

Консенсус щодо застосування блокаторів бета-адренергічних рецепторів

J.L. Sendon, K. Swedberg, J. McMurray та ін.
Робоча група Європейського товариства кардіологів

Передмова

Застосування бета-адреноблокаторів (ББ) має велике значення у лікуванні серцево-судинних захворювань. Ці препарати використовують протягом багатьох років, з огляду на їх антиішемічні, антиаритмічні та антигіпертензивні властивості. Нещодавно користь блокади адренорецепторів була також встановлена у пацієнтів із серцевою недостатністю (СН). Мета цього документа – узагальнити підстави та клінічні докази щодо застосування ББ у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями.

Рекомендації, систематизовані за класами і рівнем доказів, зручні для практичного використання. Рівні рекомендацій залежать від їх перевірки у клінічних дослідженнях, виконаних у певних групах пацієнтів, що не завжди є репрезентативними для ширших популяцій; справді, пацієнтів з протипоказаннями виключають із клінічних досліджень. Крім того, сила доказів може бути однаковою для різних клінічних критеріїв ефективності, таких як смертність, захворюваність, клінічні симптоми та комбіновані кінцеві точки; однаково статистично достовірною може бути велика і незначна користь, яка може досягатися легко або з'являтися чи зникати через кілька років після початку лікування. Врешті-решт, у певних випадках рекомендоване втручання може бути єдиним шляхом ведення хворого і, навпаки, альтернативні методи лікування можуть бути однаково або навіть більш прийнятними. Зроблена спроба включити цю інформацію у відносно невеликий за обсягом документ.

Цей консенсус відображає погляди Європейського товариства кардіологів і був створений після ретельного аналізу доступних даних. Очікується, що спеціалісти будуть брати до уваги цей документ при прийнятті клінічних рішень. Утім, цей консенсус не виключає індивідуальної відповідальності професіоналів-медиків за відповідні рішення при індивідуальному лікуванні своїх пацієнтів, необхідності обговорення цих рішень з пацієнтом і, за необхідності, з особами, які його доглядають.

У цих рекомендаціях користь або ефективність рекомендованого втручання і/або лікування і рівень доказів класифіковані таким чином.

Класи рекомендацій:

клас I – докази і/або загальна згода щодо сприятливого впливу, користі та ефективності певної процедури або методу лікування;

клас II – суперечливі докази і/або розходження думок щодо користі/ефективності процедури або лікування;

IIa: переважають докази/думки, що свідчать про користь/ефективність;

IIb: користь/ефективність значно менше встановлені на основі існуючих доказів/думок;

клас III² – докази або загальна згода щодо некорисності/неефективності процедури або лікування, у деяких випадках вони можуть бути шкідливими.

Рівні доказів:

рівень А – дані, отримані у кількох рандомізованих клінічних дослідженнях або метааналізах;

рівень В – дані, отримані в єдиному рандомізованому клінічному дослідженні або в нерандомізованих дослідженнях;

рівень С – узгоджена думка експертів.

Фармакологічні аспекти

Визначення

Антагоністи β -адренергічних рецепторів (β -адреноблокатори) селективно зв'язуються з β -адренорецепторами, що забезпечує конкурентне і зворотне пригнічення ефектів стимуляції β -адренорецепторів на різні органи (табл. 1). Їх фармакологічні ефекти можна пояснити на основі знань ефектів стимуляції різних рецепторів на різні тканини та тонус симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Отже, ББ відносно незначно впливають на частоту скорочень серця і скоротливість міокарда у спокої, але здатні сповільнювати частоту скорочень серця і зменшувати скоротливість міокарда у випадку активації симпатичної нервової системи, наприклад, на фоні навантаження або стресу.

Таблиця 1 Ефекти, медіаторами яких є β_1 - і β_2 -адренорецептори

Тканина	Рецептор	Ефекти
Синоатріальний вузол	β_1, β_2	Збільшення частоти скорочень серця
Атріовентрикулярний вузол	β_1, β_2	Підвищення швидкості проведення імпульсів
Передсердя	β_1, β_2	Підвищення скоротливості
Шлуночки серця	β_1, β_2	Підвищення скоротливості, швидкості проведення імпульсів і автоматизму ідіоventрикулярних пейсмейкерів
Артерії	β_2	Вазодилатація
Вени	β_2	Вазодилатація
Скелетні м'язи	β_2	Вазодилатація, посилення скоротливості, глікогеноліз, захоплення К
Печінка	β_2	Глікогеноліз і глюконеогенез
Підшлункова залоза (β -клітини)	β_2	Секреція інсуліну і глюкагону
Жирові клітини	β_1	Ліполіз
Бронхи	β_2	Бронходилатація
Нирки	β_1	Вивільнення реніну
Жовчний міхур і протоки	β_2	Розслаблення
Сфінктер сечового міхура	β_2	Розслаблення
Матка	β_2	Розслаблення
Шлунково-кишковий тракт	β_2	Розслаблення
Термінальний нерв	β_2	Сприяє вивільненню норадреналіну
Паращитовидні залози	β_1, β_2	Секреція паратгормону
Щитовидна залоза	β_2	Конверсія $T_4 \rightarrow T_3$

Класифікація β -адреноблокаторів

Препарати з групи ББ класифікують на а) неселективні, які забезпечують конкурентну блокаду β_1 і β_2 -адренергічних рецепторів, б) з більшою афінністю до β_1 -, ніж до β_2 -адренорецепторів, які, як правило, називають β_1 -селективними (табл. 2). Втім, селективність залежить від дози і зменшується або зникає при застосуванні більших доз. Парадоксально, що деякі ББ викликають слабку агоністичну відповідь (мають внутрішню симпатоміметичну активність (ВСА)), можуть стимулювати і блокувати β -адренорецептор. Деякі ББ викликають периферичну вазодилатацію, яка реалізується через блокаду α_1 -адренорецептора (карведилол, лабеталол), агонізм до β_2 -адренорецептора

(целіпролол) або механізми, не залежні від блокади адренорецепторів (буциндолол, небіволол). Крім того, ББ класифікують на ліпофільні та гідрофільні.

Таблиця 2 Фармакологічна класифікація найпоширеніших β -адреноблокаторів

ББ	ВСА	Розчинність у ліпідах	Периферична вазодилатація	В/в форма	Середня добова пероральна доза
<i>I. Неселективні (β_1- і β_2-адреноблокатори)</i>					
Картеолол	+	Низька			2,5–20 мг 1 або 2 рази на день
Надолол	0	Низька			40–320 мг 1 раз на день
Пенбутолол	+	Помірна			20–80 мг 1 або 2 рази на день
Піндолол	++	Висока			10–40 мг 2 рази на день
Пропранолол	0	Висока		+	40–180 мг 2 рази на день
Соталол	0	Низька		+	
Тимолол	0	Висока			5–40 мг 2 рази на день
<i>II. Селективні (β_1-адреноблокатори)</i>					
Ацебутолол	+	Помірна			200–800 мг 1 або 2 рази на день
Атенолол	0	Низька		+	25–100 мг 1 раз на день
Бетаксоллол	0	Помірна			5–20 мг 1 раз на день
Бісопролол	0	Помірна			2,5–10 мг 1 раз на день
Целіпролол	+	Помірна	+		200–600 мг 1 раз на день
Есмолол	0	Низька		+	Лише в/в
Метопролол	0	Висока		+	50–100 мг 1 або 2 рази на день
Небіволол	0		+		2,5–5 мг 1 раз на день
<i>III. α_1- і β-адреноблокатори</i>					
Буциндолол	+	Помірна	+		25–100 мг 2 рази на день
Карведилол	0	Помірна	+		3,125–50 мг 2 рази на день
Лабеталол	+	Низька	+		200–800 мг 2 рази на день

Примітка. в/в – внутрішньовенно.

Фармакокінетичні властивості

Існують важливі фармакокінетичні відмінності ББ (див. табл. 1). Ліпофільні препарати (метопролол, пропранолол, тимолол) швидко і повністю абсорбуються з шлунково-кишкового тракту, але підлягають значному метаболізму в стінці кишечника і у печінці (ефект першого проходження), і тому їх біодоступність при пероральному застосуванні низька (10–30 %). Ці препарати можуть накопичуватися у пацієнтів із зниженим печінковим кровотоком, наприклад, у осіб літнього віку, при застійній СН або цирозі печінки. Ліпофільні препарати характеризуються коротким періодом півжиття (1–5 год) і легко проходять у центральну нервову систему, що може зумовлювати більшу частоту небажаних ефектів, які реалізуються через центральну нервову систему.

Гідрофільні препарати (атенолол, есмолол) неповністю абсорбуються з шлунково-кишкового тракту і виділяються в незміненому вигляді або як активні метаболіти через нирки. Вони характеризуються довшим періодом півжиття (6–24 год) і не взаємодіють з іншими препаратами, які метаболізуються печінкою. Вони погано проходять через гематоенцефалічний бар'єр. Період півжиття збільшується при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (у літніх осіб, при нирковій недостатності).

Розрізняють також ББ із збалансованим кліренсом. Бісопролол характеризується низьким метаболізмом першого проходження, здатністю до проникнення в центральну нервову систему і однаково виділяється через печінку і нирки. Карведилол має низьку пероральну біодоступність через значний метаболізм першого проходження. Він зв'язується з протеїнами плазми і виділяється через печінковий метаболізм. Есмолол – препарат з ультракороткою дією. Він призначається внутрішньовенно і швидко гідролізується естеразами червоних клітин (період півжиття 9 хв).

