

Бета-блокери и прогресия на коронарната атеросклероза: общ анализ на 4 интраваскуларни ултразвукови проучвания

Бета-адренергичните блокери редуцират честотата на рекурентния миокарден инфаркт и общата смъртност при пациенти с миокарден инфаркт. Все още обаче не е известно дали бета-блокерите оказват директен ефект върху коронарната атеросклероза, водещ до понижаване на честотата на рекурентния миокарден инфаркт и общата смъртност.

Цел. Оценка на връзката между терапията с бета-блокери и забавянето на прогресията на атерома при възрастни пациенти с установена коронарна артериална болест.

Дизайн. Post hoc, групов анализ на данни от 4 интраваскуларни ултразвукови (IVUS) проучвания, проведени в САЩ, Европа и Австралия.

Пациенти. 1515 пациенти с коронарна болест.

Интервенции. Оригиналните проучвания използват три различни статина, калциев антагонист, ACE-инхибитор или инхибитор на ацил-КоА-холестерол-ацилтрансферазата.

Измервания. Промените в обема на атерома, определени с помощта на IVUS след ажустирание на възможните грешки при използването на модели на линейно-смесени ефекти, са съпоставени с измененията, настъпили при пациенти, които не са приемали бета-блокери.

Резултати. Анамнезата за миокарден инфаркт, ангина или хипертония е по-вероятна при пациентите, получаващи бета-блокери ($n=1154$), в сравнение с онези, които не приемат бета-блокери ($n=361$). Измерената годишна обемна промяна на атерома е статистически сигнификантно по-малка при пациентите, получаващи бета-блокери. Тази зависимост е в сила за едно- и мултивариантния анализ, контролиран за анамнеза за миокарден инфаркт, ангина и хипертония (среден обем на атерома [$\pm SE$], -2.4 ± 0.5 mm^3/g при лекувани пациенти -0.4 ± 0.8 mm^3/g при нелекувани пациенти; $P=0.034$). Обемът на атерома сигнификантно се понижи по време на проследяването с IVUS при пациентите на терапия с бета-блокери ($P < 0.001$) и не се промени при пациентите, които не получаваха бета-блокери ($P=0.86$). Допълнително ажустирание е извършено за нивото на LDL-холестерола и съпътстващата медикация.

Ограничения. Пациентите не бяха рандомизирани към терапия с бета-блокери и интервенциите, освен бета-блокерна терапия, може да са оказали ефект и върху промяната на обема на атерома. Дали

прогресията на атеросклерозата, оценена чрез IVUS, е предиктор за сърдечно-съдовия изход, все още не е известно.

Заклучение. Анализът потвърждава, че бета-блокерите могат да забавят прогресията на коронарната атеросклероза. Резултатите от анализа подкрепят настоящите препоръки за дългосрочната употреба на бета-блокерите в терапията на повечето форми на коронарна болест.

Клиничните проучвания, проведени през 80-те години,¹⁻⁶ доказват, че бета-блокерите ефективно редуцират честотата на рекурентния миокарден инфаркт, внезапната сърдечна смърт и общата смърт при пациенти с миокарден инфаркт. Изследователите отгават тези ефекти на специфичните качества на бета-блокерите – редукция на миокардната кислородна консумация, симпатикова блокада, понижаване на артериалното налягане и евентуални анти-атеросклеротични ефекти. Първите три ефекта на бета-блокерите са потвърдени, но анти-атеросклеротичен ефект при човешки коронарни артерии не е доказан до момента.

За оценка на евентуалните анти-атеросклеротичните ефекти на много медикаменти върху коронарните артерии все по-често се използва интраваскуларната ехография (IVUS). Четири големи клинични проучвания използват IVUS за оценка на анти-атеросклеротичния ефект – REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering),⁷ CAMELOT IVUS погнпроучване (Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis Intravascular Ultrasound),⁸ ACTIVATE (Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation)⁹ и ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden)¹⁰. Проучването REVERSAL оценява ефектите на умерената спрямо интензивната липидо-понижаваща терапия със статини, погнпроучването CAMELOT IVUS – ефектите на калциевия блокери amlodipine и ACE-инхибитора enalapril, ACTIVATE – инхибитора на ацил-КоА-холестерол-ацилтрансферазата ractimibe, и ASTEROID – ефектите на агресивната липидо-понижаваща

