

Мястото на бета-блокериите В съвременното лечение на коронарната болест на сърцето и хроничната сърдечна недостатъчност – фокус върху бизопролол

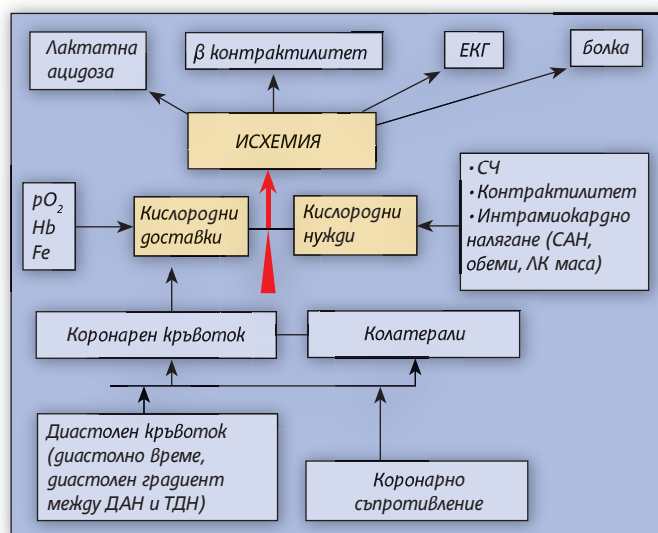
Доц. Елина Трендафилова

Отделение по спешна кардиология към Клиника по кардиология,
Национална кардиологична болница

Бета-блокериите са отдавна позната група медикаменти с широко приложение в медицината. От времето на тяхното откриване от сър James Black¹ и прилагането на първия от тях, пропранолол, за лечение на артериална хипертония от Prichard и Gillam през 1964 г.,² е изминал дълъг период, през който се появиха още много и усъвършенствани представители на тази група, големи рандомизирани проучвания доказваха кардиопротективните им ефекти, научихме много за страничните им ефекти, увеличиха се индикациите за тяхното приложение. Днес няма кардиологично заболяване, в лечението при което да не са индицирани бета-блокериите. Всъщност, проучванията доказваха, че 4 групи перорални медикаменти са кардиопротективни и намаляват сърдечно-съдовата смъртност: бета-блокери, статини, АСЕ-инхибитори/ангиотензин-рецепторни блокери (ARB) и антитромбоцитни медикаменти – аспирин и клопидогрел.

Ишемичната (коронарна) болест на сърцето (ИБС) е израз на ограничение на коронарния кръвоток поради атеросклеротична стеноза, спазъм, тромбоза, микросъдови промени или тяхната комбинация. Ишемия на миокарда възниква при нарушено равновесие между кислородните доставки и кислородните нужди на миокарда. В патогенезата на миокардната ишемия са включени различни фактори – насищането на хемоглобина с кислород, съответно наличието на хипоксемия или анемия и главно коронарния кръвоток, който се осъществява предимно в диастола. Миокардните кислородни нужди се определят главно от сърдечната честота и в по-малка степен от систолното артериално налягане, обемите на лявата камера (ЛК) и ЛК мускулна маса. Когато възникне миокардна ишемия, последователно настъпва лактатна ацидоза, намаление на контрактилитета на ЛК, ЕКГ промени и клинично изявена стенокардна болка (фиг. 1).

Бета-блокериите инхибират бета-рецепторните ефектори на симпатиковата нервна система. Бета-рецептори има във всички органи и тъкани, така че бета-блокериите имат системни и разнообразни ефекти. Основните ефекти от блокиране на β_1 -рецепторите са отрицателен инотропен ефект, намаление на сърдечната честота и редуциране на рениновата секреция, с което се потиска ренин-ангиотензин-алдостероновата система, намаляват се артериалното налягане и симпатиковата активация. Блокирането на β_2 -рецепторите всъщност е отговорно за страничните нежелани ефекти на бета-блокериите, като провокиране на бронхиална обструкция и увеличаване на съдовата резистентност, затова в кардиологията се налагат β_1 -селективните бета-блокери. Намалявайки сърдечната честота, силата на миокардната контракция и АН, бета-блокериите



