при аритміях: миготінні передсердь (3,8%), надшлуночкових (4,1%) та шлуночкових (10,6%) екстрасистолах [109].

Особливу увагу привертає нещодавно виявлена здатність ББ посилювати процеси утворення кістки. В експерименті показано, що ремоделювання кістки перебуває під  $\beta$ -адренергічним контролем через автономну симпатичну нервову систему. Відомо, що остеобласти містять переважно  $\beta_2$ -рецептори [137]. Механізм такої дії є дотепер нез'ясованим, однак вважається, що вона здійснюється через адипоцитокін лептин. Передусім це було доведено в експерименті для неселективного ББ пропранололу [144]. Пізнішими дослідженнями встановлено, що ефект пропранололу є подібним до дії ранелату стронцію, який вважають засобом май-

бутнього для регуляції остеопорозу [172], хоча кількість остеобластів не збільшувалася та не зменшився їх апоптоз. Такі дані були підтверджені і клінічно [176, 177]. Описано, що серед осіб, які приймають ББ, ризик переломів зменшився на 23% [3]. Ця проблема набуває особливої гостроти в осіб із гіпертензією, оскільки в них часто виявляється порушення обміну кальцію: чим вищий рівень АТ, тим більше втрачається кальцію та менша щільність шийки стегнової кістки [3]. Однак інші дослідники не знайшли такої користі ББ та зазначають, що доза пропранололу, що активує утворення кістки, перевищує звичайну терапевтичну [142]. Проте вже доведено, що щільність кістки була вищою в осіб, які приймали ББ [126], що вказує на необхідність подальших досліджень у цьому напрямку [126]. Отже, з точки зору підвищення щільності кістки застосування ББ особливо показано пацієнтам із остеопенією та остеопорозом, зокрема, жінкам у постменопаузі.

Застосування ББ при подагрі та гіперурикемії не впливає на стан метаболізму пуринів та вважається нейтральним. Обережно слід застосовувати ББ за умови супутнього псоріазу (псоріатичного артрити), оскільки блокада  $\beta$ -рецепторів сприяє вивільненню ферментів із лімфоцитів, нейтрофілів та макрофагів, що може призвести до гіперпроліферації та псоріазоформних змін шкіри [3]. ББ не впливають на перебіг системного червоного вовчака, однак дуже рідко при тривалому застосуванні можуть викликати препарат-індукований вовчак з позитивною реакцією на антиядерні антитіла, міалгією, артралгією, артритом [3].

### **$\beta$ -Блокатори у лікуванні серцево-судинних та коморбідних нефрологічних і урогенітальних захворювань**

*Хронічна хвороба нирок (ХХН)* становить важливу проблему охорони здоров'я внаслідок високої інвалідації, значних коштів лікування та високої смертності. Найчастіше до ХХН призводять ЦД, ГХ, атеросклероз, подагра, обструктивні урологічні і онкологічні процеси [160]. Тому ХХН перебуває з кардіоваскулярними хворобами у синтропічних та інтерференційних відношеннях. Зв'язки хвороб видільної та статевих систем з ураженнями серця та судин вивчені недостатньо, оскільки такі пацієнти переважно виключаються з великих клінічних досліджень, що зумовлює відсутність точних рекомендацій з лікування.

Серед усіх кардіоваскулярних станів з ураженнями нирок найчастіше поєднується АГ, за якої нирки є безпосередніми мішенями [102]. З іншого боку, підвищення АТ є самостійним провідним клінічним симптомом ураження нирок. Поширення АГ серед осіб із ХХН становить близько 50%, а 20-25% хворих із нирковою недостатністю – це пацієнти з гіпертензивним нефросклерозом [17]. Хвороби нирок виявлялися у 28% хворих на АГ III стадії [120]. Крім того, серцево-судинні ускладнення в осіб із ХХН виникають частіше, ніж розвиток ниркової недостатності, тому експерти Американської національної ниркової фундації (National Kidney Foundation) рекомендують розглядати ХХН як незалежний фактор виникнення серцево-судинних ускладнень та кардіальної смерті [160].



Своєю чергою, наявність ознак ураження нирок у хворих із АГ є додатковим фактором ризику виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи: в осіб із протеїнурією > 300 мг/добу кардіоваскулярний ризик у 3,5 рази вищий, ніж за її відсутності [17]. Згідно з сучасними уявленнями, вираженість ураження нирок переважно залежить від тиску в клубочках і від ступеня гіпертрофії гломерул, ніж від рівня системного АТ. Саме тому для запобігання нефросклерозу (як первинного, так і вторинного) велике значення має усунення системної АГ та внутрішньоклубочкової гіпертензії. Важливими механізмами ураження нирок за умов АГ вважаються ендотеліальна дисфункція [60] та системне запалення [34, 114]. Погіршення функції нирок відбувається швидше у хворих із вираженою протеїнурією. Навпаки, зменшення протеїнурії на початку антигіпертензивної терапії є предиктором більш сприятливого перебігу хвороби нирок надалі [175].

