

Клинично приложение на бета-блокери – доказателства и противоречия (част 2)

Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Хипертония при пациенти на млада и средна възраст

Развитие на хипертонията

Днес разполагаме с повече информация за механизма на развитие и естеството на т. нар. „есенциална хипертония“. Класическото Фрамингамско проучване⁵⁴ проследи 3951 здрави хора, приемащи медикаменти, в продължение на 10 години. Заключенията от това проучване са представени в табл. 10. Развитието на диастолна (с/без систолна) хипертония при млади хора, особено мъже, е

тясно свързано с висок изходен индекс на телесната маса и повишение на теглото по време на проследяването, а диастолната хипертония е резултат от повишената периферна резистентност. Обратно, развитието на систолна хипертония при по-възрастни хора е свързано с леко повишение на телесното тегло и възниква *de novo* (в около 80% от случаите) от артериално налягане в норма или около горната граница на нормата. Този процес, особено при жени, е резултат от загубата на еластичност на артериите, свързана със стареенето.

Предиктори на изолираната диастолна хипертония (с/без систолна хипертония), ДАН >90 mmHg (±САН >140 mmHg)	Предиктори на изолираната систолна хипертония, САН >140 mmHg, ДАН <90 mmHg
1. Млада възраст	1. Напреднала възраст
2. Мъжки пол	2. Женски пол
3. Висок ИТМ в началото на проучването	3. Повишение на ИТМ по време на проучването (но по-слабо в сравнение с по-младите хора)
4. Повишение на ИТМ по време на проследяването	4. Изолираната систолна хипертония обичайно се развива от ниво на артериалното налягане в норма или в горните граници на нормата, а не върху диастолна хипертония
	5. Само в 18% от случаите изолирана систолна хипертония се развива при предходно ДАН >95 mmHg
5. Основен механизъм на изолираната диастолна хипертония е повишената периферна резистентност	6. Основен механизъм на изолираната систолна хипертония е повишената артериална ригидност (понижена еластичност)
N=3915 нелекувани здрави лица, средна възраст 48.5 години, проследени за 10-годишен период	

Табл. 10. Framingham Heart Study⁵⁴ – предиктори на диастолната хипертония (с/без систолна хипертония) и изолираната систолна хипертония.

САН – систолно артериално налягане, ДАН – диастолно артериално налягане, ИТМ – индекс на телесна маса

Две други проучвания потвърдиха резултатите от Фрамингамското проучване. Проучването Bogalusa Heart Study⁸⁴ проследява 3255 млади хора, започвайки от 4-годишна възраст за период от 26 години (до 42-годишна възраст). Установява се тясна зависимост между затлъстяването и развитието на хипертония. Друго проучване, проследяващо 36 424 млади лица за 8 години, показва, че индексът на телесната маса е най-силният предиктор за прехипертония⁸⁵. Друго голямо проучване при хора с нормално артериално налягане показва, че за 8-годишен период около 25% от проследяваните лица развиват хипертония и открива тясна връзка с повишените нива на възпалителните маркери (С-реактивен протеин)⁸⁶. Затлъстяването е важна причина за повишение на нивото на С-реактивния протеин.

Профил на хипертониците на млада и средна възраст с/без наднормено тегло/затлъстяване

Адипоцитите, особено при централна/абдоминална локализация, произвеждат васкуло-токсични адипокини, като TNF- α и IL-6. Лептин – хормонът на слабото тяло, също се продуцира в мастната тъкан и действа централно, стимулирайки симпатиковата нервна активност. Адипокините индуцират ендотелен възпалителен отговор, който е свързан с понижаване на секрецията на азотен оксид, повишена продукция на супероксиди, ендотелна дисфункция и инсулинова резистентност. Инсулиновата резистентност е свързана с повишение на секрецията на инсулин, който, както и лептин, стимулира централната симпатикова активност⁸⁷ и освобождаването на ренин⁸⁸. Това води до повишение на нивото на ангиотензин II, който допълнително стимулира симпатиковата активност⁸⁹, като по този начин се формира порочен кръг. Според някои автори симпатиковата активация предхожда затлъстяването^{90, 91}, а не е резултат от него. Високият симпатиков тонус води до понижена активност и чувствителност на бета-рецепторите, което води до понижена термогенеза и повишение на телесното тегло.