Фиг. 1. Патогенетични фактори за ИБС

намаляват кислородните нужди и увеличават коронарния кръвоток чрез удължаване на диастолното време. Освен това, бета-блокериите намаляват токсичното действие на катехоламините върху миокарда, повишават прага на камерно мъждене при ишемия, повишават стабилността на коронарната плака, намаляват миокардната кислородна консумация и чрез редуция на липолизата, с което миокардът метаболизира повече глюкоза, отколкото мастни киселини, намаляват секрецията на ренин и така редуцират активността на ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Чрез всички тези механизми бета-блокериите осъществяват освен симптоматичен ефект (антихипертензивен, антиишемичен, антиаритмичен) и кардиопротективен ефект на намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност сред широка популация пациенти. Сред тях са болните с коронарна болест и хронична сърдечна недостатъчност. Бета-блокериите са показани за лечение на практически всички заболявания в кардиологията:

1. ИБС – ОМИ с ST-елевация, ОКС без ST-елевация – NSTEMI и НАП, за вторична профилактика след МИ, стабилна ангина пекторис.
2. Сърдечна недостатъчност.
3. Аритмии.
4. Превенция на внезапна сърдечна смърт.
5. Артериална хипертония.
6. Аортна дисекация.
7. Хипертрофична кардиомиопатия.
8. Вазовагелен синкоп.
9. При бременност.



Бета-блокери са индицирани при всички форми на ИБС, като полезните ефекти от лечението са налице при постигане на бета-блокада. В Европейското ръководство за лечение на ОМИ с ST-елевация³ се посочва, че много и големи рандомизирани проучвания доказват ползата от приложение на бета-блокери в остра фаза на МИ, но с някои ограничения, които дойдоха от проучването COMMIT, в което се доказва, че ранното рутинно приложение на метопролол в остра фаза на МИ намалява смъртността, реинфарктите и честотата на камерно мъждене, но увеличава ранния риск от развитие на кардиогенен шок.⁴ Болните, които за предразположени към развитие на ранен кардиогенен шок, са тези над 70 години, с прояви на сърдечна недостатъчност, систолно АН над 120 mmHg, синусова тахикардия над 110/мин. или със сърдечна честота над 60/мин. и тези, при които лечението започва късно след началото на инфаркта. Венозен бета-блокери в остра фаза на ОМИ е показан при болни с тахикардия и/или хипертония, при които няма контраиндикации и прояви на СН – клас IIB, ниво на доказателственост А. Перорален бета-блокери е показан при всички болни, при които няма контраиндикации и/или прояви на СН – клас I, А.

Вторичната профилактика с бета-блокери след преживян миокарден инфаркт е показана при всички пациенти, които нямат контраиндикации до края на живота им – клас I, ниво на доказателственост А.³ Съществуват доказателства, че бета-блокери след МИ увеличават преживяемостта (индикация клас I, А), намаляват реинфарктите (клас I, А), показани са за първична профилактика на внезапна сърдечна смърт (клас I, А) и за профилактика и/или лечение на късните камерни аритмии след МИ – клас IIa, B.³

При болни с ОК без персистираща ST-елевация бета-блокерите се прилагат както в острата фаза, така и за продължително лечение рутинно при всички болни, които нямат контраиндикации за това.⁵ В остра фаза на ОК без ST-елевация бета-блокерите се препоръчват при всички пациенти, при които няма контраиндикации, особено при тези с хипертония или тахикардия – клас I, B. За продължително лечение след епизод на ОК без ST-елевация бета-блокерите са показани при всички болни с намалена ЛК систолна функция – клас I, А. Данни от мета-анализ показват, че при пациенти с нормална ФИ продължителната терапия с бета-блокери намалява значително риска от смърт. В CRUSADE регистър за периода 2001–2004 година са проследени 115 950 болни, от които 72 054 са били с ОК без ST-елевация като 82% от тях са получили бета-блокери в първите 24 часа. Изключени са болни с кардиогенен шок. Резултатите показват, че ранното лечение с бета-блокери при всички болни без контраиндикации (вкл. при болни с или без прояви на СН, както и при тези под и над 80-годишна възраст) намалява значително смъртността, риска от развитие на шок и реинфаркт, без да променя честотата на поява на СН.⁶

При болни със стабилна ангина пекторис (САП) бета-блокерите се прилагат с две основни цели:

1. за подобряване на прогнозата (намаляване на смъртността и реинфарктите);
2. като антиисхемичен медикамент за редуция на миокардната исхемия (честота, продължителност и тежест на епизодите на миокардна исхемия).

