

## ОГЛЯДИ

### ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БЕТА-БЛОКАТОРІВ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ І СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО ТРИЙОДТИРОНИНУ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ (огляд літератури та власні дані)\*

Рудик Ю. С., Пивовар С. М., Щербань Т. Д., Удовіченко М. М., Лозік Т. В.

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
ys-r@ukr.net*

Добре відомо, що  $\beta$ -адреноблокатори (БАБ) є невід'ємною складовою медикаментозного лікування пацієнтів із синдромом хронічної серцевої недостатності (ХСН). Застосування БАБ дозволяє нівелювати несприятливий вплив активації симпато-адреналової системи, що відіграє провідну роль на всіх етапах розвитку зазначеної патології. Широкомасштабні рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження підтвердили правильність теоретичних передумов необхідності призначення БАБ хворим із ХСН [1–3].

Утім, натеper недостатньо даних щодо особливостей застосування БАБ у разі поєднання ХСН з перенесеною коронавірусною інфекцією, яка чинить значний вплив на стан серцево-судинної системи. Важливим є питання можливого обмеження застосування БАБ у хворих із ХСН з перенесеним COVID-19. Утім, перед заглибленням

у цю проблему варто розглянути загальноприйнятий алгоритм використання БАБ у пацієнтів із синдромом ХСН. За відсутності протипоказань до призначення БАБ слід розпочати титрування дози БАБ під контролем стану пацієнта та виявлення перших ознак переносимості БАБ. Якщо не вдається досягнути цільової дози препарату, необхідно намагатися довести її до максимально переносимої, використовуючи для цього різні стратегії [4].

У Європейських рекомендаціях із застосування БАБ у хворих із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) досить детально описуються клінічні ситуації, що потребують призначення БАБ, обґрунтовують обрання та дозування конкретного препарату, відносні протипоказання, тощо.

Важливо пам'ятати, що для розвитку та реалізації позитивного ефекту БАБ потрі-

\* Роботу виконано за власної ініціативи авторів в межах пошукового дослідження.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 02.10.2024.

бен час. Однак очікуване зниження смертності, що становить 30–40%, а також раптової смерті (на 50%) варті прикладених зусиль. Також слід ураховувати, що розпочинати призначення БАБ хворим із ХСН рекомендується з низьких доз препарату та за стабільного стану пацієнта. Титрація дози БАБ до т. зв. цільової має проводитися повільно (згідно із чинними настановами). Рекомендовано поступово підвищувати дозу від мінімальної, подвоюючи її кожні 2–4 тижні і не припиняючи призначення препарату. Про це обов'язково слід попередити пацієнта та надати інформацію щодо того, як діяти в разі розвитку можливих ускладнень. Необхідно продовжувати титрувати дозу до максимально переносимої або цільової, ретельно контролюючи стан хворого та симптоми.

Варто бути наполегливим у титруванні дози, навіть якщо пацієнт уже почувається добре. Лікар завжди повинен пам'ятати, що вища доза БАБ є ефективнішою. Стурбованість погіршенням перебігу ХСН, брадикардією чи гіпотензією — психологічний бар'єр лікаря, котрий призначає БАБ (особливо пацієнту з невисокою ЧСС). Навіть коли симптоми ХСН не покращуються, необхідно проводити тривале лікування БАБ з метою попередження подальшого прогресування ХСН та розвитку серйозних серцево-судинних ускладнень. У багатьох пацієнтів, які вважали себе такими, що вилікувались від ХСН та припинили прийом БАБ, з часом виникали симптоми декомпенсації [5].

Наявні переконливі дані про те, що зменшення показників смертності та повторної госпіталізації хворих із ХСН на тлі прийому БАБ не залежало від початкової ЧСС і корелювало з досягнутим зниженням ЧСС у процесі лікування [6].

Необхідно враховувати ще один стан у пацієнтів з ХСН, який часто залишається поза увагою лікарів і при якому застосування БАБ є проблематичним. Мова йде про синдром низького трийодтироніну (СНТ) або синдром периферичного дистиреоїдизму [7, 8].