Хроничната симпатикова стимулация има вреден ефект върху сърдечно-съдовата система и е свързана със сърдечна некроза/апоптоза, повишен риск за предсърдно мъждене,⁹² повишен риск за образуване на атероми и левокамерна хипертрофия; всички тези състояния се повлияват благоприятно от β_1 -блокада. Има данни, че хипертонията при млади хора настъпва при симпатикова активация.⁹³ Младите хипертониците имат около два

пъти по-висока симпатикова активност в сравнение с нормотензивни контроли⁹⁰, тясно свързана със затлъстяването и биохимичните промени, асоциирани с метаболитния синдром^{84, 94}. Всички метаболитни промени са обратими и отзвучават при редукция на телесното тегло.

Високият агренергичен тонус на пациентите със затлъстяване води до повишение на ударния обем и на сърдечния дебит с около 20%⁹⁵⁻⁹⁷ и повишение на сърдечната честота. Персистиращото повишение на сърдечната честота (наг 85 уд./мин.) е предиктор на развитието на диастолна хипертония при млади хора и води до понижаване на артериалната еластичност⁹⁵⁻⁹⁷. Високото артериално налягане води до повишение на периферната резистентност поради неадекватната компенсаторна вазодилатация (спрямо повишения сърдечен дебит), дължаща се основно на ендотелната дисфункция⁹⁸.

Как бета-блокери понижават артериалното налягане при млади пациенти с хипертония с/без затлъстяване?

Бета-блокери без вътрешна симпатикомиметична активност понижават артериалното налягане по различни механизми. За медикаментите без вътрешна симпатикомиметична активност плазмената ренинова активност е от значение като маркер за повишената симпатикова активност и като директно действащо вещество. Следователно един медикамент, като атенолол, ефективно понижават плазменото рениново ниво и понижават значимо артериалното налягане при пациенти с висока или нормална ренинова активност, но има слаб ефект при пациенти с ниска ренинова активност, обратно на диуретичния отговор⁹⁹. Реалното понижаване на артериалното налягане се реализира чрез понижаване на сърдечната честота и сърдечния дебит, а съдовата резистентност е леко повишена, както и плазмените нива на норадреналина¹⁰⁰. Бета-блокери с вътрешна симпатикомиметична активност, като пиндолол, понижават артериалното налягане чрез понижаване на съдовата резистентност чрез β_2 -стимулация; наблюдава се и понижаване на плазмената ренинова активност, сърдечната честота и сърдечния дебит¹⁰⁰. Вътрешната симпатикомиметична активност на бета-блокери оказва ефект върху периферната съдова резистентност чрез директен ефект върху ендотела и освобождаването на азотен оксид (NO), както е в случая на бопиндолол¹⁰¹ и целипролол¹⁰². Някои изследователи смятат, че небиволол действа по същия начин чрез β_2 ¹⁰³ и β_3 -вътрешна симпатикомиметична активност.¹⁰⁴⁻¹⁰⁶

Еднаква антихипертензивна активност ли имат бета-блокери?

Отговорът е не. β_1 -Вътрешната симпатикомиметична активност понижава антихипертензивната активност на бета-блокери.¹⁰⁷ Така ксамотерол, с много висока β_1 -вътрешна симпатикомиметична активност, всъщност повишава артериалното налягане в покой. β_2 -Блокадата, чрез блокиране на β_2 -вазодилаторните рецептори, понижава антихипертензивната активност; високоселективните β_2 -блокери повишават артериалното налягане с около 7/5 mmHg.¹⁰⁸ Следователно неселективните бета-блокери, като пропранолол и надолол, са по-малко ефективни от атенолол по отношение на понижението на артериалното налягане. По-ниската ефективност на неселективните медикаменти е особено изразена при пушачите; никотинът стимулира освобождаването на адреналин и β_1 - и β_2 -блокадата води до изразен пресорен отговор, медиран чрез алфа-констрикцията¹⁰⁹.