Терапевтична тактика у хворих на АГ з ураженням нирок має бути спрямована на зниження системного АТ, зменшення ішемії нирок і усунення вазоконстрикції еферентних артеріол. Базовими препаратами є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів до ангіотензину-II. Однак лікуванню цього контингенту хворих притаманні певні труднощі, зокрема, необхідність досягнення більш низького цільового рівня АТ і рефрактерність АГ до звичайної терапії. Для досягнення цільового АТ у коморбідних пацієнтів, як правило, потрібна комбінована терапія, в якій застосування ББ слід розглядати, особливо за умов наявності й інших показань (див. табл. 1) [83].

Інтерференційний взаємний вплив хвороб нирок та серця доведений дослідженням, в якому показано, що у хворих із діабетичною нефропатією та АГ формується особливий тип ремоделювання міокарда, який суттєво відрізняється від ізольованої АГ та має в основі зміну жорсткості міокардіального каркасу, що призводить до раннього розвитку ДД, гіпертрофії ЛШ та ХСН [19]. За умови ниркової дисфункції змінювалося ремоделювання ЛШ у хворих із ХСН ішемічного генезу, що особливо стосувалося геометрії лівого передсердя та розвитку ДД [103]. Тому слід звернути увагу на такі показання до застосування ББ, як систолічна ХСН – для поліпшення виживання (клас доказовості IA), та діастолічна ХСН – для зниження ЧСС (2а, С). З урахуванням ураження нирок, препаратами вибору є ліпофільні ББ з переважно печінковим шляхом метаболізму (атенолол, бетаксоллол) або засоби з проміжною розчинністю (бісопролол).

Даних про вплив ББ на функцію нирок та прогресування чи регрес уражень дуже мало, і вони є фрагментарними. Загалом вважається, що нефропротективна дія ББ не виходить за рамки позитивного впливу зменшення АТ. Більш того, було встановлено, що перші неселективні ББ зменшували клубочкову фільтрацію внаслідок вазоконстрикції ниркових артеріол. Описано, що тривале використання пропранололу призводило до зменшення швидкості клубочкової фільтрації на 10-20%. Однак синтез та впровадження в прак-

тику ББ із судинорозширювальною дією відкрили нові можливості для терапії. Вазодилатація, викликана ББ, може протидіяти негативним гемодинамічним ефектам блокади β-рецепторів та сприяти поліпшенню функції нирок. Це було підтверджено на практиці: у хворих із ХСН карведілол (неселективний ББ з α-блокувальними властивостями) поліпшував нирковий кровотік [5, 98]. В експерименті доведена ефективність використання небівололу при ХХН [166]. При діабетичній нефропатії прийом небівололу приводив до зниження протеїнурії, позитивно впливав на структурні білки подоцитів (нефрин та подоцин) без зниження клубочкової фільтрації [45].

Стеноз ниркової артерії може бути причиною симптоматичної АГ та призводити до ХХН. Включення небівололу як гіпотензивного препарату після ревазуляризації з приводу стенозу ниркової артерії (> 70%) через 6 місяців терапії показало істотне збільшення швидкості клубочкової фільтрації, суттєве зменшення протеїнурії та зменшення рівня відношення нітрити/нітрати [161]. Говорячи про дію ББ на нирки, слід пам'ятати, що ББ належать до препаратів другої лінії для лікування нефропатії, спричиненої подагрою [109, 110].

ХХН також безпосередньо пов'язана з атеросклерозом (ІХС) за законами синтропії та інтерференції. Доведено, що хворі на ХХН мають високу поширеність факторів ризику ІХС, зокрема дисліпідемії, АГ, дисфункції ендотелію, анемії, гіпоальбумінемії, протеїнурії [116]. У 36% хворих на ХХН під час коронарографії виявляються виражені ознаки атеросклерозу, а в решті – початкові зміни [99].

Недостатню увагу клініцистів привертають уродинамічні ефекти ББ та їх вплив на еректильну функцію. Додатковим показанням до призначення ББ є **неврогенні розлади сечовипускання**. Лікування розладів сечовипускання часто залишається поза увагою терапевтів, сімейних лікарів та інтерністів. Однак варто враховувати, що ББ як системні засоби також впливають на цей процес.

Результати клінічних досліджень показали, що неселективний пропранолол та метопролол посилювали розлади сечовипускання, що пояснюється переважно блокадою β-рецепторів 2 та 3-го типів. Однак прийом високоселективного небівололу викликав м'яку уродилітативну та уростимулювальну реакції, що зменшувало порушення уродинаміки [115]. Тобто високоселективні сучасні ББ не викликають негативної уродинаміки, а небіволол навіть зменшує її.