Механізм дії

Механізми дії різноманітні, не до кінця зрозумілі і, можливо, з істотними відмінностями між різними представниками ББ. Провідна роль належить запобіганню кардіотоксичним ефектам катехоламінів. Розглядають також такі механізми:

1. Антигіпертензивна дія. Асоціюється з пригніченням вивільнення реніну та утворення ангіотензину II, блокадою пресинаптичних α -адренорецепторів, які збільшують вивільнення норадреналіну із симпатичних нервових закінчень, і зменшенням центральної вазомоторної активності.
2. Антиішемічна дія. ББ зменшують потребу міокарда в кисні через зменшення частоти ритму серця, скоротливості міокарда та систолічного артеріального тиску. Крім того, подовження діастолі, викликане зменшенням частоти ритму серця, може забезпечити збільшення перфузії міокарда.
3. Зменшення вивільнення реніну, продукції ангіотензину II і альдостерону через блокування β 1-адренорецепторів у юктагломерулярних клітинах нирок.
4. Покращання структури і функції лівого шлуночка, зменшення розміру шлуночків і збільшення фракції викиду. ББ можуть покращити функцію серця, оскільки вони:
1) зменшують частоту скорочень серця, збільшують період діастолічного наповнення і час коронарної діастолічної перфузії; 2) зменшують потребу міокарда в кисні; 3) покращують енергетику міокарда шляхом пригнічення індукованого катехоламінами виходу вільних жирних кислот із жирової тканини; 4) відновлюють чутливість β -адренергічних рецепторів і 5) зменшують оксидантний стрес у міокарді.
5. Антиаритмічний ефект. Результат прямих електрофізіологічних ефектів на серце (зменшення частоти скорочень серця, зменшення спонтанної імпульсації ектопічних водіїв ритму, сповільнення проведення і підвищення рефрактерного періоду атріовентрикулярного вузла) веде до зменшення симпатичних впливів та ішемії міокарда, покращання барорефлекторної функції та запобігання індукованій катехоламінами гіпокаліємії. Інші механізми: запобігання апоптозу серця, медіатором якого є активація β -адренергічного шляху, пригнічення агрегації тромбоцитів, зменшення механічного навантаження на бляшку, запобігання розриву бляшки, відновлення чутливості β -адренергічного шляху і зміни експресії міокардіальних генів, а саме, збільшення кальцієвої АТФази в саркоплазматичному ретикулумі, мРНК і мРНК важкого ланцюга α -міозину і зменшення рівнів мРНК важкого ланцюга β -міозину. Нарешті, деякі ББ проявляють антиоксидантні властивості і пригнічують проліферацію гладком'язових клітин судин.

Побічні ефекти

Загалом, ББ добре переносяться, але при цьому можуть з'являтися серйозні побічні ефекти, особливо при застосуванні цих препаратів у високих дозах.

Серцево-судинні

ББ зменшують частоту скорочень серця, частоту імпульсації серцевих ектопічних пейсмерів, сповільнюють проведення та підвищують рефрактерний період атріовентрикулярного вузла. З огляду на це, вони можуть викликати виражену брадикардію і атріовентрикулярну блокаду. Ці ефекти спостерігають переважно у пацієнтів з порушеннями функції синусового вузла та атріовентрикулярного вузла і рідко виникають при внутрішньовенному застосуванні ББ у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда або пероральному прийомі цих препаратів у хворих з хронічною СН. ББ зменшують кровотік у тканинах через блокаду судинних β_2 -адренорецепторів і відсутність перешкод для стимуляції судинних α -адренорецепторів. Внаслідок цього можна спостерігати похолодіння кінцівок, феномен Рейно і посилення симптомів у пацієнтів з тяжким захворюванням периферичних судин. Незважаючи на це, клінічні переваги ББ у пацієнтів з периферичними судинними захворюваннями та ішемічною хворобою серця (ІХС) можуть бути надзвичайно важливими. Вказані побічні ефекти менш виражені при застосуванні препаратів з вазодилатуючими властивостями і селективних β_1 -адреноблокаторів. ББ можуть також підвищувати тонус вінцевих судин, частково через відсутність перепон виникненню вазоконстрикції, медіатором якої є α -адренорецептори.

Метаболічні

У пацієнтів з інсулінозалежним цукровим діабетом 1-го типу неселективні ББ маскують деякі із застережувальних симптомів гіпоглікемії (тремор, тахікардію); зберігаються інші ознаки гіпоглікемії (наприклад пітливість). З огляду на це, потрібно віддавати перевагу селективним ББ, принаймні в інсулінозалежних пацієнтів. У будь-якому випадку клінічна користь лікування ББ переважає ризик, принаймні після перенесеного інфаркту міокарда. В одному дослідженні карведилол зменшував імовірність виникнення нового цукрового діабету в пацієнтів із СН.

Легеневі

ББ можуть спричиняти життєво небезпечне зростання опору дихальних шляхів і протипоказані у пацієнтів з астмою або бронхоспастичним хронічним обструктивним захворюванням легень. У деяких пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень потенційна користь застосування ББ може переважати ризик погіршення функції легень. Незважаючи на це, наявність в анамнезі астми слід розглядати як протипоказання до застосування будь-якого з ББ, тоді як хронічне обструктивне захворювання легень не є протипоказанням, якщо немає вираженого реактивного захворювання дихальних шляхів.

Центральні ефекти

Центральні ефекти (вдома, головний біль, порушення сну, безсоння, депресія) менш поширені при застосуванні гідрофільних препаратів. У деяких пацієнтів вдома може бути зумовлена зменшенням кровотоку до скелетних м'язів, в інших випадках – центральною дією ББ.

Сексуальна дисфункція

У деяких пацієнтів ББ можуть викликати або посилювати імпотенцію і втрату лібідо.

Раптове припинення лікування ББ після тривалого лікування може призводити до появи симптомів “рикошету” (гіпертензії, аритмій, посилення стенокардії). Цей підвищений ризик пов’язаний з відновленням чутливості β -адренорецепторів при тривалому лікуванні.

Протипоказання

Протипоказаннями до застосування ББ є астма, симптомна гіпотензія або брадикардія і тяжка декомпенсована СН. Протипоказання можуть бути відносними, коли користь лікування переважає ризик небажаних подій. Хронічне обструктивне захворювання легень без бронхоспастичної активності, а також периферичні судинні захворювання не розглядаються як абсолютні протипоказання, і для пацієнтів з високим ступенем ризику застосування ББ може мати відчутні переваги. У пацієнтів з СН і брадикардією внаслідок синдрому слабкості синусового вузла або атріовентрикулярної блокади другого або третього ступеня для забезпечення доброї переносності ББ можливо потрібне попереднє встановлення кардіостимулятора, хоча цей підхід формально не випробовувався у дослідженнях. Цукровий діабет або минуща кульгавість нижніх кінцівок не є абсолютними протипоказаннями для застосування ББ.

Взаємодії ліків

ББ можуть виявляти фармакокінетичні і фармакодинамічні взаємодії з іншими препаратами. Солі алюмінію, холестираміну і коlestипол можуть спричиняти зменшення абсорбції ББ. Алкоголь, фенітоїн, рифампіцин і фенобарбітал, а також куріння індукують ензими печінкової біотрансформації і зменшують концентрацію в плазмі крові та періоди півжиття ліпофільних ББ. Циметидин і гідралазин можуть підвищувати біодоступність пропранололу і метопрололу через зменшення печінкового кровотоку. Слід обережно застосовувати ББ у пацієнтів, які приймають верапаміл, дилтіазем або різні антиаритмічні засоби, здатні пригнічувати функції синусового вузла або атріовентрикулярне проведення імпульсів. Часто спостерігаються адитивні ефекти щодо рівня артеріального тиску при застосуванні ББ разом з іншими антигіпертензивними засобами. Індометацин та інші нестероїдні протизапальні препарати послаблюють антигіпертензивну дію ББ.

Дозування β -адреноблокаторів

Рекомендоване дозування ББ залежить від клінічних особливостей пацієнта та обраного препарату. У табл. 2 наведені середні добові дози ББ при пероральному застосуванні у пацієнтів із гіпертензією і стенокардією. У табл. 3 вказані середні рекомендовані дози для внутрішньовенного застосування.

Таблиця 3 Дозування β -адреноблокаторів при внутрішньовенному застосуванні

Препарат	Навантажувальна доза	Підтримуюча доза
Атенолол	5+5 мг	Перорально, 50–100 мг на добу
Есмолол	0,5 мг/кг протягом 1–5 хв	0,05–0,3 мг·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹
Лабеталол	20 мг за 2 хв	2–10 мг/хв
Метопролол	2,5–5 мг в/в болюсно за 2 хв; до трьох доз	Перорально, 25–100 мг за 12 год
Пропранолол	0,15 мг/кг	0,10–0,20 мг·кг ⁻¹ ·хв ⁻¹ перорально, 80–240 мг на добу

Клінічна ефективність і використання

Клінічні показання для застосування ББ чітко визначені при багатьох серцево-судинних станах. ББ можна безпечно призначати у ситуаціях, коли немає протипоказань і

використовуються відповідні режими дозування. Не слід раптово припиняти лікування, якщо це можливо, для уникнення ефекту відміни. У сумнівних випадках рекомендують звернутися за спеціалізованою допомогою.

Гострий інфаркт міокарда

У гострій фазі захворювання пероральні ББ показані всім пацієнтам, в яких немає протипоказань (клас I, рівень доказів A). Слід розглядати доцільність внутрішньовенного призначення ББ у пацієнтів з болем ішемічного походження, резистентним до опіатів, при виникненні нових епізодів ішемії, а також для корекції гіпертензії, тахікардії і аритмій (табл. 4).