Европейското ръководство за лечение на САП⁷ препоръчва бета-блокерите за подобряване на прогнозата при всички болни след МИ и/или с ЛК дисфункция – клас I, А. Мета-анализ на големите проучвания, оценяващи смъртността при пациенти, лекувани с бета-блокери или калциеви антагонисти, както и 59 по-малки проучвания показва, че няма сигурни доказателства, че който и да е от двата класа медикаменти подобрява прогнозата при болни със САП без преживян МИ и със запазена систолна функция.⁸

Като антиисхемично средство при САП бета-блокерите са медикамент на първи избор при всички болни болни

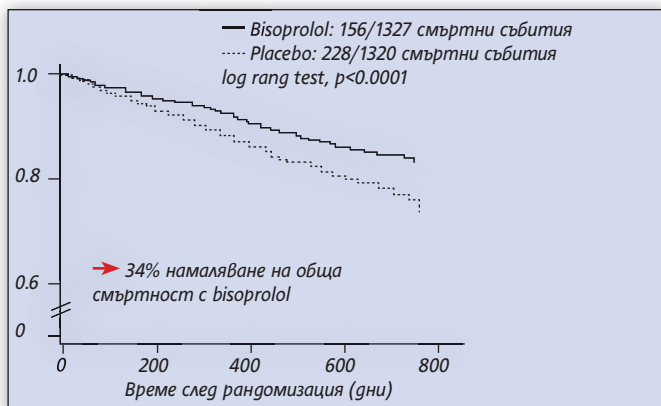
без контраиндикации – клас I, А.⁷ Препоръчва се започване на терапията с β_1 -блокери и титриране на дозата до бета-блокада. Според същия мета-анализ⁸ бета-блокерите имат предимства пред калциевите антагонисти и дълго действащите нитрати за намаляване на честотата на ангинозните пристъпи и на тяхната продължителност. Редица проучвания показват, че съдовете събития и внезапната сърдечна смърт (ВСС) имат циркадна вариация – честотата на исхемичните епизоди и тяхната продължителност е най-изразена в първите часове след събуждането.^{9, 10, 11} За да се постигне кардиопротекция и намаляване на ВСС, на миокардната исхемия и исхемичните мозъчно-съдови събития, е важно да се прилагат бета-блокери с удължено действие, постигащи 24-часова бета-блокада. Краткодействащите бета-блокери, приети вечер, имат минимално или никакво действие точно в ранните сутрешни часове, когато е пикът на исхемичните съдовете събития. За лечение на коронарната болест на сърцето се показани всички бета-блокери, но се предпочитат тези с удължено действие, висока β_1 -селективност и без вътрешна симпатикомиметична активност. Не бива да се забравя, че селективността е доза-зависима и при високи дози, близки до максималните, практически се губи.

Бета-блокерите навлизат по-късно в лечението на хроничната сърдечна недостатъчност, като до средата на 90-те години се считаше, че поради отрицателния си инотропен ефект те са противопоказани при пациенти с прояви на СН и систолна ЛК дисфункция. В съвременното лечение на СН бета-блокерите са средство на втора линия (при стабилни пациенти след започване на терапия с АСЕ-инхибитор/АРБ) и са показани при всички болни с редуцирана ЛК ФИ – клас I, ниво на доказателственост А.¹² Бета-блокерите са показали в големи рандомизирани проучвания, че подобряват преживяемостта, ЛК функция и качеството на живот, намаляват общата смъртност, внезапната сърдечна смърт и честота на хоспитализациите при болни с хронична систолна СН. Механизмите, по които това става, са намаляване на кислородната консумация и исхемията, антиаритмичен ефект и намаляване на ВСС, ефекти върху ремоделирането.