Проучване, година (книгопис)	Лечение	Включени пациенти, n			Продължителност, месеци	Включващи критерии	Основни изключващи критерии	Съпътстваща медикация при Включването Вътресъдгов ултразвук
		Рандомизиранни†	Приключили проучването	Неприключили проучването				
REVERSAL, 2004⁷	Atorvastatin, 80 mg/ген, vs. pravastatin, 40 mg/ген	657	502	155 ^{††}	18	Клинични индикации за ангиография, с поне 1 артерия с намален диаметър > 20% и ниво на LDL-холестерин между 3.2 и 5.4 mmol/L след периода на изчистване от статина	ЛК ФИ <40% или умерена до тежка сърдечна недостатъчност	Aspirin - 93.7%; бета-блокери 75.5%; ACE-и - 42.6%; калциев антагонист - 34.9%; нитрати - 96.3%; липидопонижаваща медикация спряна поне 4 седмици преди Включването
CAMELOT IVUS substudy, 2004⁸	Amlodipine, 10 mg/ген, vs. enalapril, 20 mg/ген, vs. placebo	431	274	157 [§]	24	Клинични индикации за ангиография, с поне 1 артерия с намален диаметър > 20% и диастолично АН < 100 mmHg	ЛК ФИ <40% или умерена до тежка сърдечна недостатъчност	Aspirin, 89.7%; бета-блокери - 65.2%; нитрати - 72.5%; Статини - 41.4%; ACE-и и калциеви антагонисти са спрени преди Включването
ACTIVATE, 2006⁹	Pactimibe, 100 mg/ген, vs. placebo	534	408	126 ^{**}	18	Клинични индикации за ангиография, с поне 1 артерия с намален диаметър > 20%	ЛК ФИ <30% или сърдечна недостатъчност III-IV ФК	Aspirin, 88.5%; бета-блокери - 67.6%; ACE-и - 44.4%; калциев антагонист - 19.0%; нитрати - 39.9%; статини 80.5%
ASTEROID, 2006¹⁰	Rosuvastatin, 40 mg/ген	507	349	158 [¶]	24	Клинични индикации за ангиография, с поне 1 артерия с намален диаметър > 20% и без статинова терапия повече от 3 месеца през предходните 12 месеца	ЛК ФИ <35% или сърдечна недостатъчност III-IV ФК	Aspirin, 83.7%; бета-блокери - 84.2%; ACE-и - 53.3%; калциеви антагонисти - 35.1%; нитрати - 85.1%; липидопонижаваща терапия преустановена преди Включването

* ACE – ангиотензинконвертиращ ензим; ACTIVATE - Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation; ASTEROID - A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden; CAMELOT IVUS - Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis Intravascular Ultrasound; ФИ – фракция на изтласкване; REVERSAL - Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering.

† брой болни, включени в проучването.

†† 3 болни никога не са получавали изследвано лекарство, 85 са се отказали, 15 са отпаднали поради странични ефекти; 27 са изпуснати от проследяването и при 25 е имало технически проблеми в сонограмата от IVUS.

§ 26 болни са оттеглили съгласието си, 34 са отпаднали поради странични ефекти, 10 са изпуснати от проследяването, 33 са имали технически проблеми с недобър образ и 54 са прекъснали по други причини.

** 8 болни никога не са получавали изследвано лекарство, 35 са се отказали, 29 са отпаднали поради странични ефекти, 11 са изпуснати от проследяването и 43 са прекъснали по други причини.

¶ болни са оттеглили съгласието си, 63 са отпаднали поради странични ефекти, 14 са изпуснати от проследяването, са имали технически проблеми с недобър образ или не са проследени с IVUS и 16 са прекъснали по други причини.

Табл. 1. Характеристики на включените проучвания

терапии с rosuvastatin върху прогресията на честотата на коронарната атеросклероза. В нито едно проучване не е извършена оценка на анти-атеросклеротичните ефекти на бета-блокериите чрез определяне на количественото изменение на плаката с IVUS или друга техника. Нашата цел бе да определим зависимостта между съпровождащата бета-блокерна терапия и прогресията на коронарната атеросклероза в комбинираните популации на проучванията REVERSAL, CAMELOT IVUS, ACTIVATE и ASTEROID.