При цьому стані спостерігається зниження рівня вільного трийодтироніну (ТЗв)

при нормальних чи майже нормальних значеннях вільного тироксину (Т4в) і тиреотропного гормону (ТТГ) [9]. Вважається, що СНТ зумовлений вродженим чи вторинним дефектом конвертації Т4 в Т3 периферичними дейодиназами 2 і 3 типів. В умовах експериментальної ХСН активність кардіальної дейодинази 3 типу, що конвертує Т4 в зворотний (реверсивний) Т3 і в Т2, була підвищена в 5 разів. СНТ не є рідкісним станом у пацієнтів з ХСН. Цей синдром зустрічається в 20–30% пацієнтів з дилатаційною кардіоміопатією [10]. Наявність СНТ корелює з важкістю клінічного стану хворих з ХСН. Сильна асоціація між зниженням рівня ТЗв і смертністю була задокументована серед великої вибірки пацієнтів [9].

В ряді клінічних досліджень показано, що СНТ не є похідним інших потужних прогностичних параметрів ХСН, як наприклад ФВЛШ, а є самостійним прогностичним маркером. Визначення рівня ТЗв у сироватці крові є доступним у рутинній клінічній практиці і його легко інтерпретувати, на відміну від більшості відомих біомаркерів [11].

Що стосується критеріїв СНТ, то в більшості досліджень розглядається нижнє значення діапазону норми ТЗв (від 2,5 до 4,0 пмоль/мл) при нормальних рівнях Т4в і ТТГ. У пацієнтів з ХСН і СНТ підвищення дози БАБ призводить до зниження активності дейодинази з наступним ще більш вираженим зниженням рівня ТЗв та збільшенням розмірів лівого шлуночка, що може сприяти негативному перебігу ХСН та повторним госпіталізаціям.

Різке зростання смертності в період пандемії COVID-19 показало, що ХСН є фактором несприятливого прогнозу у пацієнтів з COVID-19. Хронічне запалення, яке лежить в основі патогенезу синдрому ХСН, в умовах SARS-CoV-2 може стати смертельно небезпечним внаслідок вірусної індукції прозапальних цитокінів та наростання системного запального процесу. Окрім зростання ризику дестабілізації атеросклеротичних бляшок, прокоагулянтні ефекти системного запалення провокують судинні тромбози.

SARS-CoV-2 через трансмембранний ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) проникає у пневмоцити, макрофаги, периваскулярні перичити і кардіоміоцити та призводить до системної дисфункції ендотелію, пошкодження кардіоміоцитів, нестабільності атеросклеротичних бляшок, розвитку інфаркту міокарда (ІМ), появи та прогресуванню ХСН [12].

За наявності COVID-19 системна адренергічна регуляція реніангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є вирішальною. Підвищення рівня катехоламінів активує адренергічну систему, це спричиняє подальшу активацію РААС і збільшення експресії ACE2, що сприяє проникненню SARS-CoV-2 і призводить до ускладнень COVID-19. Внаслідок цього при тяжкому перебігу COVID-19 рівень катехоламінів продовжує зростати і напруженість такого порочного кола збільшується.

Відомо, що БАБ можуть знижувати рівень реніну завдяки інгібуючій дії на симпатoadреналову систему та зменшують концентрацію ангіотензину II (АТІІ). На відміну від блокаторів рецептора ангіотензину II (БРА) та іАПФ, БАБ мають переваги, оскільки впливаючи на продукцію реніну через юктагломерулярні клітини нирок, вони можуть знизити активність обох шляхів активації РААС.

Тобто, БАБ не тільки зменшують рівень АТІІ, але також можуть знижувати кількість рецепторів ACE2, які з однієї сторони, є необхідними для регуляції гемодинаміки, а з іншої сторони, сприяють зменшенню проникнення в клітини SARS-CoV-2, оскільки ACE2 відомі як ворота для інвазії коронавірусної інфекції. БАБ можуть блокувати проникнення SARS-CoV-2 через рецептори ACE2 та кластер диференціювання 147 (CD147), як це було продемонстровано для пропранололу [13].

