

Кардиоселективни бета-блокери при пациенти с респираторни заболявания: мета-анализ и доказателства за ползите от високо-селективните ниско-дозирани бета-блокери

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

Бета-блокерите са медикаменти на избор или се включват в основната терапевтична схема на болните с артериална хипертония, ИБС – стабилна стенокардия, ИБС след миокарден инфаркт, сърдечна недостатъчност, аритмии, тиреотоксикоза и намаляват периоперативния риск.¹⁻¹³ Независимо че разполагаме с убедителни данни за ползите от тяхното приложение, в някои случаи клиницистите са затруднени в решението за тяхното приложение, особено когато се касае за болни с белодробни заболявания. Много пациенти са със съпътстваща белодробна патология с или без хроничен обструктивен компонент. Болните с ИБС, сърдечна недостатъчност, аритмии и хипертония се нуждаят от лечение с бета-блокери, но в обзорни статии или в препоръките за лечение при пациентите с ХОББ или астма се препоръчва изключване на бета-блокерите от лечението, като се споменава вероятността за настъпване на остър бронхоспазм след прилагане на неселективни бета-блокери.^{6,10,14-18} Кардиоселективните бета-блокери са с 20 пъти по-висок афинитет към бета₁-рецепторите, отколкото към бета₂-рецепторите и теоретично носят по-малък риск от бронхоспазм.¹⁹

Особено интересен е мета-анализ на Salpeter и сътр., публикуван в *Ann Intern Med*,²⁰ където се анализират данните от рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания с кардиоселективни бета-блокери и техните ефекти при болни с астма и ХОББ с обратим обструктивен компонент. Направен е опит да се анализира и отговорът към бета₂-агонисти, прилагани след прием на бета₁-блокери или плацебо при същите болни.

В анализите са включени 19 проучвания с еднократно приложение на кардиоселективни бета-блокери – атенолол, метопролол, бизопрлол, практолол (без вътрешна симпатикомиметична активност) и целипролол, ацебутолол и ксамотерол (с вътрешна симпатикомиметична активност). След първи прием на медикамента в групата с бета-блокерите е установено намаление на FEV₁ със 7.46%, което се повишава с 4.63% след прилагане на бета-агонист. Анализирани са и резултатите от 10 проучвания, при

които лечението с бета-блокери е провеждано от 3 дни до 4 седмици. При продължително лечение с кардиоселективен бета-блокери не е установена значима промяна в FEV₁. Намалението на FEV₁ е с 8.74% и е съпоставимо с резултата в групата с плацебо. Бета-блокерите без вътрешна симпатикомиметична активност (бизопрлол, метопролол) по-слабо намаляват FEV₁ (при еднократен прием с 6.5% и при продължително лечение с 5.94%).

В 10 проучвания е анализиран ефектът на бета-блокери при болни с ХОББ. Не е установена разлика между ефектите на бета-блокерите върху FEV₁ при еднократен и многократен прием и не е наблюдавано влошаване на белодробната симптоматика.

Данните от метаанализа на Salpeter и сътр. сочат, че след прилагане на първа доза кардиоселективен бета-блокери се установява леко повишаване на FEV₁, което не е свързано с клинични промени. След продължително лечение от няколко дни до няколко седмици FEV₁, симптоматиката и дозата на прилаганите инхалери не се променят. Приложение на кардиоселективни бета-блокери, в сравнение с плацебо, се свързва с повишаване на отговора към бета₂-агонистите. В нито едно от 80-те проучвания с кардиоселективни бета-блокери не е установено влошаване на симптоматиката от страна на дихателната система.

В тях обаче са включени болни с леки форми на астма или ХОББ, тъй като болни с тежки форми обикновено се изключват. Тези проучвания са краткотрайни, поради което не може да се каже какви са ефектите от продължителното прилагане на кардиоселективните бета-блокери върху тежестта и честотата на изострянето на симптоматиката на астмата след неколкомесечно приложение на медикаментите.

Принципните постановки за лечение на болни със заболявания на горните дихателни пътища поставят бета-блокерите в групата на контрариндицираните медикаменти.^{6,10,14-18} Голяма част от доказателствата в полза на тези забрани са на базата на индуциране на остър бронхоспазм при приложение на високи дози некардиоселективни бета-блокери

предимно в резултат на блокиране на бета₂-рецепторите в бронхиалната гладка мускулатура.²¹⁻²⁴ Кардиоселективните бета-блокери имат 20 пъти по-мощен бета₁-блокиращ ефект, поради което, прилагани в терапевтични дози, бета₂-ефектът е незначителен.¹⁹ Оценените в мета-анализа бета-блокери са прилагани в средни до малко над супра-терапевтичните дози, например метопролол е прилаган в доза от 50 до 200 мг. В анализирания проучвания не са прилагани кардиоселективни бета-блокери в толкова високи дози, че да се излезе от кардиоселективността и да се премине към блокиране на бета₂-рецепторите. Наблюденията сочат, че при прилагане на бета-блокери без вътрешна симпатикомиметична активност минималното намаление на FEV₁, наблюдавано след приема на първата доза, се подтиска след няколко дни до няколко седмици. Повишаването на FEV₁ в резултат на прилагане на бета₂-агонисти при тези болни се задържа със седмици. Това може би е резултат от ъпрегулация или сензетизацията на бета₂-рецепторите, придружена от повишен ефект на ендогенна или екзогенна стимулация на бета₂-агонизма. Бета-блокерите с вътрешна бета₂-симпатикомиметична активност водят до даунрегулация на бета₂-рецепторите,²⁵⁻²⁸ докато бета-блокерите с вътрешна симпатикомиметична активност не повишават отговора към бета₂-агонистите.