МЕТОДИ

Популационни извадки

Извадките от четирите проучвания са описани подробно в табл. 1.⁷⁻¹¹ В тях са включени пациенти с клинични индикации за коронарна ангиография (стабилна и нестабилна ангина, позитивни резултати на стрес-тест) със стеснение на лумена >20% на поне една артерия. В четирите проучвания на всеки 3 месеца е извършвана оценка на виталните параметри, съпътстващата медикация, липидни и глюкозни нива.

Интравакуларно ултразвуково изследване (IVUS)

В четирите проучвания е използван един и същи метод за оценка.⁷⁻¹¹ Катетерът се въвежда в изследвания съд и трансдюсерът се позиционира дистално от страничния клон, след което се изтегля назад с постоянна скорост посредством моторен механизъм. Започвайки от дисталния участък, стигайки до медиалния, се извършват измервания на външната еластична мембрана (ВЕМ) и областта на лумена на всеки 1 mm, в съответствие със стандартите на American College of Cardiology and the European Society of Cardiology.^{12, 13} В края на проучването е проведено проследяване на изследваните артериални сегменти. Данните от измерванията са оценени в една и съща лаборатория.

Обемът на атерома е изчислен като Σ (ВСМ – лумен). Тъй като обемните изчисления са в зависимост от дължината на изображението сегмент, обемът на атерома се изчислява по формулата: **(обем на атерома/брой изображения) x среден брой изображения за всички пациенти.**

Статистически анализ

Количествените данни са изразени като средни (SD), а категориите данни – като проценти. Характеристиките на пациентите, получаващи и не получаващи бета-блокерна терапия, са сравнени с помощта на hi test, използвайки нечифрени t test.

Проучване, година (книгопис)	Пациенти получавали бета-блокер, n (%)	Пациенти не получавали бета-блокер, n (%)
REVERSAL*, 2004 ⁷		
Atorvastatin, 80 mg/ген	176 (71.5)	70 (28.5)
Pravastatin, 40 mg/ген	179 (72.5)	68 (27.5)
Total (n = 493)	355 (72)	138 (28)
CAMELOT IVUS substudy*, 2004 ⁸		
Amlodipine, 10 mg/ ген	73 (80.2)	18 (19.8)
Enalapril, 20 mg/ ген	70 (79.5)	18 (20.5)
Placebo	81 (86.2)	13 (13.8)
Total (n = 273)	224 (82.1)	49 (17.9)
ACTIVATE*, 2006 ⁹		
Pactimibe, 100 mg/ ген	150 (74.3)	52 (25.7)
Placebo	148 (74.4)	51 (25.6)
Total (n = 401)	298 (74.3)	103 (25.7)
ASTEROID*, 2006 ¹⁰		
Rosuvastatin, 40 mg/ ген (n = 348)	277 (79.6)	71 (20.4)
Комбинирани (n= 1515) от 4-те проучвания	1154 (76.2)	361 (23.8)

* ACTIVATE - Acyl-CoA:Cholesterol Acyltransferase Intravascular Atherosclerosis Treatment Evaluation; ASTEROID - A Study To Evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden; CAMELOT IVUS - Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis Intravascular Ultrasound; REVERSAL - Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering.

Табл. 2. Използване на бета-блокери в четирите проучвания

РЕЗУЛТАТИ

Употреба на бета-блокериите

Анализът обхваща 2129 пациенти от 4 проучвания, от които 1533 пациенти приключват проучването; от тях употребата на бета-блокери е проследена при 1515. 76% (1154 пациенти) получават съпътстваща бета-блокерна терапия (табл. 2); 86% (993 пациенти) са на постоянна бета-блокерна терапия по време на проучването и 14% (161 пациенти) са получавали бета-блокер периодично, за среден период от 91% от продължителността на проучването. Metoprolol е най-често използваният бета-блокер във всички проучвания (46.2% в REVERSAL, 50.2% в CAMELOT IVUS, 53.4% в ACTIVATE и 41.1% в ASTEROID), следван от atenolol (съотв. 25.2%, 31.9%, 18.5% и 26.7%).