Атенолол е умерен β_1 -селективен блокер и в доза 100 mg блокира около 80% от β_1 -рецепторите и 25% от β_2 -рецепторите, за разлика от липсата на практическа блокада на β_2 -рецепторите от бизопролол 5–10 mg¹¹⁰. Бизопролол не се различава от АСЕ-инхибиторите по ефекта си върху локалната съдова резистентност и понижава артериалното налягане по-ефективно от атенолол и други антихипертензивни медикаменти при млади хора (табл. 11)¹¹¹.

24-часов контрол на артериалното налягане

Нощното артериално налягане е най-добрият предиктор на сърдечно-съдовите инциденти. Поради това 24-часовият контрол на артериалното налягане е от голямо значение, особено в ранния утринен период, по време на пика на артериалното налягане. Дори малки или липсващи разлики в артериалното налягане през деня могат да доведат

Медикамент	Средна възраст, години	24-часово средно артериално налягане, mmHg
Amlodipine	49	144/95
Doxazosin	46	154/102
Lisinopril	47	136/89
Bisoprolol	43	135/86
Bendrofluazide	52	148/99

Табл. 11. Предимство на терапията с бета-блокери (бизопролол) в сравнение с други антихипертензивни режими при млади пациенти; рандомизиран, двойно-сляп, кръстосан дизайн

до големи разлики нощем или рано сутрин. Атенолол при еднократно дневно приложение (с плазмен полуживот 6–7 часа и отношение максимален/минимален контрол за 24-часовия период 31%) има по-ниска 24-часова антихипертензивна ефективност от бизопролол (с плазмен полуживот 10–12 часа и отношение максимален/минимален 24-часов контрол на налягането 78%), особено в ранните утринни часове.

Лewокамерна хипертрофия

При хипертоници на средна възраст, проследени за 20-годишен период, индексът на телесната маса и плазменото ниво на норадреналина са предиктори на левокамерната маса, като норадреналиновото действие е независимо от индекса на телесната маса и систолното артериално налягане¹¹².

Във Фрамингамското проучване¹¹³ левокамерната хипертрофия, установена чрез ЕКГ, е най-мощният коронарен рисков фактор. При хипертоници на млада и средна възраст атенолол ефективно редуцира левокамерната хипертрофия, установена електрокардиографски, за 5-годишен период.¹¹⁴

При ехографско проследяване на левокамерната хипертрофия бета-блокери показват по-ниска ефективност като клас в сравнение с АСЕ-инхибиторите по отношение на редуцията на левокамерната маса. Бета-блокери с висока β_1 -селективност (бизопролол) са ефективни колкото и АСЕ-инхибиторите в редуцията на левокамерната маса¹¹⁵.

Метаболитни промени, индуцирани от бета-блокери

β_2 -блокадата е свързана с изразени метаболитни нарушения, засягащи хомеостазата на кръвната захар, HbA_{1c} , инсулиновата чувствителност, свободните мастни киселини, плазменото ниво на триглицеридите, VLDL и HDL. Следователно неселективните медикаменти, като пропранолол, тимолол и надолол, имат най-неблагоприятни ефекти, следвани от частично селективните β_1 -блокери, като метопролол и атенолол. Високоселективните β_1 -блокери, като бизопролол (5–10 mg), нямат метаболитни ефекти и не повлияват кръвната захар, инсулиновата чувствителност и липидите, както α -блокери (карведилол) и β_2 -блокери с вътрешна симпатикомиметична активност.