Останнім часом отримані дані про те, що БАБ корисні при септичному шоці, а також зменшують смертність при гострому респіраторному дистрес-синдромі (ГРДС). Слід уникати застосування норепінефрину для лікування септичного шоку, оскільки він підвищує рівень катехоламінів. Симпатичний шторм у пацієнтів з важким

перебігом COVID-19, тобто зростання рівня катехоламінів в організмі, може приводити до збільшення експресії ACE2, полегшуючи тим самим проникнення в клітини SARS-CoV-2 та погіршуючи стан пацієнта, аж до розвитку септичного шоку у деяких пацієнтів з важкою формою COVID-19. Таким чином, застосування БАБ у пацієнтів з COVID-19 потенційно може попередити розвиток захворювання на ранніх стадіях або значно полегшити його перебіг.

У пацієнтів з SARS-CoV-2 на стадії розгорнутої клінічної картини виникають різноманітні патологічні реакції, які є наслідком дисбалансу функціонування імунної системи та можуть призводити до запальних і імунопатологічних станів [14]. Важкі стани, асоційовані з COVID-19, включно з ГРДС і септичним шоком, пов'язані з високим ступенем процесів запалення та цитокіновим штормом, оскільки у сироватці крові пацієнтів підвищені рівні таких цитокінів, як IL-6, IL-18, IL-10, TNF, GM-CSF, IP-10 (IFN-індукований протеїн 10), IL-17, MCP-3 і IL-1.

Передача сигналів від бета2-адренорецепторів відіграє провідну роль в активації макрофагів і продукції прозапальних цитокінів, оскільки бета2-адренорецептори експресуються всіма клітинами імунної системи включно з Т- і В-дімфоцитами, дендритними клітинами і макрофагами.

Імовірно, застосування БАБ у пацієнтів з COVID-19 може зменшити прояви цитокінового шторму за рахунок зниження експресії прозапальних цитокінів та пов'язаного з ними запального процесу.

Butler J. та співавт. опублікували дані про переваги продовження застосування БАБ у пацієнтів з гострою дихальною недостатністю на їхню виживаність, що було підтверджено низкою інших досліджень за участю Fonarow G.C. та співавт., Jondeau G. та співавт. та Orso F. та співавт. [15-17]. Виявлена асоціація тривалішого прийому БАБ з нижчими показниками смертності може пояснюватись профілактикою злоякісних шлуночкових аритмій, захистом від інфаркту міокарда чи від гострого негативного механічного ремоделювання, яке може ініціювати розвиток фатальної ХСН.

Таким чином, БАБ здатні знижувати захворюваність та смертність у пацієнтів COVID-19, попереджуючи чи зменшуючи ризик розвитку ГРДС, тромбоемболії легеневої артерії, набряку легень, ускладнень септичного шоку, фатальних порушень ритму серця та ін.

Безумовного перспективним залишається проведення подальших досліджень, направлених на оцінку позитивних ефектів застосування БАБ при лікуванні пацієнтів з COVID-19, особливо в умовах коморбідної патології. Є відомості про те, що ризик смерті пацієнтів із COVID-19 та низьким рівнем ТЗв на 33% вищий порівняно з особами з нормальним рівнем ТЗв. Концентрація ТЗв у пацієнтів з важким перебігом COVID-19 значно нижча порівняно з хворими з легким перебігом коронавірусної інфекції. Вважається, що рівень ТЗв може використовуватись як простий інструмент стратифікації несприятливого прогнозу у пацієнтів з COVID-19 [18]. У понад 25% хворих з COVID-19 діагностували СНТ. У пацієнтів з COVID-19 і СНТ спостерігається потужніша прозапальна реакція, значно вищі рівні С-реактивного білку (СРБ), ШОЕ, а також прокальцитоніну. СНТ асоціюється із зростанням рівня реверсивного ТЗ (rТЗ) шляхом дейодування ТЗв.

Прозапальні цитокіни (ФНП- $\alpha$ , інтерлейкіни) в умовах COVID-19 знижують активність дейодинази II типу, пригнічуючи конверсію Т4в в ТЗв, сприяють підвищенню рівня реверсивного ТЗв. Тривають дослідження для визначення прогностичного значення СНТ у хворих із ХСН, які перенесли коронавірусну інфекцію [19].

Результати наших досліджень показали, що після перенесеного COVID-19 ризик повторної госпіталізації у пацієнтів із ХСН є вищим за наявності СНТ. Наші попередні спостереження показали, що хворі з ХСН та СНТ також мають вищий ризик повторної госпіталізації протягом 2 років [20, 21].

