

Бета-блокери и сърдечна недостатъчност. Мястото на bisoprolol (част I)

Д-р Борислав Георгиев, доц. Нина Гочева, г-р Вера Байчева, г-р Иван Иванов
Национална кардиологична болница

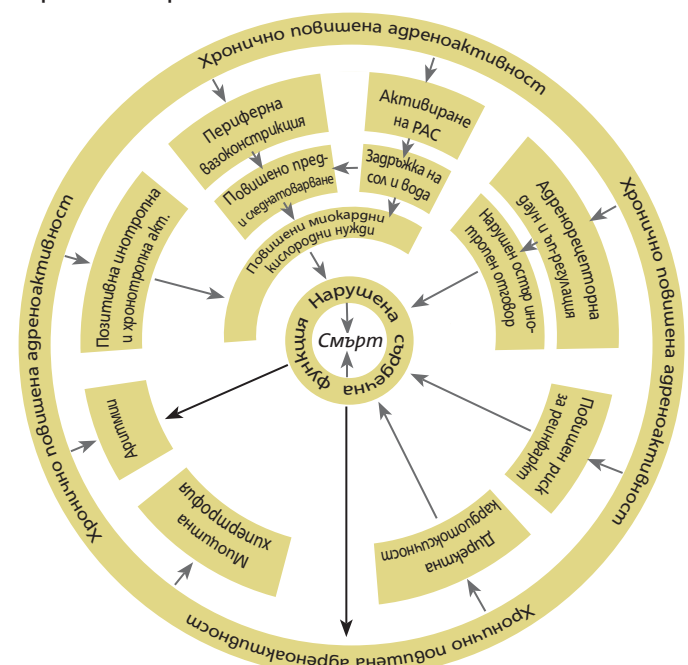
ХРОНИЧНА СИМПАТИКОВА АКТИВАЦИЯ И СВЪРЗАНИ С НЕЯ ПРОБЛЕМИ

Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) е резултат от увреждане на миокарда поради различни причини, например коронарна артериална болест, водеща до миокарден инфаркт (най-честата причина в западните общества), идиопатична дилатативна кардиомиопатия, пролонгиран сърдечно-съдов стрес/свързано-варване (хипертония, клапни пороци), токсини (алкохол, цитотоксични медикаменти), вирусни и паразитни инфекции (вирусен миокардит, болест на Chagas).¹⁻³ Независимо от вида на увреждащия фактор, свързаното с действието му критично понижаване на количеството на функциониращи миокардни клетки води до прогресивна левокамерна дисфункция. С цел компенсация на загубата на миокардни клетки и сърдечната дисфункция, водеща до понижено перфузия на органите, се активират редица компенсаторни хемодинамични и неврохормонални механизми, за да запазят нивото на кръвотока в жизнено-важните органи. Повишението на диастолното налягане, дължащо се на невъзможността да се изпразни камерата по време на систолата, повишава контрактилната способност на камерата (закон на Frank-Starling). Следващ компенсаторен отговор е активацията на симпатиковата нервна система, изявяваща се чрез освобождаване на катехоламини в ранния етап на заболяването и в последствие – активацията и на други невро-хормонални системи, като системата ренин-ангиотензин-алдостерон (РААС), и повишено освобождаване на цитокини, водещи до вазоконстрикция, задръжка на натрий и вода и ремоделиране на лявата камера, което по-късно води до левокамерна хипертрофия и дилатация.

Активацията на симпатиковата нервна система и на РААС в началото поддържа системното артериално налягане (чрез вазоконстрикция) и сърдечния дебит (чрез задръжане на течности и по механизма на Frank-Starling). Понижението на сърдечния дебит обаче води до повишение на крайния диастолен обем, който разтяга миокарда и възстановява миокардния контрактилитет за сметка на повишеното налягане. Понататъшното понижено на сърдечния дебит

води до допълнителна активация на симпатиковата система и вазоконстрикция.⁴ Повишението на следнатоварването обаче допълнително понижава сърдечния дебит, повишава крайното диастолно налягане и в началото води до развитие на хипертрофия, а след това и на дилатация на дясната камера.