Характеристика на пациентите

Характеристиката на пациентите е представена в табл. 3. Средното диастолично артериално налягане е по-ниско при пациентите на терапия с бета-блокери ($P=0.063$). При тях са по-чести и анамнестичните данни за хипертония, ангина и миокарден инфаркт, както е по-честа и терапията с аспирин и нитрати; по-ниски са нивата на HDL-холестерол и са по-високи нивата на триглицеридите.

Бета-блокерна терапия и прогресия на коронарната атеросклероза

Изходният среден обем на атерома при пациентите, лекувани с бета-блокери по време на проучванията, е сходен с обема на атерома при пациентите, не получаващи бета-блокери (табл. 4). Прогресията на заболяването, след ажустиране на анамнестичните данни за хипертония, ангина и миокарден инфаркт, е редуцирана при пациентите на терапия с бета-блокери в сравнение с онези, не получаващи бета-блокери (средна $[\pm SE]$ промяна на обема на атерома $-2.4 \pm 0.5 \text{ mm}^3/\text{г}$ vs. $-0.4 \pm 0.8 \text{ mm}^3/\text{г}$; $P=0.034$). Обемът на атерома е сиг-

нификантно по-малък в периода на проследяването спрямо началото ($P<0.001$) – доказателство за регресия на болестта.

Терапията с бета-блокери е и в сигнификантна зависимост със забавянето на прогресията на коронарната атеросклероза в други модели (табл. 5). Повишената средна сърдечна честота по време на терапията е асоциирана с ускорена прогресия на атеросклерозата (корелационен коефициент 0.05; $P = 0.030$). Ажустирането на фактора сърдечна честота не нарушава зависимостта между терапията с бета-блокери и забавената прогресия на атеросклерозата.

При пациентите на терапия със статин е установена сигнификантна редукция на обема на атерома в сравнение с пациентите, не получаващи статин (средна промяна в обема на атерома $[\pm SE]$, $-2.2 \pm 0.4 \text{ mm}^3/\text{г}$ vs. $2.8 \pm 1.7 \text{ mm}^3/\text{г}$; $P=0.005$). Степента на прогресия е независима от приема на ACE-инхибитор (средна промяна в обема на атерома $[\pm SE]$ $-1.6 \pm 0.5 \text{ mm}^3/\text{г}$ vs. $-2.3 \pm 0.6 \text{ mm}^3/\text{г}$; $P=0.37$). Зависимостта между терапията с бета-блокери и забавянето на прогресията на атерос-

Характеристики	Пациенти получаваха бета-блокери, n (%)	Пациенти не получаваха бета-блокери, n (%)	P
Средна възраст (SD), y	57.8 (9.8)	57.7 (9.7)	0.82
Мъже, n (%)	829 (71.8)	270 (74.8)	0.27
Среден индекс на телесна маса (SD), kg/m^2	30.2 (5.5)	30.0 (5.5)	0.55
Анамнеза, n (%)			
Хипертония	915 (79.2)	232 (64.2)	<0.001
Диабет	221 (19.2)	72 (19.9)	0.74
Ангина	923 (80.0)	269 (74.5)	0.027
Миокарден инфаркт	435 (37.7)	72 (19.9)	<0.001
Сърдечна недостатъчност	35 (3.0)	13 (3.6)	0.59
Средно систолно налягане (SD), mmHg	130.9 (15.3)	130.3 (13.3)	0.50
Средно диастолично налягане (SD), mmHg	76.4 (8.2)	77.3 (7.5)	0.063
Средна сърдечна честота (SD), min^{-1}	66.3 (8.8)	69.0 (8.9)	<0.001
Средни нива на липиди (SD)			
Общ холестерол (mmol/L)	4.2 (0.9)	4.3 (0.9)	0.23
LDL-холестерол (mmol/L)	2.3 (0.8)	2.3 (0.8)	0.169
HDL-холестерол (mmol/L)	1.1 (0.3)	1.2 (0.3)	0.001
Триглицериди (mmol/L)	1.8 (1.1)	1.7 (0.9)	0.005
Средна кръвна захар на гладно (SD) (mmol/L)	6.2 (2.0)	6.3 (2.1)	0.72
Съпътстваща медикаментозна терапия, n (%)			
Aspirin	1148 (95.5)	330 (91.4)	0.006
ACE-инхибитори	509 (44.1)	147 (40.7)	0.23
Калциеви антагонисти	369 (32.0)	111 (30.1)	0.66
Нитрати	610 (52.8)	123 (34.1)	<0.001
Статини	1098 (95.1)	341 (94.5)	0.65