Таблиця 4 Рекомендації щодо використання β -адреноблокаторів при гострому інфаркті міокарда

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
<i>Внутрішньовенне призначення</i>		
Зменшення ішемічного болю	I	B
Контроль гіпертензії, синусової тахікардії	I	B
Первинна профілактика РСС	I	B
Стойка шлуночкова тахікардія	I	C
Суправентрикулярні тахіаритмії	I	C
<i>Обмеження зони інфаркту</i>		
Всі пацієнти без протипоказань	IIa	A
	IIb	A
<i>Пероральне застосування</i>		
Всі пацієнти без протипоказань	I	A

Примітка. РСС – раптова серцева смерть.

ББ обмежують розмір інфаркту, дозволяють запобігти життєво небезпечним аритміям, зменшують біль і зменшують смертність, у тому числі зумовлену випадками РСС. Два великих дослідження дозволили отримати важливу інформацію щодо застосування ББ у перші години гострого інфаркту міокарда (ГІМ). У дослідженні ISIS-1 (1986) у перші 12 год захворювання пацієнти рандомізовано отримували атенолол внутрішньовенно з подальшим пероральним призначенням протягом 7 днів або звичайне лікування. Через 7 днів спостерігали достовірне зменшення смертності (відповідно 3,7 і 4,6 %, що еквівалентно порятунку 6 життів на 1000 лікованих пацієнтів). Користь переважно була пов'язана із запобіганням розриву серця, з'являлася наприкінці 1-го дня захворювання і зберігалася через 1 міс і 1 рік. У дослідженні MIAMI (1985) призначення метопрололу внутрішньовенно з подальшим переходом на пероральну форму препарату достовірно не зменшувало смертність через 15 днів порівняно з плацебо (відповідно 4,3 і 4,9 %). За даними метааналізу 28 ранніх (без реперфузійної терапії) досліджень ефективності внутрішньовенних ББ, спостерігали абсолютне зниження короткочасної смертності з 4,3 до 3,7 % (7 життів на 1000 пацієнтів).

Після широкого впровадження реперфузійної терапії ГІМ здійснили два рандомізованих дослідження ефективності внутрішньовенних ББ, але кількість подій була надто малою для встановлення чітких висновків. У дослідженні TIMI-II (1991) порівнювали призначення метопрололу після проведення тромболітизу у ранні строки після початку захворювання внутрішньовенно і перорально та перорально після 6-го дня захворювання. Реінфаркт і рецидиви ішемії спостерігали рідше при ранньому застосуванні ББ. Коли лікування починали протягом 2 год після появи симптомів, спостерігали зменшення загальної кількості випадків смерті та реінфаркту. Дані Національного реєстру інфаркту

міокарда у США (2000) свідчили про те, що негайне призначення ББ у пацієнтів з ГІМ, які отримували тканинний активатор плазміногену, дозволило зменшити частоту внутрішньочерепних кровотеч, хоча перевага була незначною (відповідно 0,7 і 1,0 %, або 3 пацієнти на 1000 лікованих). Незважаючи на це, ретроспективний аналіз дослідження GUSTO-I (1998) і систематичний огляд доступних даних не свідчать на користь рутинного, раннього, внутрішньовенного застосування ББ, принаймні якщо здійснюється тромболітична терапія або первинне перкутанне втручання. Нещодавно отримано дані про зменшення смертності при застосуванні ББ перед первинним перкутаним втручанням.

Вторинна профілактика після інфаркту міокарда

Пероральні ББ рекомендовані для тривалого застосування (протягом невизначеного строку) у всіх пацієнтів після ГІМ, в яких немає протипоказань (клас I, рівень доказів A) (табл. 5). ББ недостатньо застосовуються для цього показання.

Таблиця 5 Рекомендації щодо застосування β -адреноблокаторів у вторинній профілактиці після гострого інфаркту міокарда

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
Всі пацієнти без протипоказань, невизначено довго	I	A
Для покращання виживання	I	A
Для запобігання реінфаркту	I	A
Первинна профілактика РСС	I	A
Запобігання пізнім шлуночковим аритміям та їх лікування	IIa	B

У кількох великих довготривалих дослідженнях з участю понад 35 000 пацієнтів після ГІМ показано, що застосування ББ покращує виживання на 20–25 % завдяки зменшенню серцевої смертності, кількості випадків РСС і реінфаркту. Позитивні результати були отримані в дослідженнях, у яких пропранолол, метопролол, тимолол, ацебутолол і карведилол порівнювали з плацебо; натомість, не було доведено переваг ББ у дослідженнях із застосуванням алпренололу, атенололу, окспренололу і ксамотеролу. Метааналіз 82 рандомізованих досліджень (31 – з тривалим спостереженням) переконливо довів користь тривалого застосування ББ для зменшення захворюваності і смертності після ГІМ, навіть якщо були призначені аспірин, фібринолітики або інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ). Спостерігали щорічне зменшення на 1,2 випадку смерті на 100 пацієнтів, які отримували ББ після ГІМ; отже, для запобігання одному випадку смерті потрібно лікувати приблизно 84 пацієнтів протягом 1 року. Щорічне зменшення кількості повторних інфарктів становило 0,9 на 100 пацієнтів; для уникнення одного нефатального реінфаркту потрібно лікувати протягом року 107 пацієнтів. У ретроспективному аналізі, в який включили понад 200 000 пацієнтів з ГІМ, застосування ББ асоціювалося із зменшенням смертності, незалежно від віку, раси, наявності легеневого захворювання, цукрового діабету, рівня артеріального тиску, фракції викиду, частоти скорочень серця, функції нирок і лікування, здійснюваного в період госпіталізації, у тому числі реваскуляризації міокарда.

У дослідженні ВНАТ (1981) пацієнтів рандомізували через 5–21 день після початку ГІМ для прийому пропранололу або плацебо. Після спостереження протягом 2 років смертність зменшилася на 25 % (відповідно 7 і 9,5 %) (25 врятованих життів на 1000 лікованих пацієнтів). У Норвезькому дослідженні (1981) через 7–28 днів після початку ГІМ пацієнтам рандомізовано призначали тимолол або плацебо; смертність при спостереженні тривалістю 25 міс зменшилася з 9,8 до 7,2 % (26 життів на 1000 лікованих пацієнтів). Достовірно зменшилася також кількість випадків РСС і реінфаркту.

Сприятливий вплив тимололу на виживання зберігався принаймні протягом 6 років. У дослідженні А. Hjaltmarson та співавторів (1981) при застосуванні метопрололу спочатку внутрішньовенно, а потім перорально смертність через 90 днів зменшилася на 26 %. У дослідженні APSI (1990) на фоні застосування ацебутололу, починаючи з 2–22 дня після початку захворювання, смертність зменшилася на 48 %. У дослідженні CAPRICORN (2001) пацієнтам із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, які отримували ІАПФ, через 2–21 день після початку ГІМ призначали карведилол або плацебо. Загальна смертність була нижчою в групі карведилолу, ніж у групі плацебо (відповідно 12 і 15 %). Відчутне зменшення смертності на фоні застосування ББ у пацієнтів із СН і результати дослідження CAPRICORN свідчать на користь застосування цих препаратів у пацієнтів з порушеною функцією шлуночків або СН після ГІМ. Причому ББ ефективні у пацієнтів, лікування яких здійснюється відповідно до діючих стандартів, включаючи реперфузійну терапію та ІАПФ.

Застосування ББ ефективне у широкій популяції пацієнтів, які перенесли ГІМ, особливо у хворих з високим ступенем ризику (з ознаками поширеного ГІМ або передньої локалізації ГІМ). Продовжується дискусія щодо доцільності призначення ББ у пацієнтів з низьким ступенем ризику (молодого віку, після реваскуляризації без попереднього інфаркту, залишкової ішемії або шлуночкових аритмій і з нормальною функцією шлуночків), оскільки їх довготривалий прогноз сприятливий. Комбіноване застосування статинів і ББ може бути корисним у пацієнтів з хронічною стабільною ІХС, а також з атеросклерозом (каротидною бляшкою). Лікування ББ у пацієнтів з цукровим діабетом є більш ефективним, ніж у пацієнтів без діабету, з дуже низьким ризиком ускладнень. Застосування ББ є також корисним в інших підгрупах пацієнтів з високим ступенем ризику, у тому числі з пізніми шлуночковими аритміями і післяінфарктною ішемією, ГІМ з зубцем Q або без нього, а також пацієнтів літнього віку. Раніше вважали, що відносні протипоказання можуть обмежувати застосування ББ у пацієнтів деяких категорій. Проте отримано нові докази того, що користь лікування ББ з метою зменшення смертності та кількості повторних інфарктів є більшою, ніж ризик. Це стосується навіть пацієнтів з 1) інсулінозалежним цукровим діабетом; 2) хронічним обструктивним захворюванням легень; 3) тяжким захворюванням периферичних судин; 4) тривалістю інтервалу P-R до 0,24 с; 5) помірною лівошлуночковою недостатністю. Слід наголосити, що застосування ББ у таких пацієнтів вимагає ретельного контролю для уникнення небажаних ефектів.

Гострі коронарні синдроми без елевації сегмента ST

Пацієнти з гострими коронарними синдромами без елевації сегмента ST повинні отримувати ББ якомога раніше, з метою контролю ішемії та запобігання ГІМ/реінфаркту (клас I, рівень доказів B). Після закінчення гострої фази всі пацієнти повинні отримувати ББ протягом тривалого часу з метою вторинної профілактики (клас I, рівень доказів A) (табл. 6).