На началната дилатация сърдечният мускул отговаря с множество механизми с цел да нормализира напрежението в сърдечната стена, но тези механизми се изчерпват в хода на прогресиращата дилатация и контрактилната способност на миокарда се понижава прогресивно – процес, известен като камерно ремоделиране. Днес ремоделирането се смята за основен механизъм на миокардната дисфункция при сърдечна недостатъчност. То включва хипертрофия и апоптоза на кардиомиоцитите, регресия до молекулен фенотип, експресиращ фетални гени и протеини и променящ характеристиките на екстрацелуларния матрикс.⁵ Симпатиковата активация играе важна роля в ремоделирането, водещо до увреждане на β -адренергичната рецепторна функция, некроза на миоцитите и фиброза и фиброза на екстрацелуларния матрикс.



Фиг. 1. Механизми на увреда на хроничната симпатикова активация

Сърдечната фиброза не само играе критична роля в развитието на миокардната ригидност и последващата диастолна дисфункция, но и води до промяна в електрическата активност на миокарда и развитие на летални аритмии и повишен риск от внезапна сърдечна смърт.

Ефекти на катехоламините върху миокарда

Симпатиковата активация настъпва рано в развитието на ХСН (преди активацията на РААС). На практика плазмената концентрация на норадреналина е предиктор за развитието на симптоматична ХСН, а така също и за настъпването на сърдечно-съдова или друга смърт.⁶⁻⁸

Към механизмите, по които хроничната симпатикова активация уврежда миокарда, се отнасят (фиг. 1):

- **Исхемични ефекти:** симпатиковата активация повишава сърдечната честота и предизвиква коронарна вазоконстрикция, която води до миокардна исхемия.
- **Ефекти върху кардиомиоцитите:** позитивният хронотропен и инотропен ефект на катехоламините индуцира хипертрофията на кардиомиоцитите. Неврохормоните могат да действат като растежни фактори и директно върху кардиомиоцитите. Миоцитната хипертрофия в контекста на оксидативния стрес индуцира програмираната клетъчна смърт (апоптоза).⁹
- **Понижен праг на камерна фибрилация:** хроничната симпатикова активация повишава риска за настъпване на внезапна сърдечна смърт при ХСН, тъй като понижава прага на камерна фибрилация.¹⁰ За това са отговорни няколко механизма, включително повишения автоматизъм на миоцитите, хипокалиемията (резултат от инфлукса на калиеви йони) и исхемията.
- **Стимулация на РААС:** хроничната симпатикова активация потенцира активността на ренина и ангиотензина. Това води до задръжка на сол и вода, констрикция на артериалните и венозните съдове и повишено камерно пред- и следнатоварване.¹¹

Адренорецепторна регулация при ХСН

Миокардът притежава α - и β -адренорецептори. Миокардните α -адренорецептори са най-рядко срещаният тип (честотата им е оценена в рамките на 2–23%), като почти всички са от тип α_1 .¹² β -Адренорецепторите са най-многобройни; 70–80% от тях са от тип β_1 . В табл. 1 са обобщени схематично ефектите на отделните рецептори.

При здрави индивиди β_1 - (основно) и β_2 -рецепторите медирират инотропния отговор на сърцето към симпатиковата стимулация. Сърцето притежава относително малко α -рецептори и медирираните от α_1 -рецепторите инотропни ефекти не са от голямо значение, въпреки че броят им може да нарасне при ХСН. Смята се, че α_1 -рецепторите са резервен механизъм по отношение на поддържането на сърдечния контрактилитет при ХСН. β -Ре-

Биологичен отговор	Медириран от
Растеж на кардиомиоцитите	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$
Положителен инотропизъм	$\beta_1, \beta_2, \alpha_1$ (минимален)
Положителен хронотропизъм	β_1, β_2
Миокардна токсичност	$\beta_1, \beta_2 (<\beta_1)$
Миоцитна апоптоза	β_1

Табл. 1. Биологичен отговор, медириран от адренорецепторите в сърцето.

