

Бизопролол редуцира честотата на сърдечната смърт и миокарден инфаркт при високо-рискови пациенти за период от 2 години след успешна съдова интервенция

Цел на проучването е оценката на дългосрочните кардиопротективни ефекти на бизопролол в рандомизирана, високо-рискова популация след успешна хирургична интервенция на големите съдове. Високо-рисковите пациенти са дефинирани според наличието на един или повече сърдечно-съдови рискови фактори и добутаминов ехокардиографски тест, позитивен за исхемия.

1351 пациенти са скринирани преди провеждането на хирургична интервенция, 846 от тях имат един или повече рискови фактори, а при 173 се установява исхемия по време на добутаминов ехокардиографски тест. 112 пациенти са рандомизирани към конвенционална терапия и към стандартна терапия с добавяне на бизопролол. 11 пациенти починаха в периоперативния период (до 1 месец след интервенцията). Рандомизираните пациенти продължиха терапията си след хирургичната интервенция. В периода на проследяване (средно 22 месеца, 11-30) е отчетено настъпването на миокарден инфаркт или смърт в групата от 101 пациенти.

Честотата на сърдечните инциденти в периода на проследяване в групата на бизопролол е 12% спрямо 32% в групата на конвенционална терапия ($P=0.025$). Сърдечно-съдова смърт настъпи при 15 пациенти, 9 от които на стандартна терапия и 6 – на терапия с бизопролол; миокарден инфаркт настъпи при 6 пациенти, 5 от групата на конвенционална терапия и 2 от групата на бизопролол.

Бизопролол сигнификантно редуцира дългосрочния риск за настъпване на смърт или миокарден инфаркт при високо-рискови пациенти след успешна хирургична интервенция на големите съдове.

Сърдечните инциденти са водеща причина за заболяемост и смъртност след успешно проведена хирургична интервенция на големите съдове. Например 3-годишната смъртност след периферен байпас възлиза на 30-40% и се дължи предимно на сърдечни причини.¹ Честотата на късната постоперативна сърдечна смъртност при тази група пациенти се дължи на подлежащата коронарна артериална болест.² Вниманието на лекарите трябва да бъде насочено не само към редуциране на периоперативната заболяемост и смъртност, но и към дългосрочната преживяемост.

Добутаминовата ехокардиография е полезна при оценката както на периоперативния, така и на късния сърдечен риск при кандидатите за съдова хирургия. По отношение на късните сърдечни инциденти, с най-важна прогностична стойност на добутаминовата ехокардиография са левокамерната функция в покой и степента на стрес-индуцираната исхемия.³ Потенциални стратегии за редукция на късния сърдечен риск са миокардната ре-

васкуларизация, периоперативната бета-адренергична блокада и дългосрочното приложение на бета-блокери. До момента на проучването е потвърден само ефектът на периоперативната бета-блокада по отношение на редукцията на късния риск от сърдечни инциденти.⁴

Известно е, че бета-блокадата с бизопролол редуцира честотата на периоперативната сърдечна заболяемост и смъртност при високо-рискови пациенти, претърпели интервенция на големите съдове.⁵ Цел на проучването е да се оцени ефекта на дългосрочната терапия с бизопролол върху честотата на късните сърдечни инциденти в тази популация високо-рискови пациенти.

В периода 1996–1999 г. са скринирани всички пациенти, подлежащи на елективна абдоминална аортна или инфраингвинална артериална реконструкция. Общо 1351 болни са скринирани за наличието на следните сърдечни фактори: възраст над 70 години, ангина, предходен миокарден инфаркт, компенсирани или предходна застойна сърдечна недостатъчност, настояща терапия на сърдечна аритмия или ограничена физическа активност. Всички пациенти с поне един рисков фактор са подложени на добутаминова ехокардиография. Високо-рисковите пациенти се дефинират чрез наличието на нарушение на движението на сърдечната стена по време на добутаминова ехокардиография.

112 пациенти, не приемали до момента бета-блокери, са рандомизирани към перорална терапия с бизопролол, 5-10 mg дневно ($n=59$) или стандартна терапия ($n=53$). При 11 пациенти настъпи смърт в постоперативния период (30 дни след интервенцията). Анализът е базиран на резултатите при 101 пациенти, от които 57 на терапия с бизопролол и 44 – на стандартна терапия.

Първият контролен преглед е извършен на 1 месец след изписването от болницата, а следващите – през 3-месечен интервал. Дозата на бизопролол е ажустирана според препоръките. При сърдечна честота >60 уд./мин., дозата на бизопролол е била повишена до 15 mg дневно, а при понижението <50 уд./мин. дозата на медикамента е била редуцирана до 2-5 mg дневно.

Използван е 16-сегментен, 5-точков модел.³ Исхемия на миокарда се приема в сегментите, при които се установява промяна на движението на стената по време на стрес (с изключение на акинезията, преминаваща в дискинезия, която се счита за механичен феномен). За всеки пациент е определен броят на абнормните сегменти, изчислен е wall motion score index (обща стойност, разделена на броя на засегнатите сегменти) в покой и при пиков стрес. Обширна стрес-

индуцирана исхемия е дефинирана при наличие на промени в движението на стената в поне 4 сегмента.

Пациентите са били проследявани за период от 11 до 30 месеца, средно 22 месеца. Едни и същи лица са извършвали добутаминовата ехокардиография и са отчитали късните сърдечни инциденти. Датата на последния преглед е използвана за определяне на времето на проследяване. Крайни критерии на проучването са клинично изяви остър миокарден инфаркт, летална сърдечна аритмия или рефрактерна застойна сърдечна недостатъчност, потвърдени електрокардиографски и аутопсионно. Не-фаталният миокарден инфаркт е диагностициран чрез определяне на сърдечни ензими и електрокардиографски.