Таблиця 6 Рекомендації щодо застосування β -адrenoблокаторів при гострих коронарних синдромах без елевації сегмента ST

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
Раннє застосування, зменшення ішемії	I	B
Раннє застосування, запобігання ПМ	I	B
Тривала вторинна профілактика	I	B

Існують лише окремі рандомізовані дослідження із застосування ББ у пацієнтів з нестабільною стенокардією та ГІМ без зубця Q, а при використанні нового терміну (гострі

коронарні синдроми без елевації сегмента *ST*) проаналізувати можливий ефект ще важче. З огляду на це, рекомендації базуються на малих дослідженнях, проведених у пацієнтів з нестабільною стенокардією, даних, отриманих при ГІМ з елевацією сегмента *ST*, а також у стабільних пацієнтів з ішемією і раніше перенесеним ГІМ. За даними метааналізу досліджень, в яких порівнювали ББ і плацебо при нестабільній стенокардії, лікування ББ асоціювалося з відносним зменшенням ризику виникнення ГІМ на 13 %. Ретроспективний аналіз свідчить про те, що відносний ризик смерті був нижчим у пацієнтів з ГІМ без зубця *Q*, які отримували ББ. Немає доказів того, що будь-який окремий препарат з групи ББ є більш ефективним при нестабільній стенокардії; при пероральному застосуванні ББ потрібно прагнути до досягнення цільової частоти скорочень серця 50–60 за 1 хв. Слід віддавати перевагу внутрішньовенному шляху в пацієнтів з високим ступенем ризику (клас II, рівень доказів B). ББ можуть підвищувати тонус в'язцевих судин і протипоказані при вазоспастичній стенокардії без обструктивних уражень.

Хронічна стабільна ішемічна хвороба серця

Всі пацієнти з хронічною стабільною ІХС повинні отримувати тривале лікування ББ з метою контролю ішемії міокарда, запобігання інфаркту та покращання прогнозу виживання (табл. 7). ББ повинні розглядатися як засоби першого вибору в пацієнтів із хронічною стенокардією або ішемією, гіпертензією, перенесеним раніше ГІМ або зниженою функцією лівого шлуночка. ББ недостатньо застосовуються для цього показання.

Таблиця 7 Рекомендації щодо застосування β-адреноблокаторів при хронічній стабільній ішемічній хворобі серця

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
<i>Перенесений раніше інфаркт міокарда</i>		
Покращання виживання	I	A
Запобігання реінфаркту	I	A
Запобігання контролю ішемії	I	A
<i>Без перенесеного раніше інфаркту міокарда</i>		
Покращання виживання	I	C
Запобігання реінфаркту	I	B
Запобігання контролю ішемії	I	A

ББ високоефективні для контролю стенокардії, індукованої навантаженням, поліпшення толерантності до навантаження, зменшення та пригнічення симптомних і безсимптомних епізодів ішемії. Не показано істотних клінічних відмінностей між різними ББ. Також не було виявлено клінічно значущих відмінностей, з огляду на контроль ішемії при порівнянні ББ і антагоністів кальцію. Комбінована терапія нітратами і ББ виявляється більш ефективною, ніж монотерапія цими препаратами. ББ можна також поєднувати з дигідропіридинами, тоді як комбінація з верапамілом і дилтіаземом підвищує ризик виникнення брадикардії або атріовентрикулярної блокади.

Якщо це можливо, ББ (та інші антиішемічні засоби) потрібно відмінити на період, який дорівнює чотирьом періодам півжиття (звичайно – близько 48 год), коли планується стрес-тест для діагностики і стратифікації ризику в пацієнтів з підозрою на ІХС. ББ слід відмінити поступово для уникнення синдрому відміни.

Вплив на прогноз у пацієнтів із стабільною стенокардією спеціально не вивчали у великих дослідженнях, і більшість інформації отримали ще в дотромболітичну еру, коли можливості реваскуляризації міокарда були більш обмеженими. Втім, стенокардія в анамнезі була наявна приблизно у 1/3 пацієнтів, яких включали у дослідження

ефективності ББ після ГІМ. За результатами метааналізу, у цій підгрупі ББ забезпечують високодостовірне зменшення смертності. Логічно припустити, що ББ дозволяють запобігати смерті, особливо раптовій серцевій смерті, а також інфаркту міокарда, навіть коли раніше його не було.

Ефекти ББ у пацієнтів із стабільною стенокардією без попереднього ГІМ або гіпертензією досліджували у деяких рандомізованих контрольованих дослідженнях. У дослідженні TIBET (1996) не спостерігали відмінностей між атенололом і ніфедипіном, а в дослідженні APSIS (1995) клінічні виходи були подібними при застосуванні метопрололу і верапамілу. У дослідженні ASIST (1994) у пацієнтів з помірно вираженою стенокардією атенолол зменшував кількість ішемічних епізодів через 6 тиж порівняно з плацебо, а через рік спостерігали зниження частоти кінцевих серцево-судинних точок. У дослідженні TIBBS (1995) бісопролол був більш ефективним, ніж ніфедипін, у зменшенні кількості та тривалості ішемічних епізодів у пацієнтів із стабільною стенокардією. У дослідженні IMAGE (1996) метопролол виявився більш ефективним, ніж ніфедипін, у контролі ішемії, індукованої навантаженням.

Серцева недостатність

Усі пацієнти із стабільною, м'якою, помірною і тяжкою хронічною СН ішемічної або неішемічної етіології із зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, II–IV функціонального класу NYHA, повинні отримувати ББ, якщо немає протипоказань (клас I, рівень доказів A). У пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка, із симптомною СН після ГІМ або без неї, тривале застосування ББ рекомендується як доповнення до ІАПФ для зменшення смертності (клас I, рівень доказів A). ББ рекомендовані також пацієнтам з хронічною СН і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (клас IIa, рівень доказів C) (табл. 8). ББ недостатньо застосовуються у пацієнтів із СН.

Докази клінічної користі застосування ББ у пацієнтів з хронічною СН і систолічною дисфункцією лівого шлуночка отримані у ряді невеликих досліджень і в кількох великих проспективних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю понад 15 000 пацієнтів. У плацебо-контрольованих дослідженнях застосування карведилолу, бісопрололу і метопрололу асоціювалося з довготривалим зменшенням загальної смертності, серцево-судинної смертності, кількості випадків раптової серцевої смерті і смерті внаслідок прогресування СН у пацієнтів з II–IV функціональним класом. У цих дослідженнях застосування ББ дозволило також зменшити кількість госпіталізацій (всіх, серцево-судинних і внаслідок СН), забезпечило покращання функціонального класу і рідше призводило до погіршення проявів СН, ніж при застосуванні плацебо. Сприятливий ефект спостерігався у підгрупах пацієнтів різного віку, статі, функціонального класу, з різною фракцією викиду, з СН ішемічної і неішемічної етіології, з цукровим діабетом і без нього. Можливим винятком є чорношкірі пацієнти, оскільки у дослідженні BEST у цій етнічній групі користь застосування ББ при СН була недостатньою. У менших за обсягом дослідженнях ББ покращували функцію шлуночків. Можуть також покращуватися переносність навантаження, симптоми і якість життя, але ці ефекти, як правило, є маргінальними і спостерігалися не у всіх дослідженнях, в яких порівнювали ББ і плацебо.

Таблиця 8 Рекомендації щодо застосування β -адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
Всі гемодинамічно стабільні пацієнти із симптомною СН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, II–IV функціонального класу (для збільшення виживання)	I	A
Безсимптомна систолічна дисфункція лівого шлуночка після ПМ	I	A
Безсимптомна систолічна дисфункція лівого шлуночка без попереднього ПМ	I	B
Хронічна СН із збереженою систолічною функцією (для зменшення частоти ритму серця)	IIa	C
Гостра, компенсована СН після ПМ	IIa	B
Стабільні пацієнти після гострої декомпенсації хронічної СН	I	A

У дослідженні CIBIS II (1999) “симптомні” пацієнти з II або III функціональним класом за NYHA з фракцією викиду 35 % або менше, які отримували стандартне лікування діуретиками та ІАПФ, рандомізовано отримували бісопролол або плацебо у середньому протягом 1,3 року. Дослідження передчасно припинили з огляду на достовірне зменшення смертності при застосуванні бісопрололу (відповідно 11,8 і 17,3 %) (55 врятованих життів на 1000 пацієнтів; для порятунку 1 життя необхідно лікувати 18 пацієнтів протягом 1,3 року). У групі бісопрололу було достовірно менше випадків РСС (відповідно 3,6 і 6,3 %). Ефекти лікування не залежали від тяжкості або причини СН.

У дослідженні MERIT-HF (1999) пацієнти з хронічною СН II–IV функціонального класу з фракцією викиду 40 % або менше рандомізовано отримували метопролол CR/XL або плацебо. За рекомендацією незалежного комітету з безпеки це дослідження також передчасно припинили в середньому через 1 рік спостереження. Смертність від усіх причин була меншою в групі метопрололу, ніж плацебо (відповідно 7,2 і 11,0 % на “пацієнто-рік” спостереження) (38 врятованих життів на 1000 пацієнтів, лікування 28 пацієнтів протягом року для порятунку 1 життя). Кількість випадків РСС зменшилася на 41 %, смерті від прогресування СН – на 49 %.