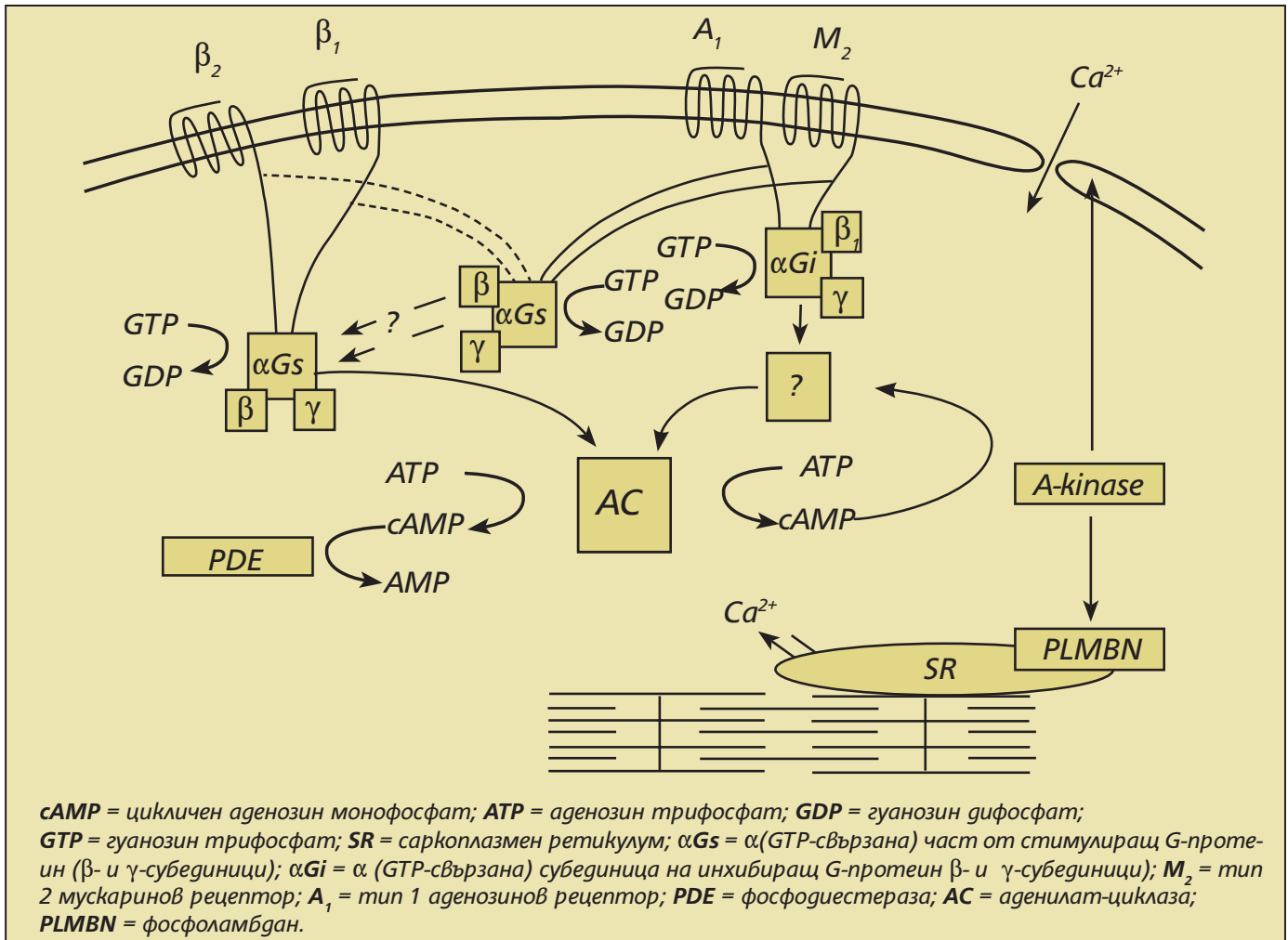
цепторите контролират активността на аденлат-циклазната система по пътя на регулаторния G-протеин, повлиявайки по такъв начин интрацелуларната концентрация на цАМФ (фиг. 2).¹³

Дългосрочната симпатикова активация води до атенюиран отговор на миокарда към катехоламините в резултат от субрегулация на β_1 -адренорецепторите и декуплирането на β_2 -рецепторите от техния ефекторен ензим (G-протеин-аденлат-циклазен комплекс). При исхемична дилатативна кардиомиопатия настъпва декуплиране и на β_1 - и на β_2 -рецепторите. Този феномен е свързан с увреждането на свързващите протеини (G-протеини), които инхибират или активират взаимодействието между β -рецепторите и ензима.

Нивото на суб-регулация на β_1 -рецепторите е по-високо при идиопатична дилатативна кардиомиопатия, отколкото при исхемична дилатативна кардиомиопатия, докато степента на декуплиране на β_1 -рецепторите от аденлат-циклазата е по-висока при исхемичната кардиомиопатия.