Загалом вважається, що ББ мають негативний вплив на **еректильну функцію**, спричиняючи спазм спіральних артерій. Важливо, що еректильна дисфункція вважається передвісником майбутніх серцево-судинних ускладнень [25], тому має привертати увагу інтерністів. Оптимальними препаратами з точки зору збереження сексуальної функції вважаються бісопролол [12], що підтверджено результатами дослідження COSTAR (COding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction terms) [170] та, на думку експертів Європейського товариства з лікування АГ, небіволол [25].

## β-Блокатори у лікуванні серцево-судинних та коморбідних ендокринних захворювань

Передусім обговорення потребує застосування ББ за умов супутнього *цукрового діабету*, поширеність якого набула масштабів пандемії. Не викликає сумнівів патогенетична участь ЦД у розвитку серцево-судинних порушень, які розвиваються за законами синтропії та інтерференції [96]. Спільними ланками є інсулінорезистентність, що впливає на діастолічну функцію ЛШ [41], та ендотеліальна дисфункція [18]. ЦД є визнаним фактором кардіоваскулярного ризику, який суттєво погіршує прогноз та перебіг як ІХС, так і АГ. Причому їхній тісний патогенетичний зв'язок виявляється вже на стадіях предіабетичних змін. За дослідженнями, проведеними на нашій кафедрі асистентом О.Я. Королюк, у хворих на ІХС часто виявляються порушення гомеостазу глюкози, що супроводжується активацією симпатичної ланки вегетативної нервової системи ( $r_{\text{КПП-НРГ}} = 0,014$ ,  $r_{\text{КПП-ПГН}} = 0,037$ ) і системного запального процесу ( $r_{\text{ПТГ-НРГ}} = 0,036$ ,  $r_{\text{КПП-НРГ}} < 0,001$ ,  $r_{\text{КПП-ПГН}} = 0,005$ , де НРГ – нормальна регуляція глюкози, ПГН – порушення глюкози натще, КПП – комбіноване предіабетичне порушення). Клінічними особливостями ІХС у хворих із порушенням толерантності до глюкози та КПП є частий розвиток гострого коронарного синдрому, супутній атеросклероз периферичних артерій, тяжка ХСН, знижена толерантність до фізичного навантаження, множинне ураження коронарних артерій, ускладнений перебіг ІМ, а в жінок – ще більш ранній дебют хвороби [49, 51]. **АГ також має певні особливості перебігу за умов ЦД:**

- натрій-об'єм-залежний характер;
- переважання типу «нон-діппер» та ізольованої систолічної АГ;
- часто мікроальбумінурія, ретинопатія, нефропатія;
- гіпертрофія ЛШ, ендотеліальна дисфункція, зменшена еластичність та збільшена жорсткість судин;
- поєднання з ожирінням, дисліпідемією, гіперурікемією;
- підвищений тонус симпатичної нервової системи, викликаний гіперінсулінемією;
- схильність до ортостатичної гіпотензії,
- потреба у комбінації 2-5 гіпотензивних засобів [11].

Думка про те, що ЦД є протипоказанням для призначення ББ вже відійшла у минуле. Відносним протипоказанням вважаються лише часті напади гіпоглікемії у хворих на ЦД. У попередніх наших роботах ми детально розглядали особливості впливу ББ на вуглеводний метаболізм (Радченко О.М. Метаболічні ефекти β-блокаторів // Рациональна фармакотерапія. – 2011. – № 3. – С. 18-26), тому зазначимо лише, що призначення ББ є патогенетично виправданим за умов МС і ЦД 2 типу, оскільки в їх патогенезі має значення активація симпатичної нервової системи. Препаратами вибору є метаболічно нейтральні високоселективні ББ – метопролол, бисопролол, небіволлол та карведілол [88]. Описано, що карведілол підвищує чутливість тканин до інсуліну, тобто знижує інсулінорезистентність, що пов'язують з  $\alpha_1$ -адреноблокуючою активністю [1, 136], та має низку плейотропних ефектів, зокрема, сприяє зменшенню імунзапальної активації та оксидативного стресу, викликає ендотелій-залежну

вазодилатацію [74]. На фоні застосування небіволлолу описано істотне зменшення рівня інсуліну натще (на 39%) та НОМА-індексу (на 31%), а також суттєвого зменшення кількості тригліцеридів, індексу атерогенності та мікроальбумінурії [53] у хворих із МС.

У загальній популяції та, зокрема, у кардіологічних хворих часто трапляється *дисфункція щитоподібної залози* (ЩЗ), роль якої недооцінюється кардіологами [101]. За даними російських вчених, зміни ЩЗ були відсутніми тільки в 27% хворих на ІХС [100]. Проте масштабних досліджень такого поєднання не проводилося. Окремими формами симптоматичних АГ є ендокринні, зокрема при гіпер- чи гіпотиреозі. Доброякісні ураження ЩЗ були виявлені у 10% хворих на ГХ [120]. Класичний опис гіпертиреоза включає АГ внаслідок симпатикотонії, проте і у 10-50% хворих із гіпотиреозом виявляється підвищення АТ. Ще у 1899 р. австрійський лікар R. Kraus запропонував термін «тиреотоксичне серце», яке характеризувалося розвитком його гіперфункції, гіпертрофії, дистрофії, кардіосклерозу та серцевої недостатності. Клінічно це проявлялося синусовою тахікардією, миготінням передсердь, серцевою недостатністю та метаболічною формою стенокардії.