За съжаление само малка част от болните с дихателни заболявания, нуждаещи се от лечение с бета-блокери, ги получават системно, поради съществуващия страх от странични ефекти.²⁹⁻³² В проучване сред 46 000 болни с астма и ХОББ, преживели миокарден инфаркт, се наблюдава значимо намаляване на общата смъртност в сравнение с плацебо-групата.³³ Други проучвания доказват, че бета-блокерите се понасят добре от болните с ХОББ и астма.³⁴⁻³⁶ В проучване се установява, че ХОББ и астма са често коморбидни състояния при стари хора, преживели миокарден инфаркт.³⁷

Смята се, че болните с ХОББ са с по-висок риск, отколкото тези с реактивни заболявания на горните дихателни пътища, за развитие на ИБС и други сърдечно-съдови заболявания, налагащи лечение с бета-блокери.

В мета-анализ се оценяват ефектите на кардиоселективни бета-блокери при болните с ХОББ и не се установяват значими промени във FEV₁ и дихателната симптоматика при еднократно и многократно приложение.³⁸ Подгрупов анализ доказва, че и при болните с реактивни дихателни заболявания, и тези с тежък ХОББ, изразяващ се с FEV₁ под 1.4 литра или по-малко от 50% от нормално очакваната стойност, не се установява разлика между двете групи.³⁹⁻⁴¹

Бизопролол е високо-селективен, нискодозиран бета-блокери с най-висока бета₁-селективност сред медикаментите с широки индикации – хипертония, исхемична болест на сърцето, сърдечна недостатъчност, аритмии и др. Убедителни са доказателствата за терапевтичен ефект и липса на странични изяви при прилагане на бизопролол (Конкор) при болни с болести на дихателната система.

И независимо, че анализите са правени преди повече две десетилетия, резултатите не са добре познати и все още съществува страх от приложение на бизопролол в практиката. В рандомизирано, плацебо-контролирано проучване при болни с не-астматично хронично обструктивно белодробно заболяване и съпътстваща стабилна ангина са съпоставени ефектите на атенолол, 100 мг, и на бизопролол (Конкор), 20 мг. Оценен е 24-часовият ефект на медикаментите върху сърдечната честота и съпротивлението на дихателните пътища. Сравнени с плацебо, и двата бета-блокери намаляват значимо сърдечната честота, след прием на атенолол се повишава съпротивлението на дихателните пътища, което остава непроменено след прием на плацебо и на бизопролол.⁴² Тези резултати доказват безопасността на бизопролол, в резултат на неговата висока бета₁-селективност.

В друго рандомизирано проучване са сравнени ефектите на бизопролол (Конкор) 10 мг, бизопролол 20 мг, атенолол 100 мг и плацебо върху белодробната функция. Бизопролол не повлиява съпротивлението на дихателните пътища по-добре от плацебо, докато то се увеличава след прием на атенолол.⁴³ Това проучване доказва, че дори в доза от 20 мг бизопролол запазва своята висока бета₁-селективност и не демонстрира бета₂-ефект.

Хроничната обструктивна белодробна болест в резултат на тютюнопушене е често установявана при болни с хипертония и с ИБС. Изследван е ефектът на бизопролол и ацебутолол върху дихателната функция при пушачи с хронични дихателни нарушения. След инхалиране на салбутамол 2x100 µg е прилаган бизопролол, ацебутолол или плацебо. Установява се, че ацебутолол подтиска бронходилатативните ефекти на салбутамол, докато бизопролол не ги повлиява.⁴⁴ Тези данни потвърждават високата кардиоселективност на бизопролол и безопасността от приложението му при болни на лечение със салбутамол.

Бета-блокерите са златен стандарт в лечението на някои сърдечно-съдови заболявания. Често срещана при сърдечно-болните пациенти е и патологията на дихателната система. Необходимо е лекарите да преценяват ползите от прилаганата терапия и да балансират отношението полза-риск за пациентите. Бета-блокерите могат да се прилагат при много случаи на заболявания на дихателната система, като препоръките са за избор на кардиоселективен представител на класа, а сред тези медикаменти безспорен фаворит е бизопролол, при който бета-селективността е най-висока и дори във високи дози той не повлиява бета₂-рецепторите на дихателните пътища.

Книгопис

1. Wadworth AN, Murdoch D, Brogden RN. Atenolol. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disorders. *Drugs*. 1991; 42:468-510.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.