Терапевтични подходи при ХСН

ХСН е комплексно състояние. В миналото медикаментозната терапия на ХСН е била насочена предимно към повлияване на едема и подобряване на хемодинамиката. Днес основната цел на терапията на ХСН е понижаването на активността на симпатиковата нервна система и РААС и предотвратяването на увреждащите ефекти на невро-хормоналната активация върху миокарда и периферната циркулация.¹⁴ Понастоящем основните фармакологични класове за терапия на ХСН са диуретиците, АСЕ-инхибиторите, бета-блокериите и алдостероновите антагонисти (при сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA). В добавка към медикаментозната терапия се насърчава преустановяване на тютюнопушенето, контрол на телесното тегло (понижение на теглото при затлъстяване), диетични мерки (контрол на приема на течност и сол, редуция на консумацията на алкохол), контрол на хипертонията, контрол на хиперлипидемията, диагностика и ефективно повлияване на захарния диабет, физически упражнения (при възможност).¹⁵ При някои пациенти може да е необходимо добавянето на допълнителни медикаменти – антиаритмични препарати, антикоагуланти или вазодилататори. При отделни пациенти може да е наложително провеждането на процедури като коронарна реваскуларизация или



Фиг. 2. Комплекс от β-рецепторна аденилатциклаза по повърхността на кардиомиоцит от камера на човек.

имплантиране на пейсмейкър или кардиовертер-дефибрилатори. При пациентите в терминален стадий на сърдечна недостатъчност има показание за сърдечна трансплантация.

Механизми на действие на β-блокери при ХСН

β-Блокерите осъществяват ефектите си по няколко механизма:

Превенция на катехоламиновата токсичност

Съществуват данни, че активацията на β-рецепторите води до настъпване на дисфункции и смърт на кардиомиоцитите.¹⁶ Тези ефекти могат да бъдат медирирани чрез повишението на нивото на цАМФ, което води до повишение на вътреклетъчната концентрация на калций, която в дългосрочен план може да доведе до калциево свръхнатоварване и клетъчна некроза.¹⁷

Редукция на миокардната исхемия

Понижението на сърдечната честота чрез β-блокадата може да редуцира кислородните нужди на миокарда, а удължената диастола повишава коронарното перфузионно време.¹⁸ Съобщава се, че β-блокадата подобрява коронарния кръвоток и повишава афинитета на хемоглобина към кислорода при пациенти, преживели миокарден инфаркт.

Редукция на аритмиите

Повишеният автоматизъм на кардиомиоцитите, скъсеният акционен потенциал и миокардната исхемия (резултат от тахикардията и коронарната вазоконстрикция) повишава вероятността за развитие на аритмия. Наблюдения при експериментални животни (кучета) и хора, преживели миокарден инфаркт,^{19, 20} подкрепят тезата, че β-блокадата може да редуцира честотата на сериозните аритмии. Някои β-блокери имат вътрешна симпатикомиметична активност – тоест, при ниска ендогенна симпатикова активност медикаментите могат да предизвикат известна стимулация на β-рецепторите, но при повишение на степента на симпатиковата активност, напр. по време на физически упражнения, медикаментите антагонизират ефектите на симпатиковата стимулация. β-Блокерите с вътрешна симпатикомиметична активност вероятно са по-слабо ефективни по отношение на редукцията на честотата на аритмиите.²¹

Невроендокринни ефекти

Активацията на бъбречните β₁-адренорецептори стимулира освобождаването на ренин, което води до повишение на нивото на ангиотензин II и вазоконстрикция. Ако това доведе до понижаване на сърдечния дебит (в резултат на камерната

дисфункция), влошената бъбречна перфузия води до допълнителна активация на РААС, в резултат на което настъпва медирано от алдостерона задържане на сол и вода. Съществуват данни, че ангиотензин II може да предизвика директно некроза на кардиомиоцитите.²²

Хемодинамични ефекти

Хемодинамичните ефекти на бета-блокери се различават при остро и хронично приложение.

- Остро приложение

При остро приложение β -блокери обикновено имат ясно изразен ефект на понижаване на сърдечната честота и слабо негативен инотропен ефект. Разбира се, при пациентите с латентна сърдечна недостатъчност негативният инотропен ефект е нежелан. В хемодинамични проучвания бе доказано, че bisoprolol има незначителен негативен инотропен ефект.