Серед хворих на АГ пригнічення функції ЩЗ виявляють у 3-4%, причому часто без клінічних ознак, а серед хворих із хронічними формами ІХС та пацієнтів із гострим коронарним синдромом гіпофункція ЩЗ виявляється значно частіше – у 30-45% [151, 152]. Частим є гіпотиреоз у хворих із ХСН, МС. Описано, що гіпотиреоз асоціюється з інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією, зниженням рівня йодуриї та підвищенням вмісту тиреотропного гормону [66, 101]. Гіпотиреоз у хворих із ураженнями серця призводить до істотно вищих показників вмісту загального холестерину та часток низької густини, потовщення інтими сонних артерій, погіршення ендотеліальної функції [10, 29, 101].

Застосування ББ за умов ендокринної патології має патогенетичне обґрунтування. Відомо, що клітини ЩЗ мають на поверхні переважно  $\beta_2$ -адренорецептори, які опосередковують перетворення тироксину на трийодтиронін. Оскільки принцип оберненого зв'язку є універсальним принципом регулювання, то зрозуміло, що гормони ЩЗ будуть також впливати на стан адренорецепції, змінюючи щільність та чутливість рецепторів. Відомо, що розвиток гіпотиреозу супроводжується зменшенням густини адренорецепторів та пригніченням їх чутливості, тоді як гіперфункція – їх зростанням [104, 105, 151]. Ефекти дії гормонів ЩЗ та ББ часто є протилежними (табл. 2).

Одним із додаткових показань для застосування ББ є тиреотоксикоз, який супроводжується зменшенням загального периферичного опору судин, що сприяє зменшенню діастолічного тиску та підвищенню ЧСС, збільшенню ударного та хвилинного об'ємів серця. Механізми дії ББ за умов тиреотоксикозу: пригнічення симпатикотонії, негативні хроно- та інотропні ефекти, антиаритмічний ефект. Крім того, деякі ББ, передовсім неселективні (пропранолол, окспренолол, надолол), здатні перетворювати тироксин у неактивну (реверсивну) форму, що зменшує загальний рівень наявних в організмі гормонів ЩЗ [104].

Таблиця 2. Вплив на організм гормонів щитоподібної залози та β-блокаторів [104]

Показник	Гормони щитоподібної залози	β-Адреноблокатори
Активність синоатріального вузла	Підвищують (збільшення ЧСС та потреб міокарда в кисні)	Пригнічують (зменшення ЧСС та потреб міокарда в кисні)
Метаболізм кардіоміоцитів	Поліпшують внаслідок клітинних та ядерних механізмів	Поліпшують через зменшення невідповідності між потребами міокарда у кисні та його постачанням
Скоротливість міокарда	Посилюють через вплив на важкі ланцюги β-міозину	Посилюють внаслідок антиішемічного ефекту при наявності систолічної дисфункції
Чутливість β-рецепторів до катехоламінів	Підвищують	Блокують
Активация синтезу оксиду азоту	Описана	Описана (для небівололу)
Вплив на ліпідний обмін	Зменшують рівень загального холестерину та атерогенність плазми крові	Неселективні ББ можуть викликати дисліпідемії

Препаратами вибору за умов тиреотоксикозу та гіперфункції ЩЗ вважаються метопролол та неселективний пропранолол. Кардіоселективні ББ не перетворюють тироксин у неактивну форму, тому вони є засобами вибору у хворих із хронічними формами ІХС, гострим коронарним синдромом, які часто супроводжуються гіпофункцією ЩЗ. Найбільш дослідженим є бісопролол, який не впливав на рівень гормонів [163].

Показано, що тільки 13,8% хворих із тиреотоксикозом та хронічними формами ІХС застосовували ББ (атенолол, пропранолол) переважно для контролю ЧСС при фібриляції передсердь [105].

Менш вивченими є поєднання серцево-судинних уражень та хвороб інших залоз внутрішньої секреції, хоча фрагментарні дані свідчать про їх патогенетичні зв'язки. Визначено, що у жінок репродуктивного віку з синдромом полікістозу яєчників наявні маркери високого кардіоваскулярного ризику: потовщення комплексу інтима-медія сонних артерій, зменшення ендотелій-залежної вазодилатації, генетично детермінована гіперінсулінемія, гіперандрогенемія [71].