Бета-блокага

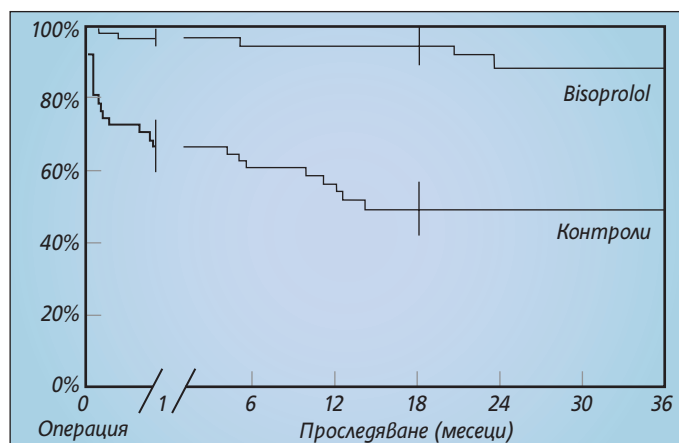
При 11 пациенти дневната доза на бисопролол е била повишена от 5 до 10 mg по време на проследяването; няма случаи на редуция на дозата на бисопролол 10 mg. Дозата на бисопролол е останала същата при 32 пациенти, приемащи 5 mg, и 25 пациенти, приемащи 10 mg бисопролол.

Резултати от проследяването

Проследяването е завършило при всички пациенти. Сърдечен инцидент е настъпил при 21 пациенти – сърдечна смърт при 15 и не-фатален миокарден инфаркт при 6. Сърдечна смърт е настъпила при 6 (11%) от групата на бисопролол и 9 (20%) от групата на стандартна терапия ($P=0.259$). Не-фатален миокарден инфаркт е настъпил при 1 (2%) от групата на бисопролол и 5 (11%) от групата на стандартна терапия ($P=0.083$). Композитният краен критерий (включващ сърдечна смърт и не-фатален миокарден инфаркт) е реализиран при 7 (12%) пациенти в групата на бисопролол и 14 (32%) пациенти в групата на стандартна терапия ($P=0.025$) (фиг. 1). Odds ratio за настъпването на сърдечна смърт или не-фатален миокарден инфаркт при високо-рискови пациенти с добавка на бисопролол към терапията е 0.3 (0.11–0.83).

Добутаминова ехокардиография

Обширна миокардна исхемия се установява при 44 пациенти, а ограничена – при 57. Протективният ефект на бета-блокадата по отношение на сърдечната инцидентност е подобен в двете групи – честотата на инцидентите при обширна исхемия е 11% в групата на



Фиг. 1. Каплан-Майерови криви за сърдечна смърт или миокарден инфаркт по време на проследяването.

бисопролол и 31% в групата на стандартна терапия, а при локализирана исхемия съответно 13% и 33% за двете терапевтични групи.

Исхемия на крайник

По време на проследяването 7 пациенти са претърпели повторна хирургична интервенция поради рекурентна исхемия на крайник, от които 2 от групата на бисопролол и 5 от групата на стандартна терапия ($P=0.47$).

Обсъждане

Това е първото рандомизирано проучване, доказващо понижаване на честотата на късните сърдечни инциденти при високо-рискови пациенти след хирургична интервенция на големите съдове при периперативна и продължителна постоперативна бета-блокага с бисопролол.

По време на 2-годишния период на проследяване настъпиха 21 сърдечни инцидента, 7 (12%) от които в групата на бисопролол и 14 (32%) в групата на стандартна терапия. Кардиопротективният ефект на бисопролол е подобен при ограничена исхемия (наличие на 1-3 исхемични сегмента по време на добутаминова ехокардиография) и при обширна исхемия.

Пациентите, при които се наблюдава миокардна исхемия по време на ST-сегментен мониторинг⁶ или изображение на миокардната перфузия,⁷ са с повишен риск за настъпване на късен сърдечен инцидент в сравнение с пациентите без миокардна исхемия. Пациентите с периперативен сърдечен инцидент или нестабилна ангина също са с повишен риск за настъпване на късен инцидент. Така например при периперативен миокарден инфаркт рискът от настъпване на сърдечна смърт в периода на проследяване нараства 3-7 пъти ($P=0.02$).

Ефектите на бета-блокерите в терапията на исхемичната болест на сърцето и сърдечната недостатъчност са добре проучени.⁸ Проучването доказва, че периперативната бета-блокага с бисопролол значимо редуцира риска от периперативен миокарден инфаркт и сърдечна смърт при високо-рискови пациенти, нуждаещи се от хирургична интервенция на голям съд. Механизмите, по които бета-блокерът проявява протективните си ефекти, са антиисхемични, антиаритмични и антиренин-ангиотензинови ефекти. Не се наблюдава повишение на честотата на исхемията на периферните съдове при пациенти, приемащи бисопролол. Това показва, че бета-блокадата не е контраиндицирана при наличието на периферна исхемична съдова болест. Назначението на кардиоселективен бета-блокер, бисопролол, на пациентите с висок риск съществено редуцира риска от периперативни и късни сърдечни инциденти.

Реферирано по материали на
Eur Heart J 2001;

22: 1353–1358, doi:10.1053/euhj.2000.2555
Реферирал: g-р Мая Живкова

Книгопис

1. Sonecha TN, Nicolaides AN. The relationship between intermittent claudication and coronary artery disease—is it more than we think? *Vasc Med Review* 1991; 2: 137–46.
2. Mangano DT. Perioperative cardiac morbidity. *Anesthesiology* 1990; 72: 153–84.

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