Къде е мястото на бизопролол и какви за доказателствата за неговия кардиопротективен ефект?

Бизопролол е високоселективен бета-блокери с удължено действие и еднократен прием, без вътрешна симпатикомиметична активност, което го прави подходящ за лечение на всички форми на ИБС и за лечение на СН. Високата селективност на бизопролол го прави подходящ и за приложение при пациенти с релативни контраиндикации, като захарен диабет и хронична обструктивна белодробна болест. В проучвания^{13, 14} се показва, че при 5-годишно лечение с бизопролол практически не се откриват метаболитни промени и не се индуцира промяна в бронхалната резистентност.

Антиисхемичният ефект на бизопролол е доказан в редица проучвания, най-голямото от които е TIBBS^{15, 16} – рандомизирано, двойно-сляпо, паралелно проучване, включващо 330 болни със стабилна ангина пекторис, положителен ВЕТ и над 2 исхемични епизода в Холтер ЕКГ запис, рандомизирани към бизопролол 10–20 mg дневно или бавно-действащ нифедипин 20–40 mg дневно. Крайната цел на проучването е да се сравни антиисхемичният ефект на двата медикамента – честотата и продължителността на исхемичните епизоди след 8-седмично лечение са значително по-малки в групата с бизопролол, като само бизопролол показва по-добър циркаден ефект на редуциране на сутрешните епизоди на исхемия. Удвояването на дозата и при двата медикамента не допринася съществени ползи. Болните са проследени до края на първата година по отношение на комбиниран показател от смъртност, миокарден инфаркт и хоспита-



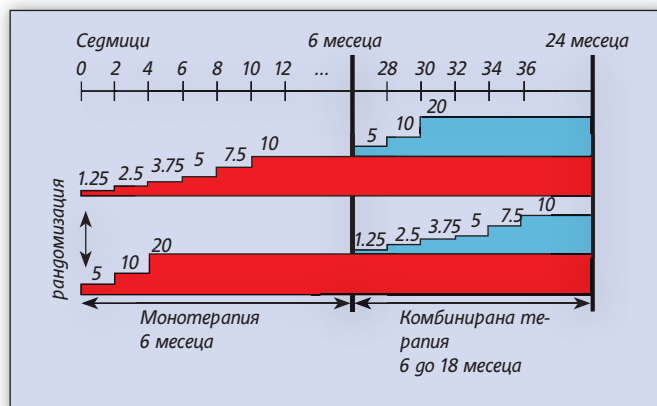
Фиг. 2. Намаляние на общата смъртност в проучването CIBIS II

лизация за нестабилна ангина пекторис, който е със сигнификантно по-ниска честота в групата с бисопролол – 17.5% спрямо 32.3%, $p=0.008$. TIBBS е от малкото проучвания при пациенти със стабилна ангина пекторис, което показва и кардиопротективен ефект освен антиисхемичния ефект.

Интересно проучване доказва антиаритмичните свойства на бисопролол.¹⁷ След успешна кардиоверсия по повод на предсърдно мъждане 128 болни са рандомизирани към лечение с бисопролол 5 mg дневно спрямо антиаритмичния медикамент от група III соталол в доза 160 mg дневно. Пациентите са проследявани в продължение на 12 месеца за рецидиви на предсърдно мъждане, като не се намира разлика в честотата на последващите рецидиви – 42% срещу 41%. Прояви на проаритмия и удължен QTc-интервал са регистрирани само в групата, лекувана със соталол. Бисопролол показва еквивалентни антиаритмични ефекти със соталол, но без изява на проаритмия.

Проучването CIBIS¹⁸ е първото голямо клинично проучване, което отвори пътя на бета-блокери към лечението на СН. С последвалите проучвания CIBIS II и CIBIS III бисопролол се утвърди като единият от четирите бета-блокери, индицирани за лечение на СН. В проучването CIBIS II (двойно слъпо, двойно контролирано, рандомизирано проучване) са включени 2 647 болни с хронична СН NYHA III–IV функционален клас и ЛК ФИ пог 35%. Болните са рандомизирани на бисопролол или плацебо, приложени към стандартна терапия с диуретик и АСЕ-инхибитор.¹⁹ CIBIS II е първото рандомизирано проучване с бета-блокери при СН, което показва намаляние на общата смъртност с 34% спрямо плацебо (11.8% в групата, лекувана с бисопролол, спрямо 17.3% за плацебо) (фиг. 2), като поради ранните и добри резултати проучването е спряно преждевременно, след 1.3 години.