Изследвано е влиянието на bisoprolol, 5 и 20 mg, върху хемодинамиката при пациенти с коронарна болест на сърцето, 2 часа след перорален прием с помощта на катетър в дясната камера и радионуклидна вентрикулография.²³ След прием на bisoprolol, 5 mg, се установява изразено понижаване на сърдечната честота, на „двойното произведение“ и на сърдечния индекс както при покой, така и по време на физическа активност. Тези хемодинамични промени са свързани с понижаване на кислородната консумация и са желани при пациентите със сърдечно заболяване. Известно е повишението на периферната артериална резистентност след остро приложение на бета-блокери без вътрешна симпатикомиметична активност и се приема за рефлекторна реакция. Ефектът от приложението на 20 mg bisoprolol се различава малко в качествено отношение в сравнение с ефекта на дозата 5 mg.²³

Bisoprolol повишава миокардната перфузия при коронарна болест на сърцето. В двойно-сляпо проучване при 25 пациенти със стабилна ангина приемът на bisoprolol, 10 mg, води до сигнификантно повишение на миокардната перфузия, потвърдено чрез ^{201}Tl -сканиране.²⁴ Редуцията на зоните на недостатъчна миокардна перфузия повлиява благоприятно левокамерната функция от енергийна гледна точка.

- Хронично приложение

Ефектите на хроничното приложение на bisoprolol са изследвани в проучването CIBIS при пациенти с ХСН с разнообразна етиология. Резултатите показват, че bisoprolol понижава сърдечната честота в дългосрочен план. При дългосрочно приложение на bisoprolol систолното артериално налягане се понижава слабо, но не сигнификантно, докато редуцията на диастолното артериално налягане е сигнификантна. Този ефект може да се дължи на редуцията на симпатиковия тонус.²⁵

КЛИНИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ С БЕТА-БЛОКЕРИ, РАЗЛИЧНИ ОТ BISOPROLOL

MDC (Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy)

Първото голямо дългосрочно проучване за оценка на ефектите на бета-блокадата върху заболя-

емостта.²⁶ Включва 383 пациенти с неусхемична дилатативна кардиомиопатия и лека до умерена сърдечна недостатъчност, раногмизирани към терапия с metoprolol (максимална доза 150 mg дневно) или плацебо. В групата на metoprolol се наблюдава сигнификантно понижаване на честотата на случаите на необходимост от сърдечна трансплантация спрямо плацебо (2 спрямо 19, $p=0.0001$).

RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction)

Проведено при 768 пациенти с неусхемична или неусхемична дилатативна кардиомиопатия и лека до умерена сърдечна недостатъчност на терапия с диуретик или диуретик, към която по рандомизационен принцип се добавя candesartan (ангиотензин II-рецепторен блокери) или enalapril и в последствие отново metoprolol или плацебо. Терапията с metoprolol е свързана с 54% понижаване на риска за настъпване на смърт, с гранична сигнификантност.

MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure)

3991 пациенти с исхемична или неусхемична дилатативна кардиомиопатия и лека до умерена сърдечна недостатъчност са раногмизирани към терапия с metoprolol ZOK или плацебо. Терапията с metoprolol редуцира общата смъртност с 34%, годишната смъртност от 11.0 до 7.2%, внезапната сърдечна смърт с 41% и смъртта поради влошаване на сърдечната недостатъчност с 49%.

Carvedilol Heart Failure Program

1094 пациенти с ХСН (средна фракция на изтласкване 23%) и клас по NYHA II, III и IV са раногмизирани към терапия с carvedilol или плацебо в програмата, която включва четири координирани проучвания. В три от тях не се установява сигнификантно подобрение, но ретроспективният анализ отчита редуция на смъртността с 65% в сравнение с плацебо.

Australia and New Zealand Study

При 451 пациенти с хронична стабилна сърдечна недостатъчност с исхемична етиология 6-месечната терапия с carvedilol подобрява левокамерната фракция на изтласкване, но се наблюдава леко влошаване на симптомите на сърдечната недостатъчност. Не се установява сигнификантно понижаване на смъртността, а понижението на честотата на хоспитализациите е на границата на значимостта.

COPERNICUS

Двойно-сляпо рандомизирано проучване на carvedilol спрямо плацебо при 2289 пациенти с ХСН клас IV по NYHA. Терапията с carvedilol понижава общата смъртност с 35% и комбинирания риск от смърт или хоспитализация с 24%.

Следва продължение