### β-Блокатори у лікуванні серцево-судинних та коморбідних неврологічних захворювань

Проблема такого поєднання стосується передовсім судинних уражень у центральній нервовій системі (ЦНС), оскільки саме судинна система є спільною мішенню для розвитку як кардіоваскулярних, так і цереброваскулярних хвороб. Основною причиною поліморбідності у людей літнього віку є атеросклероз, що проявляється як ІХС, дисциркуляторна атеросклеротична енцефалопатія, цереброваскулярні хвороби, АГ, атеросклероз мезентеріальних судин, ішемія кишечника тощо [55]. Часто такі ураження призводять до гострих порушень церебрального кровотоку та виникнення ішемічних чи геморагічних інсультів, які зумовлюють основну частку смертності та інвалідності.

Відомо, що частота *гострих порушень церебрального кровотоку* значно зростає з підвищенням АТ. З одного боку, мозок є однією з основних мішеней за умов АГ, а з другого – саме патологічні процеси у мозку викликають вторинні неврогенні симптоматичні АГ, хоча

вторинність не завжди легко встановити на практиці. Гіпертензію можуть викликати енцефаліти, пухлини ЦНС, травми, гематоми, абсцеси мозку, хронічна ішемія мозку за умов звуження сонних та хребцевих артерій. Описано, що остеоартроз та остеохондроз хребта діагностуються відповідно у 28 та 16% хворих із АГ [120].

Встановлено **особливості таких вертеброгенних гіпертензій:**

- підвищення АТ збігається у часі із загостренням уражень хребта або виникає після нього, при фізичному або статичному перевантаженні шийно-грудного відділу хребта;
- підвищення АТ відбувається частіше в нічний час або під ранок;
- резистентність АГ до гіпотензивного лікування, зниження АТ після вертебологічних методів лікування, прогресування АГ без вертебологічного лікування;
- наявність скарг, що вказують на порушення кровотоку по хребцевих артеріях (головний біль, запаморочення, атаксія, фотопсія), симптомів ураження (біль, дискомфорт, обмеження рухів у шийно-грудному відділі) та тригерних пунктів у м'язах шиї та комірцевої зони;
- виявлення патологічних змін у шийно-грудному відділі хребта, позитивна динаміка показників доплерографії та реоенцефалографії судин мозку після вертебротерапії [117].

Судинні ураження головного мозку становлять одну з найважливіших медико-соціальних проблем внаслідок поширеності та тяжких наслідків (інсульт, судинна деменція). Гіпертензивна енцефалопатія є частим проявом АГ із хронічним або гострим (криз) перебігом. Артеріальне русло головного мозку має високу реактивність, за умов коливання АТ в межах 60-80 мм зберігається нормальна авторегуляція, що порушується при високій варіабельності та різких стрибків тиску. В експерименті встановлено, що раптове підвищення перфузійного тиску супроводжується підвищенням тонузу ізольованої судини мозку до повної її обструкції з припиненням кровотоку, а падіння АТ викликає неврогенну гіпертензивну реакцію з централізацією кровообігу, блокадою перфузії нирок (анурія) та шкіри (блідість) [43]. Будь-які порушення мозкового кровотоку можуть супроводжуватися раповими підвищеннями АТ, що важко відрізнити від гіпертензивного кризу. Частота розвитку мозкового інсульту зростає з віком незалежно від статі [44].



Тому за умов судинних уражень перевагу мають засоби з дилатаційним впливом на судини. Хоча більшість ББ не викликають безпосередньої вазодилатації внаслідок розслаблення клітин гладеньких м'язів [84], сучасні ББ мають додаткові вазодилатуючі властивості, які можуть бути зумовлені різними чинниками: одночасною  $\alpha_1$ -адреноблокуючою здатністю (лабеталол, небіволол) [157], незначною  $\beta_2$ -агоністичною активністю – внутрішньою симпатоміметичною активністю (карведілол, піндолол) [135], або ендотелій-залежним шляхом – здатністю стимулювати утворення оксиду азоту клітинами ендотелію (небіволол) [129].

Крім того, застосування ББ запобігає розвитку судинних ускладнень внаслідок нормалізації АТ. Так, відносний ризик виникнення інсульту за умов діастолічного АТ (ДАТ) 85 мм рт. ст. становить 0,7, а за ДАТ 105 мм він у 10 разів більший – 8,0 [43, 44]. За даними дослідження UKTIA (United Kingdom Transient Ischemic Attack), зменшення ДАТ на 5 мм рт. ст., а систолічного АТ (САТ) на 12 мм рт. ст. приводить до зменшення ризику розвитку інсульту на 34%. Особливо несприятливо перебігають гіпертензивні дисциркуляторні енцефалопатії за умов супутнього ХОЗЛ (гіпоксія, енергетичний та оксидантний дисбаланс, венозна дисгемія), що характеризується частим розвитком пароксизмальних станів у вигляді вестибулярних пароксизмів (38,6%), синкопальних станів (13,4%), нападів бетолепсії (3,2%) [93, 94].