У дослідженні COPERNICUS (2001) пацієнтів з симптомами СН у спокої або при мінімальному навантаженні, клінічно еуволемічних і з фракцією викиду менше 25 % рандомізували в групі плацебо або карведилолу. Лікування тривало в середньому 10,4 міс. Дослідження припинили передчасно, з огляду на достовірне зниження смертності. Ризик смерті через 1 рік у групі плацебо становив 18,5 %, у групі карведилолу – 11,4 % (71 врятоване життя на 1000 пацієнтів; лікування 18 пацієнтів протягом 10,4 міс для порятунку 1 життя). Як і у попередніх дослідженнях, спостерігали зменшення кількості госпіталізацій і випадків РСС. Подібні результати були отримані в ретроспективному аналізі даних досліджень CIBIS II і MERIT-HF з включенням пацієнтів з фракцією викиду менше 25 % і СН III–IV функціонального класу за NYHA.

У дослідженні CAPRICORN (2001) пацієнтів з фракцією викиду лівого шлуночка менше 40 % у ранні строки після ГІМ рандомізували для лікування карведилолом або плацебо. В середньому через 1,3 року спостереження смертність від усіх причин була нижчою в групі ББ (відповідно 12 і 15 %), хоча частота повторних госпіталізацій не відрізнялася.

У дослідженні BEST (2001) пацієнти з хронічною СН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка отримували буциндолол або плацебо. Дослідження припинили передчасно через відсутність відмінності у показниках загальної смертності через 2 роки

спостереження (відповідно 30 і 33 %, $P=0,16$). Незважаючи на це, ризик вторинної кінцевої точки – смертності від серцево-судинних причин – був нижчим у групі буциндололу (співвідношення ризику 0,86; 0,74–0,99), так само як ризик нових госпіталізацій внаслідок посилення СН. При аналізі підгруп спостерігали сприятливий вплив на виживання у нечорношкірих пацієнтів.

Загалом, потрібно лікувати протягом року 28 пацієнтів із СН II–III функціонального класу за NYHA для запобігання 1 випадку смерті і 16 – для запобігання 1 випадку смерті або госпіталізації, у пацієнтів з СН III–IV функціонального класу за NYHA ці показники становлять відповідно 18 і 13.

Хоча для кількох ББ показана здатність зменшувати смертність і кількість госпіталізацій хворих з СН, класовий ефект не встановлений. Не спостерігали сприятливого впливу на виживання в дослідженні BEST (2001), хоча буциндолол зменшував серцево-судинну смертність і кількість випадків інфаркту міокарда. Пряме порівняння двох різних ББ (метопрололу і карведилолу) було здійснене в дослідженні COMET (2003). Пацієнтів з хронічною СН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка лікували карведилолом (до 25 мг 2 рази на день) або метопрололом (до 50 мг 2 рази на день). У середньому через 58 міс спостереження смертність від усіх причин була нижчою в групі карведилолу (відповідно 34 і 40 %) (співвідношення ризику 0,83; довірчий інтервал 0,74–0,93), причому ця відмінність спостерігалася у всіх заздалегідь визначених підгрупах. Не спостерігали відмінностей у кількості повторних госпіталізацій. Результати цього дослідження дозволяють припустити, що карведилол більш ефективний, ніж метопролол, у здатності збільшувати тривалість життя у пацієнтів із СН. Проте в цьому дослідженні форма метопрололу відрізнялася від використаної в дослідженні MERIT-HF (сукцинат із сповільненим вивільненням діючої речовини), і цільова доза була нижчою (50 мг за 12 год, а не 100 мг за 12 год, що еквівалентно 130 мг тартрату). У будь-якому випадку дослідження COMET ілюструє, що вибір ББ і використана доза можуть серйозно вплинути на виходи у хворих із СН. Отже, лише бісопролол, метопролол у формі та дозі, використаних у дослідженні MERIT-HF, і карведилол рекомендовані для лікування пацієнтів із СН.

Необхідні подальші дослідження для встановлення ефекту ББ у певних демографічних групах, таких як пацієнти літнього віку (старше 75 років), певних етнічних підгрупах і у пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП).

Оскільки дія ББ може бути двофазною, і довготривалому покращанню може передувати початкове погіршення стану, лікування ББ слід починати під ретельним контролем. Початкова доза повинна бути малою і повільно збільшуватися до цільової дози, використаної у великих клінічних дослідженнях. Титування дози повинно залежати від індивідуальної відповіді на лікування. ББ можуть надмірно знижувати рівень артеріального тиску і частоти скорочень серця, тимчасово викликати пригнічення міокарда та посилювати прояви СН. Крім того, ББ можуть ініціювати або посилювати астму та викликати периферичну вазоконстрикцію. У табл. 9 подані рекомендації щодо застосування ББ у клінічній практиці та перераховані протипоказання.

Таблиця 9 Практичні рекомендації щодо застосування β -адреноблокаторів у хворих із серцевою недостатністю

<p>Хто повинен отримувати терапію ББ</p> <ul style="list-style-type: none"> — Всі пацієнти з хронічною, стабільною СН — Без протипоказань (симптомна гіпотензія або брадикардія, астма) <p>Що обіцяти</p> <p>Лікування є переважно профілактичним, спрямоване на запобігання смерті і новій госпіталізації з приводу серцево-судинних причин. У деяких пацієнтів може спостерігатися покращання симптомів.</p> <p>Коли починати</p> <ul style="list-style-type: none"> — Немає фізикальних ознак затримки рідини — Почати лікування ІАПФ, якщо не протипоказані — У стабільних пацієнтів, в умовах стаціонару або поліклініки — Пацієнти з СН ІV функціонального класу за NYHA повинні отримувати спеціалізовану допомогу — Переглянути здійснюване лікування. Уникати верапамілу, дилтіазему, антиаритміків, нестероїдних протизапальних засобів <p>β-адреноблокатори</p> <ul style="list-style-type: none"> — Бісопролол, карведилол або метопролол <p>Дозування</p> <ul style="list-style-type: none"> — Починати з малої дози — Повільно збільшувати дозу. Подвоювати дозу з інтервалами не менше 2 тиж — Прагнути до цільової дози (дивись вище) або найвищої переносної дози — Початкова доза для бісопрололу, карведилолу і метопрололу CR/XL становить відповідно 1,25 мг один раз на день, 3,125 мг 2 рази на день і 12,5–25 мг один раз на день; цільова доза становить відповідно 10 мг один раз на день, 25–50 мг 2 рази на день і 200 мг один раз на день. <p>Контроль</p> <ul style="list-style-type: none"> — Контролювати симптоми СН, затримку рідини, гіпотензію і брадикардію — Радити пацієнтам щодня зважуватися і збільшувати дозу діуретика при збільшенні ваги <p>Вирішення проблем</p> <ul style="list-style-type: none"> — Зменшити дозу / припинити застосування ББ, лише коли інші дії неефективні для контролю симптомів / вторинних ефектів — Розглядати завжди можливість відновлення і/або збільшення дози ББ при досягненні стабільності стану — У сумнівних випадках звернутися за спеціалізованою допомогою <p><i>Симптомна гіпотензія (запаморочення і/або сплутаність свідомості)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Переглянути потребу в застосуванні нітратів, антагоністів кальцію та інших вазодилаторів — За відсутності ознак/симптомів застою розглянути необхідність зменшення дози діуретиків <p><i>Госпіталізація/симптоми СН (задишки, втомки, набряк, збільшення ваги тіла)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Подвоїти дозу діуретиків і/або ІАПФ — Тимчасово зменшити дозу ББ — Оглянути пацієнта через 1–2 тиж; за необхідності звернутися за спеціалізованою допомогою — При серйозному погіршенні стану зменшити удвічі дозу ББ — Припинити застосування ББ (рідко) <p><i>Брадикардія</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — ЕКГ для виключення серцевої блокади — Розглянути необхідність встановлення кардіостимулятора при важкій брадикардії або синдромі слабкості синусового вузла у ранні строки після початку прийому ББ — Переглянути потребу в застосуванні, зменшити дозу або припинити прийом препаратів, які зменшують частоту ритму серця, таких як дигоксин, аміодарон, дилтіазем — Зменшити дозу ББ. Рідко необхідно припинити прийом ББ <p><i>Тяжка декомпенсована СН, набряк легень, шок</i></p> <ul style="list-style-type: none"> — Госпіталізувати пацієнта — Припинити застосування ББ, якщо необхідна ізотропна підтримка або спостерігається симптомна гіпотензія/брадикардія — Якщо потрібна ізотропна підтримка, можна обрати левосимендан
--

Серцева недостатність і збережена систолічна функція

На цей час бракує даних щодо можливої користі застосування ББ у пацієнтів із СН і збереженою систолічною функцією лівого шлуночка. Рекомендоване застосування ББ у цих пацієнтів є емпіричним і переважно обґрунтовується здатністю цих препаратів зменшувати частоту ритму серця та ішемію міокарда.