Як уже згадувалось, всі супутні захворювання, що пов'язані з підвищеною захворюваністю/смертністю від COVID-19, характеризуються гіперактивацією симпатoadrenalової системи. Це стосується і синдрому ХСН, в основі патогенезу якого лежить хро-

нічна адренергічна активація та підвищений прозапальний потенціал. Існують дані про те, що концентрація ФНП- $\alpha$  зворотно корелює з активністю дейодинази I у пацієнтів з СНТ [22]. Також є свідчення того, що прозапальні цитокіни, такі як ФНП- $\alpha$  та ІЛ-6, пов'язані з вираженістю запального процесу при інфекції COVID-19.

Ряд досліджень довели зв'язок між інфекцією SARS-CoV-2 і запальними процесами, відомими під назвою «цитокіновий шторм» [23], який вважається одним із найважливіших причинних факторів розвитку несприятливих подій під час захворювання COVID-19. Було виявлено, що зростання рівня прозапальних цитокінів, яке призводить до розвитку неадекватної відповіді імунної системи на вірусну інфекцію, пов'язане зі ступенем тяжкості перебігу та клінічними наслідками COVID-19 [24].

З іншого боку, сироваткові концентрації цитокінів асоційовані з важкістю клінічного перебігу ХСН у хворих, які перенесли COVID-19. Вміст цитокінів у сироватці крові пацієнтів із ХСН може бути пов'язаний з генетичними відмінностями у шляхах бета-адренорецепції. Отже, можна вважати, що визначення рівня ТЗ у сироватці крові є простим інструментом для стратифікації ризику пацієнтів із важкою формою COVID-19 на фоні синдрому ХСН.

Ми дослідили вплив бісопрололу у пацієнтів з СНТ на перебіг ХСН. З метою визначення впливу дози БАБ на ризик повторних госпіталізацій (ПГ) хворих із ХСН був проведений ROC-аналіз. Встановлено, що частота ПГ пацієнтів з ХСН без СНТ є вищою при застосуванні дози бісопрололу  $\leq 5,0$  мг порівняно з вищою дозою препарату (чутливість — 91,43% і специфічність — 45,49%,  $p = 0,0001$ ) [1]. У хворих без СНТ дворічна частота ПГ при застосуванні бісопролола в дозі, меншій 5 мг, склала 19,4% порівняно з 2,6% при прийомі препарату в дозі  $> 5$  мг ( $p = 0,0001$ ). Відносний ризик ПГ у цих хворих на фоні застосування бісопролола в дозі  $> 5$  мг склав 0,136 (0,042–0,433) ( $p = 0,0007$ ) [1]. В той же час у пацієнтів з СНТ встановлений зворотній ефект бісопролола. У цих хворих дворічна частота ПГ при застосуванні бісопролола в дозі, меншій 5 мг, скла-

ла 68,15% порівняно з 89,1% при прийомі > 5 мг препарату ( $p = 0,019$ ). Відносний ризик ПГ при наявності СНТ на фоні застосування дози > 5 мг вказаного БАБ складає 1,309 (1,054–1,625) ( $p = 0,015$ ) [21].

Нами були встановлені дозозалежні ефекти застосування бісопролола у пацієнтів з СНТ. Так, в групі хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ та СНТ при застосуванні бісопролола в дозі 1,25–5 мг протягом 2 років спостерігалось зростання рівня ТЗв в середньому на 0,18 пмоль/л ( $p = 0,021$ ). У той же час, якщо у цієї групи пацієнтів доза бісопролола перевищувала 5 мг, то протягом 24 міс. спостерігалось подальше зниження рівня ТЗв у сироватці крові (в середньому на 0,12 пмоль/л,  $p = 0,040$ ), підвищення вмісту Т4в на 1,09 пмоль/л ( $p = 0,043$ ) та зменшення співвідношення ТЗв/Т4в ( $p = 0,025$ ).