Отже, важливість зменшення АТ для профілактики інсультів зараз вважається аксіомою, а ББ мають застосовуватися для первинної та вторинної профілактики інсультів (зокрема карведілол з  $\alpha$ -блокуючими та судинодилатуючими властивостями [5]) як гіпотензивні засоби, так і для лікування неускладненого гіпертензивного кризу.

Слід згадати ще про один аспект лікування АГ. За дослідженнями, проведеними на нашій кафедрі, хворі на ГХ часто мають **високий рівень тривожності**, що супроводжується певними особливостями: більш частим кризовим перебігом ГХ, вищими рівнями САТ та ДАТ; частішими скаргами на підвищену пітливість та серцебиття під час фізичних навантажень (симпатична стигматизація); більш частим ожирінням III ступеня, що асоціюється з частішим виявленням лейкоцитозу, анемії, вищих рівнів глюкози та дуже низьких чи високих рівнів загального холестерину. За умов високої особистісної тривожності визначається більший індекс Соколова – Лайона на ЕКГ, менший кінцево-діастолічний розмір, але більша відносна товщина стінки ЛШ на ЕхоКГ, частіше спостерігається концентричне ремоделювання та концентрична гіпертрофія ЛШ [90]. Тому високий рівень особистісної тривожності можна назвати ще одним додатковим показанням до призначення ББ за умов АГ. Крім того, АГ асоціюється з когнітивними порушеннями, які відбуваються паралельно з ремоделюванням ЛШ [72].

Враховуючи те, що ліпофільні ББ здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр, тривале їх застосування у великих дозах може викликати побічні явища

з боку ЦНС (депресія, астенія, нічні жахи, запаморочення) [3] внаслідок активації підкіркових центрів при послабленні кіркового контролю, що викликано блокадою  $\beta_1$ - та активацією  $\alpha_2$ -адренорецепторів [83].

Тому препаратами вибору є гідрофільні високоселективні засоби (атенолол, бетаксоллол, надолол, соталол) або препарати з проміжною розчинністю (бісопролол, піндолол, целіпролол).

Додатковими неврологічними показаннями до застосування ББ є мігрень, есенціальний тремор, гіпервентиляційний синдром, вазовагальні синкопе [83]. **Мігрень** є частою неврологічною проблемою: за даними епідеміологічних досліджень, у розвинених країнах Європи та Америки на неї страждає від 3-16% до 30% населення, включаючи дітей [27]. Дуже часто мігрень асоціюється з АГ, причини чого дотепер не встановлені. Вважається, що в основі мігрени лежить складна взаємодія між мозковими судинами, системою трійчастого нерва та ЦНС з активацією асептичного запалення внаслідок виділення вазоактивних нейропептидів (субстанція Р, нейрокінін А, пептид, що кодується геном кальцитоніну – CGRP), що розширюють судини, збільшують їх проникність, викликають набряк твердої судинної оболонки мозку, агрегацію тромбоцитів. Внаслідок анатомічних особливостей трійчастого нерва біль іррадіює у лобно-скроневу ділянку. Вважається, що мігрень є первинною нейрогенною церебральною дисфункцією з генетично детермінованою стовбуровою недостатністю та порушенням ноцицептивних та антиноцицептивних систем мозку у бік зниження ендогенного контролю болю.

ББ застосовують для лікування та профілактики мігрени більше 30 років, проте ряд питань залишається нез'ясованим, зокрема механізм їхнього позитивного впливу. Біологічною основою ефекту ББ для лікування мігрени є 5-НТ<sub>2B</sub>-антагонізм, блокада активності оксиду азоту. Особливо ефективні ББ у профілактиці та лікуванні мігрени, що асоціюється з АГ та стресами [21]. Найчастіше використовується неселективний пропранолол у дозі 80-240 мг/добу [158, 164]. За даними кокрнівського огляду, результати 58 досліджень за участю 5072 пацієнтів показали ефективність та безпечність пропранололу в лікуванні мігрени [153]. Також ефективно діють засоби без внутрішньої симпатоміметичної активності (атенолол, бетаксоллол, бісопролол, есмолол, карведілол, лабеталол, метопролол, надолол, небіволол, пропранолол, соталол, тимолол). У США з метою профілактики використовуються переважно пропранолол та тимолол. Запропоновано також використовувати метопролол (зокрема тривалої дії), атенолол, надолол [123, 154, 158, 164]. Проте, за іншими даними, метопролол сам може викликати напади мігрени [21]. Водночас ацебутолол та піндолол не показали протимігренозної ефективності [171]. Під час лікування мігрени сторонні ефекти ББ з боку нервової системи, такі як слабкість, зменшення фізичної толерантності, нудота, запаморочення, безсоння та депресія були мало виражені [164]. Особливо показані ББ при мігрени за умов супутніх кардіоваскулярних хвороб [158, 171]. Власний досвід показує, що постійне застосування кардіоселективних

ББ з гіпотензивною метою (метопролол, біспролол) приводить до зникнення супутніх нападів мігрені через декілька місяців від початку терапії.