Гостра серцева недостатність

Немає рандомізованих клінічних досліджень застосування ББ при гострій СН для корекції гострої ситуації. У Гетеборзькому дослідженні лікування метопрололом внутрішньовенно або плацебо починали у ранні строки після ГІМ, після чого призначали препарат перорально протягом 3 міс. Пацієнтів із симптомами нової СН було менше у групі метопрололу, а у пацієнтів з ознаками застою в легенях з базальними вологими хрипами,

частина з яких приймали внутрішньовенно фуросемід, терапія метопрололом дозволила зменшити смертність і захворюваність. У дослідженні COPERNICUS (2001) терапія ББ, яку починали у ранні строки після декомпенсації СН, асоціювалася з довготривалим зменшенням смертності. У дослідженні CAPRICORN (2001) терапія ББ була ефективною у пацієнтів із СН або дисфункцією лівого шлуночка, рандомізованих у ранні строки після ГІМ. У пацієнтів з гострою вираженою СН і вологими хрипами у різних (не лише базальних) відділах легень ББ слід застосовувати обережно. У цих пацієнтів, якщо зберігаються ішемія або тахікардія, слід розглянути можливість призначення метопрололу внутрішньовенно (клас ІІв, рівень доказів С). Натомість, у пацієнтів з ГІМ, стабілізованих після гострої СН, ББ слід призначати у ранні строки (клас Іа, рівень доказів В). У пацієнтів з хронічною СН лікування ББ потрібно починати, коли стан пацієнта стабілізувався після гострого епізоду (як правило, через 4 дні) (клас І, рівень доказів А). Початкові пероральні дози бісопрололу, карведилолу або метопрололу повинні бути малими і збільшуватися повільно до досягнення цільової дози, використаної у великих клінічних дослідженнях. Швидкість титрування повинна визначатися клінічною відповіддю. Якщо на фоні лікування ББ спостерігається посилення СН, застосування ББ слід продовжувати, за умови, що немає потреби у призначенні ізотропних засобів. Утім, коли припускається надмірне дозування (брадикардія і гіпотензія), дозу ББ потрібно зменшити.

Аритмії

Синусова тахікардія

Синусова тахікардія не є первинним розладом, і лікування повинно бути спрямоване на її етіологічний фактор. В окремих пацієнтів ББ можуть бути використані для зменшення частоти ритму серця (клас І, рівень доказів С) (наприклад, якщо тахікардія спричиняє симптоми). Ці препарати особливо показані у ситуаціях тривоги, після інфаркту міокарда, у пацієнтів із СН, гіпертиреозом і гіпердинамічним β -адренергічним станом. У пацієнтів з феохромоцитомою ББ також ефективні для контролю синусової тахікардії, але при монотерапії цими препаратами може виникнути гіпертензивний криз. Це зумовлено вазоконстрикцією, медіатором якої є незаблоковані α -адренорецептори.

Суправентрикулярна тахікардія

ББ ефективні для пригнічення передчасних передсердних скорочень і контролю частоти ритму серця та відновлення ритму при *фокусній передсердній тахікардії*, а також запобіганні її рецидивам, у багатьох ситуаціях – внаслідок підвищеного симпатичного тону, наприклад, після хірургічних втручань (клас І, рівень доказів С) (табл. 10). Навпаки, *мультифокусна передсердна тахікардія* часто асоціюється з тяжким обструктивним захворюванням легень, коли ББ неефективні і протипоказані. *Атриовентрикулярна вузлова реципрокна тахікардія*, найпоширеніша форма пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії, також добре піддається лікуванню при внутрішньовенному застосуванні пропранололу, метопрололу, атенололу, соталолу або тимололу, при цьому зменшується частота ритму серця, відновлюється синусовий ритм та підвищується ефективність вагусних проб (клас І, рівень доказів С). ББ також корисні для запобігання повторним епізодам. Пероральне призначення ББ дуже ефективно для запобігання пароксизмальним тахікардіям, пов'язаним з емоціями або навантаженням. Пероральні форми пропранололу, атенололу, надололу і соталолу були ефективними для тривалого профілактичного лікування пацієнтів з пароксизмальними суправентрикулярними тахікардіями (клас І, рівень доказів С). ББ також рекомендують

для лікування інших форм суправентрикулярних тахікардій, таких як *фокусна вузлова тахікардія* і *непароксизмальна вузлова тахікардія* (див. табл. 10).

Таблиця 10 Рекомендації щодо застосування β-адреноблокаторів при аритміях

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
<i>Суправентрикулярні аритмії</i>		
Синусова тахікардія	I	C
Фокусна передсердна тахікардія	IIa	C
Фокусна передсердна тахікардія, для запобігання рецидивам	I	B
Атріовентрикулярна вузлова реципрокна тахікардія	I	C
Фокусна вузлова тахікардія	IIa	C
Непароксизмальна вузлова тахікардія	IIa	C
Синдром Вольфа–Паркінсона–Уайта з симптомними аритміями	IIa	C
<i>Тріпотіння передсердь</i>		
Контроль частоти ритму серця, при поганій переносності	IIa	C
Контроль частоти ритму серця, при добрій переносності	I	C
<i>Фібриляція передсердь</i>		
Профілактика (після ПМ, при СН, після хірургічних втручань, після відновлення синусового ритму)	I	A
Тривалий контроль частоти скорочень серця	I	B
Гострий контроль частоти скорочень серця	I	A
Відновлення синусового ритму	IIa	B
Комбінація з дигоксином, для контролю частоти скорочень серця	IIa	A
Гострий контроль частоти скорочень серця при СН	IIb	C
<i>Шлуночкові аритмії</i>		
Контроль аритмій у ранні строки після ПМ (в/в форми)	I	A
Контроль аритмій у пізні строки після ПМ	I	A
Запобігання РСС при СН і після ПМ	I	A

Тахікардії при синдромі Вольфа–Паркінсона–Уайта

ББ можуть бути ефективними у деяких пацієнтів з суправентрикулярними аритміями на фоні синдрому Вольфа–Паркінсона–Уайта, якщо додатковий шлях проведення імпульсів не здатний до швидкого антероградного проведення за даними електрофізіологічного дослідження. Проте, ББ можуть викликати дуже серйозні небажані події. ББ, так само як дигіталіс і антагоністи кальцію, не блокують додатковий шлях і можуть навіть поліпшувати проведення, що зумовлює дуже часту відповідь шлуночків з тяжкою гіпотензією або зупинкою серця. З цих причин ББ протипоказані при аритміях, асоційованих із синдромом Вольфа–Паркінсона–Уайта. ББ також протипоказані у пацієнтів із синдромом слабості синусового вузла або синдромом брадикардії/тахікардії, оскільки може виникнути зупинка синусового вузла з синкопе.

Тріпотіння передсердь

ББ неефективні для відновлення синусового ритму при тріпотінні передсердь, але можуть бути ефективні для контролю частоти шлуночкових скорочень, і з цією метою вони показані у стабільних пацієнтів (клас I, рівень доказів C).

Фібриляція передсердь

ББ можуть бути ефективними для запобігання епізодам ФП, контролю частоти скорочень серця, відновлення синусового ритму та його підтримання (див. табл. 10).

Профілактика. Частота виникнення ФП менша у пацієнтів, які отримують ББ. Цю особливість спостерігали у рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з СН, під час вторинної профілактики ГІМ, при гіпертензії та після елективної несерцевої хірургії.

Контроль частоти скорочень серця. Пропранолол, атенолол, метопролол або есмолол можуть бути призначені внутрішньовенно для контролю частоти шлуночкових скорочень у хворих з ФП, особливо у випадках високого адренергічного тону (наприклад після хірургічних втручань), але внутрішньовенне призначення при СН не рекомендують. ББ виявилися також ефективними у пацієнтів з ФП, яка ускладнює тиреотоксикоз, ГІМ, хронічну стабільну ІХС та під час вагітності. Для зменшення частоти скорочень серця у гострих ситуаціях рекомендують внутрішньовенно призначати есмолол.

При тривалому застосуванні ББ є безпечними засобами контролю частоти скорочень серця у пацієнтів з ФП, які протидіють наслідкам підвищення симпатичного тону. У 7 з 12 порівняльних досліджень плацебо і ББ останні були ефективними для контролю частоти скорочень серця у спокої. Цей ефект був препаратоспецифічним і найбільшим для соталолу, надололу і атенололу. Атенлол забезпечував кращий контроль викликаної навантаженням тахікардії, ніж монотерапія дигоксином. Для досягнення адекватного контролю частоти скорочень серця часто необхідно застосовувати комбінацію кількох препаратів, але слід бути обережним для уникнення надмірного сповільнення ритму. Загалом, комбінація дигоксину і ББ є більш ефективною, ніж ці засоби як монотерапія і комбінація дигоксину і антагоністів кальцію.

Відновлення синусового ритму. У поодиноких дослідженнях оцінювали ефективність ББ для відновлення синусового ритму при ФП або для збереження синусового ритму. Рандомізоване відкрите перехресне дослідження показало, що атенолол був подібним за ефективністю до соталолу і більш ефективним, ніж плацебо, для припинення епізодів ФП, зменшення їх тривалості та асоційованих симптомів. При ФП після несерцевого хірургічного втручання есмолол внутрішньовенно забезпечував більш швидке відновлення синусового ритму, ніж дилтіазем внутрішньовенно, але для відновлення синусового ритму при ФП перевагу віддають іншим антиаритмічним засобам. ББ можуть також зменшити кількість підгострих рецидивів після відновлення синусового ритму, причому бісопролол є подібним за ефективністю до соталолу для збереження синусового ритму після ФП.

Шлуночкові аритмії

ББ ефективні для контролю шлуночкових аритмій, пов'язаних із симпатичною активацією, у тому числі аритмій, спричинених стресом, ГІМ, аритмій після хірургічних втручань і при СН. Вони є ефективними засобами профілактики РСС (клас I, рівень доказів A) (див. табл. 10). Більшість ББ виявилися ефективними для зменшення кількості передчасних шлуночкових скорочень. При стійкій шлуночкової тахікардії ББ, у тому числі пропранолол, соталол, метопролол і пероральний атенолол, були ефективними для усунення тахікардії, але досвід обмежений і бракує контрольованих досліджень. Є лише окремі повідомлення щодо ефективності ББ у лікуванні фібриляції шлуночків (ФШ). Навпаки, ББ виявилися дуже ефективними для запобігання аритміям, що призводять до

РСС за різних обставин, включаючи гостру і хронічну ішемію міокарда, СН і кардіоміопатії.