В групі хворих із СНТ, які приймали бісопролол в дозі 1,25–5 мг, протягом 2 років спостереження відзначалось зменшення кінцевого систолічного розміру (КСР) в середньому на 1,04 см ( $p = 0,012$ ), кінцевого систолічного об'єму (КСО) на 30,1 мл ( $p = 0,010$ ) і збільшення величини ФВЛШ з 32,36 [27,15–37,68]% до 36,24 [33,33–42,80]% ( $p = 0,034$ ) [1]. В групі пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ і СНТ, які приймали бісопролол в дозі > 5 мг, спостерігалось достовірне зростання величини кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (КДРЛШ) на 0,30 см ( $p = 0,020$ ) і кінцевого діастолічного об'єму (КДО) на 16,7 мл ( $p = 0,034$ ).

В обох групах пацієнтів протягом 2 років прийому бісопролола спостерігалось зниження ЧСС. Так, у хворих, які приймали бісопролол в дозі 1,25–5 мг, ЧСС зменшилась з 78,99 [68,00–84,00]  $\text{хв}^{-1}$  до 56,85 [51,31–63,24]  $\text{хв}^{-1}$  (на 21,15  $\text{хв}^{-1}$ ,  $p = 0,0010$ ). В групі осіб, що приймали БАБ в дозі понад 5 мг, зниження ЧСС склало 16,62  $\text{хв}^{-1}$  (з 72,56 [66,00–83,24]  $\text{хв}^{-1}$  до 55,41 [50,38–63,08]  $\text{хв}^{-1}$ ,  $p = 0,0010$ ). Частота ПГ в групі хворих з ХСН зі зниженою ФВЛШ і супутнім СНТ була вищою при застосуванні бісопролола в дозі >5 мг порівняно з підгрупою пацієнтів, які приймали препарат в дозі 1,25–5 мг (92,3% проти 64,5% відповідно,  $p = 0,004$ ). В той же час, в осіб з ХСН зі зниженою ФВЛШ без СНТ частота ПГ зрос-

тала при застосуванні бісопролола в дозі 1,25–5 мг порівняно з підгрупою пацієнтів, у яких дозу препарату дотитували до 5 мг і вище ( $p = 0,021$ ).

З метою виявлення залежності ризику ПГ пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ від тривалості титрування дози бісопрололу до 5 мг на добу був проведений ROC-аналіз. Встановлено, що частота ПГ в групі хворих з ХСН без СНТ була вищою при тривалішому досягненні вказаної дози — понад 85 днів — порівняно з коротшим періодом титрування (чутливість — 85,71% і специфічність — 56,76%,  $p = 0,0265$ ). В той же час, в групі пацієнтів з СНТ встановлений зворотній зв'язок між ризиком ПГ та тривалістю досягнення добової дози бісопролола 5 мг. Частота ПГ в цієї категорії хворих зростає, коли тривалість титрування дози бісопролола становить менше 63 днів (чутливість — 95,38% і специфічність — 85,22%,  $p = 0,0001$ ).

Таким чином, частота ПГ в групі пацієнтів з ХСН без СНТ є очікувано вищою при дозі бісопролола 1,25–5,0 мг порівняно з дозою БАБ понад 5 мг. В той же час, застосування бісопролола в добовій дозі > 5 мг у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ та супутнім СНТ не сприяє покращенню перебігу ХСН, не приводить до зниження частоти ПГ у зв'язку з підвищенням ризику декомпенсації ХСН. Тобто, ефект застосування бісопролола при СНТ зворотній: ризик ПГ зростає при підвищенні добової дози БАБ понад 5 мг, при цьому відзначається подальше зниження рівня ТЗв у сироватці, підвищення значення Т4в, прогресуюче збільшення розмірів камер серця і зменшення величини ФВЛШ. Імовірно, що пацієнтам з ХСН на фоні СНТ недоцільно титрувати дозу бісопролола вище 5 мг, і тривалість титрування до вказаної дози не повинна бути меншою 63 днів. Слід ще раз зазначити, що СНТ не є проявом чи ознакою гіпотиреозу та свідчить про псевдодисфункцію щитоподібної залози. Нормальний рівень Т4в і тиреотропного гормону та низький рівень ТЗв, що спостерігається при цьому, свідчать про зниження активності дейодинази, а також про недостатній рівень конверсії тиреоїдних гормонів.

## ВИСНОВКИ

Синдром низького трийодтироніну можна вважати індикатором несприятливого прогнозу в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю. У таких хворих підвищення дози β-адреноблокатору спричиняє пригнічення активності дейодинази з подальшим зниженням рівня ТЗв та збільшенням розмірів лівого шлуночка, що може зумовити підвищення ризику несприятливого перебігу хронічної серцевої недостатності і повторну госпіталізацію. Отже, пацієнтам із хронічною серцевою недостатністю необхідно періодично проводити оцінку тиреоїдного статусу.