**Есенціальний тремор** (ЕТ) – прогресуюча хвороба ЦНС, що характеризується кінетичним тремором рук і може супроводжуватися іншими моторними (атаксія чи тремор у спокої) та немоторними (когнітивні й особистісні) симптомами. Діагноз ЕТ ґрунтується на анамнезі і виявленні під час обстеження кінетичного тремору рук, інколи – голови, нижньої щелепи і голосових зв'язок із частотою 4-12 Гц. Причина ЕТ дотепер залишається невстановленою, мають значення генетичні дефекти та вплив зовнішніх факторів. Хоча специфічні асоційовані гени ще не ідентифіковані, вже знайдено локуси схильності до ЕТ, локалізовані на хромосомах 3q13, 2p22 і 6p. З ЕТ можуть бути пов'язані впливи деяких токсичних речовин доквілля, зокрема свинцю. Ймовірно, тремор опосередковується нейрональними петлями мозочково-таламо-кіркових шляхів. Останні патоморфологічні дослідження засвідчили дегенеративні зміни у мозочку та тільця Леві у стовбурі мозку.

ББ при ЕТ застосовують у мінімальних дозах і повільно титрують до досягнення терапевтичної реакції або максимально допустимої дози (атенолол 50-100 мг/добу, надолол 120-240 мг/добу, пропранолол 600-800 мг/добу або пропранолол тривалої дії 80-320 мг/добу, соталол 75-200 мг/добу).

Деякі особи потребують лише короточасного пригнічення тремору (наприклад, на масових зборах) і тому для них найкращим може бути пропранолол перорально (10–40 мг) за півгодини до події. Проте за даними Американської академії неврології, ключовими у лікуванні ЕТ є неселективний пропранолол і примідон, хоча останніми роками застосовується багато нових агентів, а також хірургічні втручання (глибока стимуляція мозку) [58].

**Гіпервентиляційний синдром** (синдром Да Коста, синдром зусилля, нервовий дихальний синдром, психофізіологічні респіраторні реакції) може перебігати за 4 варіантами:

- синдром порожнього дихання (незадоволеність вдихом, акт дихання відчувається вільно, є відчуття браку повітря та необхідність періодично робити додаткові глибокі вдихи, так звана «повітряна булімія», коли хворі стають «повітряними маніяками»);
- синдром неповноцінного автоматизму дихання або «зупинки» дихання (хворі вважають, що вдих самостійно не відбудеться, стежать за здійсненням циклу дихання, активно включаючись у нього);
- синдром утрудненого дихання (незадоволеність вдихом, акт дихання відчувається тяжко, з напруженням, є відчуття клубка в горлі, перешкоди на шляху повітря з увагою на тяжкості здійснення дихального акту);
- гіпервентиляційні еквіваленти (редуковані дихальні прояви: зітхання, кашель, позіхання, сопіння; хворі не усвідомлюють цього, на симптоми їм указують колеги та родичі) [6, 47].

Верифікація психогенних розладів дихання ґрунтується на з'ясуванні психогенного анамнезу, відсутності органічного ураження дихальної системи, позитивних

симптомах підвищеної нервово-м'язової збудливості (симптом Хвостека та проба Руссо – Бансдорфа) та функціональних пробах (гіпервентиляційна проба – посилення симптоматики під час гіпервентиляції протягом кількох хвилин; ефект від інгаляції CO<sub>2</sub> – зменшення симптомів під час вдихання суміші, що містить 5% CO<sub>2</sub>).

**Вазовагальні синкопе** виникають внаслідок зниження перфузії головного мозку до критичного рівня через різке зниження АТ за рахунок раптового зменшення серцевого викиду, загального периферичного опору судин чи підвищення опору судин головного мозку. Для повної непритомності достатньо зупинки кровотоку на 6-8 с або зменшення постачання кисню до головного мозку на 20%. Важливу роль у патогенезі синкопе відіграють рефлекторні вазомоторні порушення, різні вісцеральні рефлекси блукаючого нерва, що забезпечують тісний зв'язок між гастроінтестинальною і кардіоваскулярною системами [46]. Насамперед такі стани потребують встановлення причини, що переважно утруднено. Особливо ББ показані за умов синкопе внаслідок тахіаритмій з гострою гемодинамічною недостатністю, ІМ, а також виявлення у пацієнта здвоєного інтервалу QT та сімейного анамнезу раптової серцевої смерті [56], що є вже кардіологічним показанням до їх застосування (див. табл. 1). Слід виключити брадикардичний ефект ББ та порушення у пацієнта атріовентрикулярної провідності.

## Висновки

β-Блокатори мають безумовно використовуватися за умов наявності показань у хворих із **хронічними респіраторними хворобами**, крім випадків БА із зафіксованими нападами, постійною потребою у β-агоністах або об'ємом форсованого видиху менше 50%. Додатковими показаннями для призначення ББ є переважання симпатичної активності, що асоціюється з тахікардією, екстрасистолями та іншими симптомами, синдром подовженого QT, діастолічна дисфункція ЛШ. Препарати вибору: *бетаксоллол, біспролол та небіволол*.