Профілактика раптової серцевої смерті

Існують чіткі докази того, що користь застосування ББ частково є наслідком зменшення імовірності РСС. З огляду на це, ББ безперечно показані для первинної і вторинної профілактики РСС за різних клінічних обставин (табл. 11). Слід наголосити, що для вторинної профілактики РСС і, зокрема, за наявності тяжкої дисфункції лівого шлуночка, використання ББ не виключає необхідності виявлення та адекватної корекції ішемії та застосування імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів.

Таблиця 11 Рекомендації щодо застосування β -адреноблокаторів для профілактики раптової серцевої смерті

Клінічна ситуація/показання	Показання	Клас	Рівень
ПМ	Первинна профілактика	I	A
Після ПМ	Первинна профілактика, за наявності СН або дисфункції лівого шлуночка	I	A
Після ПМ	Первинна профілактика, під час і після перенесеного інфаркту міокарда	I	A
Після ПМ	Шлуночкова тахікардія/ФШ з успішною реанімацією, спонтанна стійка шлуночкова тахікардія	IIa	C
СН	Первинна або вторинна профілактика	I	A
Дилатаційна кардіоміопатія	Первинна або вторинна профілактика	I	B
Міокардіальні містки	Первинна профілактика	IIa	C
Синдром подовженого інтервалу Q-T	Первинна профілактика – за наявності симптомів	I	B
Синдром подовженого інтервалу Q-T	Вторинна профілактика – ББ + кардіовертер-дефібрилятор	I	C
Синдром подовженого інтервалу Q-T	Первинна профілактика – за відсутності симптомів	IIa	C
Катехоламінергічна шлуночкова тахікардія	Первинна або вторинна профілактика	IIa	C
Правошлуночкова кардіоміопатія	Первинна профілактика	IIb	C
Пацієнти з імплантованими дефібрираторами	Вторинна профілактика	IIa	C

Гострий інфаркт міокарда

Використання ББ при ГІМ вже обговорювалося. Для запобігання фібриляції шлуночків ББ внутрішньовенно показані пацієнтам із шлуночковими аритміями (клас I, рівень доказів A) (див. табл. 11). РСС унаслідок ФШ дуже часто зустрічається після гострої оклюзії вінцевих артерій. ББ підвищують поріг виникнення ФШ під час гострої ішемії. Зниження імовірності ФШ спостерігали в деяких плацебо-контрольованих дослідженнях із застосуванням метопрололу, атенололу і пропранололу в дуже ранні строки після початку

симптомів. У рандомізованому дослідженні з участю 735 пацієнтів, які надходили протягом 4 год після початку болю в грудній клітці, здійснювалося внутрішньовенне і пероральне лікування пропранололом. ФШ спостерігали у двох пацієнтів групи ББ і у 14 пацієнтів контрольної групи ($P < 0,06$). Внутрішньовенне застосування метопрололу також дозволяло достовірно зменшити кількість епізодів ФШ у пацієнтів з ГІМ. Проте, у великих дослідженнях ISIS-2 (1986) і MIAMI (1985) не спостерігали достовірного зменшення поширеності ФШ. Крім того, у тромболітичну еру бракує контрольованих досліджень, які оцінювали б користь раннього застосування ББ для зменшення частоти розвитку ФШ. Водночас користь раннього внутрішньовенного призначення ББ для запобігання ФШ після реперфузійної терапії піддають сумніву.

Після ГІМ ефективність ББ пов'язують із зменшенням смертності від усіх причин та імовірності виникнення РСС. Застосування ББ з метою первинної профілактики РСС рекомендують усім пацієнтам, які перенесли ГІМ (клас I, рівень доказів A) (див. табл. 11). Нещодавній аналіз 31 дослідження ефективності ББ засвідчив, що в 13 дослідженнях імовірність виникнення РСС зменшилася загалом з 51 до 43 % при лікуванні ББ порівняно з пацієнтами, які не отримували ББ. У дослідженні CAPRICORN у пацієнтів з післяінфарктною дисфункцією лівого шлуночка спостерігали тенденцію до зменшення імовірності виникнення РСС при застосуванні карведилолу.

Серцева недостатність

У пацієнтів із СН в анамнезі або зниженою функцією лівого шлуночка користь застосування ББ для зменшення смертності та імовірності РСС найбільша. Ці препарати показані всім пацієнтам для профілактики РСС (клас I, рівень доказів A) (див. табл. 11). Покращання виходів при застосуванні ББ значною мірою пов'язане з істотним зменшенням імовірності РСС (з 40 до 55 %). Нещодавне впровадження нових терапевтичних засобів, таких як тромболітики, ІАПФ, блокатори рецепторів альдостерону, а також супутньої реваскуляризації і аспіріну, очевидно, не обмежує незалежну користь ББ для покращання виходів, про що свідчить ступінь зниження ризику з 30 до 50 %.

Дилатаційна кардіоміопатія

Немає спеціальних досліджень, в яких було б показано користь застосування ББ для профілактики РСС у пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією. Зменшення смертності було подібним у пацієнтів із СН ішемічної і неішемічної етіології; з огляду на це, ББ рекомендовані для профілактики РСС у цій популяції (клас I, рівень доказів B).

Гіпертрофічна кардіоміопатія

РСС унаслідок шлуночкових аритмій часто зустрічається у пацієнтів з гіпертрофічною кардіоміопатією, особливо під час навантаження і за наявності обструкції вихідного тракту лівого шлуночка. Хоча ББ здатні коригувати симптоми, наявні дані не свідчать на користь рутинного застосування ББ для профілактики РСС у цих пацієнтів.

Пролапс мітрального клапана

Як правило, пролапс мітрального клапана є доброякісним станом; припущення про його зв'язок з РСС не мали переконливих доказів. Не виконували проспективних досліджень із застосуванням ББ або антиаритмічних засобів при цьому стані. Відповідно, немає даних для визначення профілактичних втручань, які могли б зменшити ризик РСС. Незважаючи на це, ББ загалом розглядаються як засоби першого вибору в симптомних пацієнтів.

Водночас рутинне або селективне застосування ББ для профілактики РСС у пацієнтів із пролапсом мітрального клапана не рекомендують.

Міокардіальні містки

Хоча міокардіальні містки розглядають як доброякісний стан, у цих пацієнтів можуть виникати ішемія, а в деяких випадках – шлуночкові аритмії і РСС. Симптоми, як правило, зменшуються на фоні терапії ББ. Ця інформація базується на обмеженій кількості невеликих спостережень (клас Іа, рівень доказів С).

Синдром подовженого інтервалу Q-T

Подовження інтервалу Q-T, не пов'язане з ішемією або застосуванням препаратів, асоціюється з небезпечними для життя аритміями, інколи пов'язаними з навантаженням або стресом. ББ, як правило, розглядаються як показані, однак бракує проспективних плацебо-контрольованих досліджень. У найбільшому ретроспективному аналізі, який включав 233 пацієнтів з синдромом подовженого інтервалу Q-T, в яких виникали епізоди синкопе або зупинки серця, смертність через 15 років після першого епізоду синкопе становила 9 % у пацієнтів, які отримували антиадренергічну терапію (ББ і/або енервацію лівого симпатичного ганглію), близько 60 % у групі хворих, що не отримували такого лікування або отримували інші терапевтичні засоби. Ці дані свідчать на користь застосування ББ. Водночас ББ не забезпечують повного захисту, особливо у пацієнтів, які перенесли зупинку серця, і ризик виникнення РСС залишається надто високим. У “симптомних” пацієнтів використання ББ розглядається як рекомендація класу І з рівнем доказів В, у безсимптомних пацієнтів – як рекомендація класу Іа з рівнем доказів С (табл. 11).

Катехоламінергічна поліморфна шлуночкова тахікардія

Цей клінічний синдром характеризується адренергічно індукованою поліморфною шлуночковою тахікардією за відсутності структурних серцевих порушень. Сімейний анамнез синкопе і РСС спостерігається приблизно в одній третині випадків. Аритмії відтворюються під час навантажувального тестування або інфузії ізопротеренолу. На цей час ББ – єдиний можливо ефективний терапевтичний засіб. Ретроспективний аналіз поодиноких опублікованих випадків свідчить, що РСС виникала у 10,5 % і 48 % пацієнтів відповідно при терапії ББ і без неї. Хоча за браком контрольованих досліджень цей результат не є переконливим, ББ рекомендовані для первинної і вторинної профілактики РСС (клас Іа, рівень доказів С).

Раптова серцева смерть у нормальному серці

Ідіопатична ФШ спостерігається у 8 % випадків РСС. Згідно з даними Європейського реєстру UCARE (1999) профілактичне застосування антиаритмічних засобів і ББ не було ефективним.

Синдром Бругада – аритмогенний розлад, асоційований з високим ризиком виникнення РСС унаслідок поліморфної шлуночкової тахікардії, яка з'являється у спокої або під час навантаження в осіб із структурно нормальним серцем. Частота виникнення зупинки серця протягом 3 років спостереження може становити до 30 %. Захворювання характеризується транзиторним виникненням блокади правої ніжки пучка Гіса та елевації сегмента ST у відведеннях V1–V3. Ефективність застосування ББ при цьому стані не досліджували. Відповідно, ББ не рекомендовані при цьому стані.