На закінчення слід вказати, що фінальна глава в історії застосування β-адреноблокаторів у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ та перенесеною коронавірусною інфекцією ще не написана. Необхідні подальші дослідження, у тому числі фармакогенетичні. Але сьогодні можна стверджувати, що в цілому рекомендації з застосування β-адреноблокаторів у хворих з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою ФВЛШ поширюються і на пацієнтів з перенесеним COVID-19 з врахуванням вищезазначених обмежень.

ЛІТЕРАТУРА  
(REFERENCES)

- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. *J Am Coll Cardiol* 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. *European Heart Journal* 2021;42: 3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab670>.
- McDonald M, Virani S, Chan M, et al. *Can J Cardiol* 2021;37(4): 531-546. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.01.017>.
- Ankeet S. Bhatt, MD, et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 2542-2550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.563>.
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. *Lancet* 2019;393: 61-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32484-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32484-X).
- Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. *J Am Coll Cardiol* 2017;69: 2885-2896. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.001>.
- Lisco G, Tullio AD, Iacoviello M, Triggiani V. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2020;20(5): 646-653. <https://doi.org/10.2174/1871530319666619111911295>.
- Zhao Y, Wang W, Zhang K, Tang Y. *Front Endocrinol* 2021. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.571765>.
- Iervasi G, Nicolini G. *Intern Emerg Med* 2013;8(1): 1-4. <https://doi.org/10.1007/s11739-013-0911-4>.
- Danzi S, Klein I. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 517-528. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2014.02.005>.
- Passino C, Pingitore A, Landi P, et al. *J Card Fail* 2009; 15: 35-40. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2008.08.008>.
- Liang C, Zhang W, Li S, Qin G. *Med Clin (Barc)* 2021; 156(11): 547-554. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.12.017>.
- Evans PC, Rainger GE, Mason JC, et al. *Cardiovasc Res* 2020;116(14): 2177-2184. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa230>.
- Vasanthakumar N. *Med Hypotheses* 2020;142: 109809. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109809>.
- Butler J, Young JB, Abraham WT, et al. *J Am Coll Cardio* 2006;47(12): 2462. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.030>.
- Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. *Eur Heart J* 2009;30(18): 2186-2192. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.030>.
- Orso F, Baldasseroni S, Fabbri G, et al. *Eur J Heart Fail* 2009;11(1): 77-84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.03.030>.
- Llamas M, Garo ML, Giovanella L. *Clin Chem Lab Med* 2021;59(12): 1906-1913. <https://doi.org/10.1515/cclm-2021-0805>.
- Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. *Front Endocrinol* 2022;12: 779692. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779692>.
- Pyvovar SM, Rudyk YS, Lozyk TV, et al. *Zaporozhye Med J* 2019;(4): 437-443.
- Pyvovar SM. Optimisation of prognosis of the clinical outcome and effectiveness of heart failure treatment in patients with coronary artery disease with concomitant thyroid pathology, *Kharkiv*, 2021: 383 p.
- Porzionato A, Emmi A, Barbon S, et al. *FEBS J* 2020; 287(17): 3681-3688. <https://doi.org/10.1111/febs.15481>.
- Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, et al. *Virol J* 2022;19:9 2. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01814-1>.
- Liu Y, Zhang C, Huang F, et al. *Natl Sci Rev* 2020;7: 1003-1011. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa037>.

**ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ БЕТА-БЛОКАТОРІВ  
У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ  
І СИНДРОМОМ НИЗЬКОГО ТРИЙОДТИРОНИНУ,  
ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КОРОНАВІРУСНУ ІНФЕКЦІЮ  
(огляд літератури та власні дані)**

Рудик Ю. С., Пивовар С. М., Щербань Т. Д., Удовіченко М. М., Лозік Т. В.

*ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»,  
м. Харків, Україна  
ys-r@ukr.net*

Дана робота присвячена дослідженню особливостей застосування  $\beta$ -адреноблокаторів (БАБ) у разі поєднання хронічної серцевої недостатності (ХСН) з синдромом низького трийодтироніну (СНТ) та перенесеною коронавірусною інфекцією, яка чинить значний вплив на стан серцево-судинної системи. Різке зростання смертності в період пандемії COVID-19 показало, що серцева недостатність є фактором несприятливого прогнозу у пацієнтів з COVID-19. Також ризик смерті пацієнтів із COVID-19 та низьким рівнем трийодтироніну вільного (ТЗв) на 33% вищий порівняно з особами з нормальним рівнем ТЗв. У понад 25% хворих з COVID-19 діагностували СНТ. СНТ можна вважати індикатором несприятливого прогнозу в пацієнтів із ХСН. З метою виявлення залежності ризику повторних госпіталізацій пацієнтів з ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) від тривалості титрування дози бісопрололу до 5 мг на добу був проведений ROC-аналіз. Встановлено, що частота повторних госпіталізацій в групі пацієнтів з ХСН без СНТ є очікувано вищою при дозі бісопрололу 1,25–5,0 мг порівняно з дозою БАБ понад 5 мг. Також застосування бісопрололу в добовій дозі > 5 мг у пацієнтів зі зниженою ФВЛШ та супутнім СНТ не сприяє покращенню перебігу ХСН, не призводить до зниження частоти повторних госпіталізацій у зв'язку з підвищенням ризику декомпенсації ХСН. Тобто, ефект застосування бісопрололу при СНТ зворотній: ризик повторних госпіталізацій зростає при підвищенні добової дози БАБ понад 5 мг, при цьому відзначається подальше зниження рівня ТЗв у сироватці. Імовірно, пацієнтам з ХСН на тлі СНТ недоцільно титрувати дозу бісопрололу вище 5 мг і тривалість титрування не повинна бути меншою 63 днів. Проведено літературний пошук з використанням баз даних Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health та ін.

**Ключові слова:** бета-адреноблокатор, серцева недостатність, синдром низького трийодтироніну, лікування, огляд.

**FEATURES OF THE USE OF BETA-BLOCKERS  
IN PATIENTS WITH HEART FAILURE  
AND LOW TRIIODOTHYRONINE SYNDROME  
WHO HAD CORONAVIRUS INFECTION  
(literature review and own data)**

Yu. S. Rudyk, S. M. Pyvovar, T. D. Scherban, M. M. Udovychenko, T. V. Lozyk

*GI «L. T. Malaya Therapy National Institute of the NAMS of Ukraine»,  
Kharkiv, Ukraine  
ys-r@ukr.net*

This study focuses on investigating the specific application of  $\beta$ -blockers (BB) in cases of heart failure (HF) combined with a history of coronavirus infection, which significantly affects the cardiovascular system. The sharp increase in mortality during the COVID-19 pandemic demonstrated that HF is a poor prognostic factor in patients with COVID-19. Additionally, the risk of death for patients with COVID-19 and low free triiodothyronine (FT3) levels is 33% higher compared to individuals with normal FT3 levels. More than 25% of patients with COVID-19 were diagnosed with low triiodothyronine syndrome (LT3S). LT3S can be considered an indicator of poor prognosis in patients with HF. To identify the relationship between the risk of rehospitalization in patients with HF and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and the duration of bisoprolol titration up to 5 mg per day, a ROC analysis was conducted. It was found that the frequency of rehospitalization in the group of patients with HF without LT3S is predictably higher at bisoprolol doses of 1.25-5.0 mg compared to BB doses over 5 mg. Furthermore, the use of bisoprolol at a daily dose of >5 mg in patients with reduced LVEF and concomitant LT3S does not improve the course of HF and does not lead to a reduction in rehospitalization frequency due to the increased risk of HF decompensation. Thus, the effect of bisoprolol in LT3S is the opposite: the risk of rehospitalization increases with the daily dose of BB over 5 mg, accompanied by a further decrease in serum FT3 levels. It is likely that in patients with HF and LT3S, titrating the bisoprolol dose above 5 mg is inadvisable, and the titration duration should not be less than 63 days. A literature search was conducted using the databases Web of Science, Scopus, The Cochrane Library, MedLine, EMBASE, Global Health, etc.

**Key words:**  $\beta$ -blocker, heart failure, low triiodothyronine syndrome, treatment, review.