Додатковими показаннями до застосування β-блокаторів з боку **травної системи** є портальна гіпертензія для профілактики кровотеч з варикозно розширених вен стравоходу та спонтанного бактерійного перитоніту, моторні порушення травного каналу (гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, шлункова та кишкова функціональна диспепсія, синдром подразненої кишки, дуоденогастральний рефлюкс, гіпотонічні стани кишок, закрепи), абдомінальний ішемічний синдром для запобігання ішемії міокарда та ХСН. За умов порушення функції печінки, стеатозу печінки без функціональної недостатності, вживання алкоголю або багатьох медикаментів, професійних шкідливостей препаратів вибору є засоби з проміжною розчинністю та гідрофільні – *бетаксоллол та біспролол*.

За умов наявності показань у хворих із коморбідними кардіоваскулярними та **ревматичними** хворобами повинні призначатися β-блокатори. Додатковими ревматологічними показаннями для їх застосування є остеопороз та остеопенія, особливо в жінок у постменопаузі. Використання β-блокаторів одночасно з НПЗП може

бути менш ефективним, що потребує уваги до титрування та досягнення цільової дози перших, а серед НПЗП засобами вибору для одночасного поєднаного лікування є кетопрофен та ібупрофен.

У хворих із супутніми **нефрологічними** та урогенітальними ураженнями β-блокатори мають використовуватися за показаннями, з обережністю у випадках доведеної сексуальної дисфункції. Додатковим урологічним показанням є неврогенні розлади сечовипускання. З урахуванням шляхів метаболізму препаратами вибору є *бетаксалол*, *бісопролол*, *небіволол* (особливо за умов порушень уродинаміки, первинно та вторинно зморщеної нирки та ХХН) та *карведілол* (при ХХН).

β-Блокатори слід призначати особам з **ендокринними** та кардіоваскулярними хворобами, з обережністю – лише у випадках ЦД із частими зафіксованими нападами гіпоглікемії. Додатковими ендокринологічними показаннями є тиреотоксикоз, гіперфункція ЩЗ та переважаюча симпатичної активності, що асоціюється

з тахікардією, екстрасистоліями, синдромом подовженого QT. Препарати вибору: *карведілол* (особливо), *метопролол*, *бісопролол*, *небіволол*; за умов гіперфункції ЩЗ – *метопролол*, *пропранолол*, при гіпофункції ЩЗ – *бісопролол*.

За умов кардіоваскулярної та **неврологічної** коморбідності β-блокатори мають призначатися при наявності показань, особливо для нормалізації АТ і профілактики порушень мозкового кровотоку. Додатковими неврологічними показаннями є високий рівень особистісної тривожності, мігрень, есенціальний тремор, вазовагальні синкопе, гіпервентиляційний синдром, страх публічних виступів. Препарати вибору: *бетаксалол*, *бісопролол*, *небіволол*, *карведілол*.

Список літератури – в редакції

## АНОНС

Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація ревматологів України  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України  
Інститут травматології та ортопедії НАМНУ  
Інститут патології хребта та суглобів імені М.І. Ситенка НАМНУ  
Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМНУ

## VI Національний конгрес ревматологів України

19-21 листопада 2013 року, м. Київ

### Основні науково-практичні напрямки Конгресу:

- інноваційні методи діагностики та лікування ревматичних захворювань;
- лікування біологічними агентами в ревматології: зарубіжний та вітчизняний досвід застосування;
- ураження серцево-судинної системи у пацієнтів із ревматичними захворюваннями;
- інфекції та ревматичні хвороби;
- ревматичні хвороби і туберкульоз;
- сучасні аспекти застосування глюкокортикоїдів та НПЗЗ при ревматичних захворюваннях;
- проблеми остеопорозу при ревматичних захворюваннях;
- ортопедичні проблеми в ревматології;
- актуальні питання дитячої кардіоревматології;
- сучасна діагностика та аспекти фармакотерапії системних хвороб сполучної тканини;
- стан і перспективи післядипломної освіти в галузі ревматології;
- особливості надання медичної допомоги населенню в сучасних умовах.

Повна наукова програма розміщена на сайті [www.strazhesko.org.ua](http://www.strazhesko.org.ua)

### Місце проведення Конгресу

Палац мистецтв «Український дім» (вул. Хрещатик, 2)

Проїзд до ПМ «Український дім» – станції метро «Майдан Незалежності», «Хрещатик»

### Адреса оргкомітету:

03680, Київ-151, вул. Народного ополчення, 5,

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

Тел. для довідок: 249-70-03, факс: 249-70-03, 275-42-09.

E-mail: [org-vavilova@yandex.ru](mailto:org-vavilova@yandex.ru)