Інші ситуації

ББ також рекомендовані пацієнтам з кардіостимуляторами та імплантованими дефібриляторами для вторинної профілактики (відповідно, класи IIb і IIa, рівень доказів C).

Артеріальна гіпертензія

ББ показані для лікування гіпертензії (клас I, рівень доказів A) (табл. 12).

Внутрішньовенні форми ББ можуть застосовуватися для лікування невідкладних станів при гіпертензії. Діючі рекомендації радять знижувати рівень артеріального тиску залежно від профілю ризику (чим більший ризик, тим нижчий ідеальний рівень артеріального тиску). У більшості пацієнтів для досягнення адекватного контролю потрібно застосувати два антигіпертензивні засоби або більше. Хоча первинною метою при гіпертензії є досягнення контролю рівня артеріального тиску, фармакологічне лікування повинно також зменшувати рівень захворюваності і смертності, і вибір специфічного препарату повинен залежати від особливостей пацієнта. Отже, ББ можуть розглядатися як засоби першого вибору, в монотерапії або в комбінації, у пацієнтів з перенесеним раніше ГІМ, ІХС, аритміями або СН, безсимптомною дисфункцією лівого шлуночка, цукровим діабетом або високим ризиком виникнення ІХС, з огляду на ефективність цих препаратів у вказаних популяцій пацієнтів (клас I, рівень доказів A).

Таблиця 12 Рекомендації щодо застосування ББ для лікування гіпертензії

Клінічна ситуація/показання	Клас	Рівень
Контроль рівня артеріального тиску	I	A
Після ПМ, при ішемії, тахіаритміях, СН	I	A

У ранніх дослідженнях лікування гіпертензії ББ асоціювалося з покращанням довготривалих виходів, включаючи зменшення смертності, ймовірності інсульту і СН. У дослідженні STOP-Hypertension (1991) імовірність смерті від усіх причин або РСС була нижчою в групі ББ (метопролол, піндолол або атенолол) порівняно з плацебо. У дослідженні MAPHY (1991) при порівнянні метопрололу і тiazидних діуретиків зниження артеріального тиску було подібним в обох групах, але смертність була нижчою в групі метопрололу. Така користь терапії ББ порівняно з діуретиками не спостерігалася в інших дослідженнях. У дослідженні MRC (1985) атенолол не зменшував кількість серцево-судинних подій порівняно з плацебо або діуретиками у пацієнтів з гіпертензією без попереднього ГІМ, стенокардії або СН. У дослідженні NAPPHY (1989) ББ (метопролол, атенолол або пропранолол) не поліпшували клінічні виходи порівняно з діуретиками. У метааналізі В. Psaty та соавторів (1997) ББ були ефективними для профілактики інсульту і СН при порівнянні з плацебо, але не з діуретиками.

У більш недавніх дослідженнях ББ виявили подібну ефективність для зниження рівня артеріального тиску і серцево-судинного ризику порівняно з антагоністами кальцію та ІАПФ. У метааналізі J. Staessen та співавторів (2001), в який увійшли дослідження UKPDS (атенололу і каптоприлу), STOP-2 (діуретиків або ББ і ІАПФ та антагоністів кальцію), CAPPP (діуретиків або ББ і каптоприлу) і NORDIL (tiazидних діуретиків або ББ і дилтіазему), ІАПФ забезпечували подібний захист серцево-судинної системи порівняно з діуретиками або ББ, а антагоністи кальцію забезпечували додаткове зниження (на 13 %) ризику інсульту, тоді як ризик інфаркту міокарда був на 19 % більшим порівняно з ББ або діуретиками.

У дослідженні LIFE (2002) порівнювали ефективність антагоніста рецепторів ангіотензину ІІ лозартану і атенололу в пацієнтів з гіпертензією і гіпертрофією лівого шлуночка, але без ГІМ або інсульту протягом останніх 6 міс, без стенокардії, яка вимагала б застосування ББ, без СН або фракції викиду лівого шлуночка 40 % і менше. Застосування лозартану асоціювалося з більшим зниженням частоти інсульту порівняно з атенололом (відповідно 5 і 6,7 %) протягом періоду спостереження (в середньому 8,4 року). Смертність і частота виникнення інфаркту міокарда були подібними в обох групах.

Розшарування аорти

ББ показані для зниження артеріального тиску в пацієнтів з підозрою на розшарування аорти або з таким діагнозом (клас І, рівень доказів С).

ББ знижують рівень артеріального тиску і пульсового тиску, який відображає тиск на аортальну стінку. З огляду на це, ББ розглядають як засоби вибору в пацієнтів з розшаруванням аорти, хоча цей терапевтичний підхід не перевірявся у рандомізованих клінічних дослідженнях. Слід надавати перевагу внутрішньовенним формам ББ (пропранололу, метопрололу, атенололу, лабеталолу і есмололу) для швидкого досягнення контролю артеріального тиску. Вони можуть застосовуватися під ретельним контролем рівня артеріального тиску, частоти скорочень серця та перфузії органів. Рекомендовані дози вказані у табл. 3, але можуть бути кориговані залежно від реакції на лікування. У більшості пацієнтів застосування ББ, як правило, забезпечує адекватну відповідь, але комбінація з натрію нітропрусидом може бути необхідною при тяжкій гіпертензії.

Гіпертрофічна кардіоміопатія

Гіпертрофічна кардіоміопатія – складне захворювання з різноманітним спектром клінічних проявів і різним ступенем ризику. Хоча ББ, такі як пропранолол, атенолол, метопролол, соталол і надолол успішно використовувалися для полегшення симптомів, покращання фізичної спроможності, контролю частоти скорочень серця і профілактики РСС у пацієнтів з ознаками обструкції вихідного тракту лівого шлуночка і без них, їх застосування не було чітко стандартизованим. Немає також доказів того, що профілактична медикаментозна терапія показана безсимптомним пацієнтам для запобігання або сповільнення прогресування симптомів застою і покращання прогнозу виживання.

Профілактичне застосування в несерцевій хірургії

ББ показані у пацієнтів з високим ступенем серцевого ризику, з наявними тепер або в минулому ішемією, аритміями або гіпертензією, які контролюються ББ, і в пацієнтів з ішемією при періопераційному обстеженні, яким планується елективне несерцеве хірургічне втручання (особливо на судинах) (клас І, рівень доказів А). Також ББ показані для лікування періопераційної гіпертензії, ішемії і аритмій, виявлених перед операцією і раніше нелікованих (клас ІІа, рівень доказів В). Періопераційна терапія ББ недостатньо призначається пацієнтам з високим ступенем ризику.

У кількох дослідженнях передопераційне застосування ББ асоціювалося з кращим контролем рівня артеріального тиску, зменшенням періопераційної ішемії і аритмій. Є також докази того, що у пацієнтів з високим ступенем ризику ІХС виходить краще при застосуванні ББ під час госпіталізації для несерцевого хірургічного втручання. Про це свідчило зменшення смертності та серцево-судинних ускладнень під час хірургічного втручання і протягом 2 років після нього. В одному невеликому дослідженні за участю

112 пацієнтів з факторами ризику ІХС і позитивним результатом добутамінового тесту порівнювали ефективність біспрололу і плацебо перед судинним хірургічним втручанням. Серцева смертність (відповідно 3,4 і 17 %) і частота нефатального інфаркту (відповідно 0 і 17 %) були нижчими в групі біспрололу. У дослідженні E. Woerms та співавторів (2001) (n=1351) в результаті повторного аналізу виявили, що у пацієнтів, які отримували ББ, ризик серцевих ускладнень був нижчим, ніж у таких, які не отримували цих препаратів. В іншому дослідженні атенолол, призначений перед загальним хірургічним втручанням, зменшував кількість епізодів ішемії порівняно з плацебо за даними моніторингу ЕКГ і покращував виходи через 6 міс спостереження. Хоча ці дослідження були невеликими за обсягом і не дали переконливих відповідей, їх результати дозволяють припускати про покращання виходів, особливо у пацієнтів з високим ступенем ризику.

Вазовагальне синкопе

Вважалося, що при вазовагальному синкопе ББ зменшують ступінь активації механорецепторів, асоційованої з раптовим зниженням венозного повернення крові, і блокують ефекти, зумовлені підвищенням вмісту циркулюючого адреналіну. Проте цей ефект не був доведений у 5 довготривалих контрольованих клінічних дослідженнях, тоді як короткострокові дослідження дали суперечливі результати. При інших формах нейромедіаторного синкопе підстав для застосування ББ бракує, і вони можуть бути шкідливими при синдромах вегетативного дисбалансу. ББ можуть посилювати брадикардію при синдромі каротидного синуса та всіх інших кардіоінгібіторних формах нейромедіаторного синкопе. Отже, на цей час немає доказів щодо ефективності застосування ББ при вазовагальному синкопе (рівень доказів А).

Застосування β -адреноблокаторів під час вагітності

ББ застосовувалися під час вагітності без появи тератогенних ефектів. Хоча досвід застосування ББ обмежений, препарати цього класу вважаються показаними вагітним жінкам з гіпертензією, з мітральним стенозом і легеневою гіпертензією, з коарктацією аорти, ІХС, суправентрикулярними і шлуночковими аритміями, лікування ББ може продовжуватися під час пологів. Перевагу надають селективним препаратам, які не впливають на скорочення матки.