Табл. 3. Характеристика на пациентите

Модел	Очаквана средна промяна в обема на атерома ($\pm SE$), mm^3/g .		P
	Пациенти, получавали бета-блокери	Пациенти, не получаващи бета-блокери	
Използване на бета-блокери	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.034
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ (първична крайна цел)	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.034
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ; проучване	-2.5 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.033
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ; диастолично налягане [†]	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.033
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ, сърдечна честота [†]	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.034
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ; използване на статини	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.034
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ; среден LDL хол в хода на терапията	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.036
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ; употреба на aspirin и нитрати	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.034
Използване на бета-блокери; анамнеза за хипертония, ангина и МИ; среден HDL-хол и нива на триглицериди в хода на терапията	-2.4 \pm 0.5	-0.4 \pm 0.8	0.035
Използване на бета-блокери, оценка на тенденции; проучване	-2.3 \pm 0.5	-0.5 \pm 0.8	0.064

* HDL - high-density lipoprotein; LDL - low-density lipoprotein; MI – миокарден инфаркт.

† диастоличното налягане и сърдечната честота са включени в модела като средни стойности по време на лечението.

Табл. 4. Средна промяна на обема на атерома

клерозата е независима от понижението на LDL-холестерола.

Не се установява хетерогенност на степента на прогресия при бета-блокада по отношение на отделните подгрупи пациенти (P=0.36 за пол, P=0.27 за възраст, P=0.58 хипертония, P=0.63 за ангина, P=0.93 за миокарден инфаркт, P=0.50 за диабет, P=0.45 за терапия със статини и P=0.60 за терапия с ACE-инхибитор). Не се наблюдава сигнификантна разлика в степента на прогресия при пациентите на терапия с metoprolol спрямо atenolol (P=0.78).

Заклучение

Клиничните проучвания доказаха, че бета-блокерите съществено редуцират честотата на рекурентния миокарден инфаркт, внезапната сърдечна смърт и общата смъртност при пациентите с миокарден инфаркт.^{1-5, 16} Предполагаме благоприятен ефект на бета-блокерите е техният възможен антиатеросклеротичен ефект. При много животински модели е потвърдено забавянето на прогресията на атеросклерозата при бета-блокада.¹⁷⁻²¹ Антиатеросклеротичните ефекти на бета-блокерите обаче не са потвърдени за човешките коронарни артерии.

Проучването показва, че бета-блокерите имат значителен коронарен антиатеросклеротичен

ефект. Обемът на атерома се понижава статистически значимо с 2.4 mm^3/g при пациентите на терапия с бета-блокери, което съответства на регресия на обема на атерома с 1.3% за година. Степента на регресия е несигнификантна – в размер на 0.4 mm^3/g , за пациентите, не получаващи бета-блокери. Ефектът на бета-блокерите по отношение на регресията на атеросклерозата е слабо изразен в сравнение с този на агресивната статинова терапия в проучването REVERSAL.

Проведеният комбиниран анализ на данните от 4 големи клинични проучвания с IVUS доказва, че бета-блокадата е асоциирана със статистически сигнификантна редукция на годишната прогресия на степента на коронарната атеросклероза при пациенти с документирана коронарна артериална болест. Проучването хвърля допълнителна светлина върху благоприятните ефекти на бета-блокерите и подкрепя настоящите препоръки за дългосрочна терапия с бета-блокери при повечето форми на коронарна болест.

Реферирано по: Ilke Sipahi, E. Murat Tuzcu, Katherine E. Wolski, Steven E. Nissen et al. *Ann Intern Med.* 2007; 147:10-18
Анотация: г-р Мая Живкова