Данните от това проучване се потвърдиха и от други големи рандомизирани студии, анализиращи редукция на обща смъртност – съответно с метопролол сукцинат (MERIT-HF) и с карведилол (COPERNICUS).^{20, 21} Бисопролол значимо намалява честотата на ВСС с 44% ($p<0.0011$), на хоспитализациите с 20% ($p<0.0006$), на хоспитализации по повод на влошаваща се СН с 36% ($p<0.0001$).^{19, 22} Поносимостта на бисопролол е сравнима с плацебо – честота на отпадане на болни от терапията около 15% и в двете групи. Субанализ на проучването CIBIS II, сравняващ ефекта на ниски, умерени и високи дози бисопролол една спрямо друга и спрямо плацебо, показва, че и трите дозови режима са кардиопротективни и намаляват общата смъртност сигнификантно повече спрямо плацебо,



Фиг. 3. Дизайн на проучването CIBIS III

но високите дози са по-ефективни от умерените и ниските дози. Преустановяване на лечението с бисопролол е по-често, настъпва по-рано в ниско-дозовата група и е свързано със значимо увеличаване на риска за смърт ($p=0.0002$).²³

В съвременните препоръки за лечение на хронична сърдечна недостатъчност се препоръчва първо лечение с АСЕ-инхибитор и диуретик и на втори етап добавяне на бета-блокери. Проучването CIBIS III тества хипотезата, че включването първо на бисопролол, а след това добавянето на АСЕ-инхибитор е еднакво ефективно по отношение на редукцията на общата смъртност.²⁴ Дизайнът на проучването е показан на фиг. 3.

В проучването са включени 1010 болни с новодиагностицирана хронична СН II–III функционален клас ЛКФИ пог 35%, които не са лекувани предшествващо с АСЕ-инхибитори/АРБ или бета-блокери, проследявани 1.25 години. Комбинираната крайна цел на проучването е обща смъртност и хоспитализации. Общата смъртност не се различава в двете групи както за целия период на проучването – HR 0.88 (95% CI 0.63–1.22, $p=0.44$), така и за първия период на монотерапия – HR 0.72 (95% CI 0.42–1.24, $p=0.24$). При стратегията «бисопролол първ» редукцията на ВСС в периода на монотерапия е сигнификантно по-голяма – HR 0.54 (95% CI 0.29–1.00, $p=0.049$), което означава редукция на абсолютния риск от ВСС с 2.6% и на релативния риск с 46%. Стартирането на терапията за СН с бета-блокери може да има допълнителни ползи за пациентите при еднаква редукция на общата смъртност с досега утвърдената стратегия «АСЕ-инхибитор първ».

Лечението с бета-блокери е икономически оправдано, сочи здравно-икономически анализ, според който лечението на всички пациенти след първи МИ с бета-блокери за 20 години ще доведе до 72 000 спасени живота, 62 000 предотвратени МИ и спестени 18 000 000 \$.²⁵

В заключение: практически всички пациенти с ИБС са показани за лечение с бета-блокери, като дозата на медикамента се титрира до постигане на бета-блокада, за да се постигнат максимално антиисхемичните и кардиопротективните ефекти. Бета-блокери са основен подобряващ прогнозата медикамент за лечение на пациенти с хронична СН със систолна дисфункция. Предпочитат се бета-блокери с висока β_1 -селективност, удължено 24-часово действие и без ISA, както е бисопролол.

Проучванията TIBBS и CIBIS са проведени с оригиналния bisoprolol на MERCK

Книгопис

1. Black J. et al. A new adrenergic beta-receptor-antagonist. *Lancet* 1964; 2:1080.
2. Pritchard V. and Gillam P. The use of propranolol in the treatment of hypertension. *BMJ* 1964; 2:725.

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