Поради епидемията от затлъстяване, засягаща западното общество и много развиващи се страни, нараства интересът към β_3 -рецепторите и

Проучване	Бета-блоккер	Средна възраст, години	Начално артериално налягане, mmHg	Пулсово налягане, mmHg	Резултати
IPPPSH ¹¹⁶	Окспренолол (vs диуретик)	52	173/108	65	По-малко коронарни инциденти при мъже (непушачи) в групата на окспренолол
MRC mild Hypertension ⁶⁰	Пропранолол (vs плацебо vs диуретик)	51	161/98	63	По-малко коронарни инциденти в групата на пропранолол, по-малко инсулти в групата на диуретика
MAPHY ¹¹⁷	Метпролол (vs диуретик)	52	167/108	59	Метпролол превъзхожда диуретика в коронарната превенция
UKPDS (диабетици) ⁵⁰	Атенолол (vs каптоприл)	56	159/94	65	Без значима разлика, но тенденция в полза на атенолол по отношение на редуцията на всички 7 изследвани показателя

Табл. 12. Бета-блоккерите като медикаменти на първа линия (в рандомизирани, контролирани проучвания) понижават честотата на коронарните инциденти при млади пациенти с хипертония (тясно пулсово налягане)

асоциацията им със затлъстяването и диабета. β_3 -Рецепторите се експресират в бялата и кафявата мастна тъкан и в скелетните мускули. Агонистите на β_3 -рецепторите повишават липолизата, окислението на мастните киселини, разхода на енергия и инсулиновата чувствителност; поради това на β_3 -рецепторите се възлагат надежди като средство в борбата срещу затлъстяването и диабета. Обратно, β_3 -блоккерите (както и β_2 -блоккерите) могат да доведат до повишение на телесното тегло и метаболитни промени.

Бета-блоккерите като медикаменти на първа линия при хипертоници на млада и средна възраст и превенция на тежките сърдечно-съдови инциденти

В табл. 12 са представени данните за рандомизирани, контролирани проучвания при пациенти с хипертония и наднормено тегло на средна и млада възраст, приемащи бета-блокери като терапия на първа линия. Бета-блоккерите са по-ефективни от плацебо и диуретиците (макар и в дози, по-високи от препоръчителните днес) в превенцията на коронарните инциденти. Това е от съществено значение, тъй като коронарните инциденти са много по-чести от инсултите при хипертоници на млада и средна възраст¹¹⁴.

В табл. 13 са представени резултатите от проучването MRC, включващо пациенти с умерена хипертония и наднормено тегло (среден индекс на телесната маса 27); пропранолол е по-ефективен от плацебо и диуретици в превенцията на сърдечните инциденти¹¹⁸, въпреки че систолното налягане е по-ниско в групата на диуретиците, което показва, че съществуват и други важни фактори за превенцията на коронарните инциденти. Резултатите от проучванията MRC и IPPPSH (също включващо па-

циенти с наднормено тегло – индекс на телесната маса около 27) показваха, че бета-блоккерите водят до сигнификантно понижение с 21% на риска за коронарен инцидент в сравнение с диуретиците¹¹⁹. Коронарната превенция за неселективния бета-блоккер пропранолол е ограничена само до непушачи. В проучването MRC при пациенти с лека хипертония пропранолол (спрямо плацебо) редуцира сигнификантно честотата на миокардния инфаркт с 33% и честотата на инсултите с 47% при непушачи. Обратно, в проучването MAPHY умерено селективният β_1 -блоккер метпролол прегодвратява коронарните инциденти при пушачи¹²⁰.

Механизъм на благоприятния ефект на β_1 -блоккерите при хипертоници на млада и средна възраст

Понижението на артериалното налягане *per se* понижава риска за развитие на инсулт, независимо от използваните медикаменти. За разлика от диуретиците, бета-блоккерите понижават риска от миокарден инфаркт. Вероятната причина за това

Пол	Бендрофлуазид	Пропранолол	Плацебо
	Честота на миокардния инфаркт		
Мъже	23.2*†	17.8	19.0
Жени	22.2††	15.7**	20.8
Общо	22.7*†††	16.8*	19.8

Табл. 13. MRC Mild Hypertension Study¹¹⁸ – предимство на пропранолол спрямо плацебо и диуретици в превенцията на миокардния инфаркт

Ефекти на пропранолол, диуретици и плацебо при трансмурален миокарден инфаркт, честота за 1000 пациенто-години наблюдение. Сигнификантна разлика на честотата спрямо контролната група, **P<0.01, *P<0.05. Сигнификантна разлика на честотата спрямо групата на пропранолол, ††† P<0.0001, †† P<0.001, † P<0.05

е способността на β_1 -блокери да инхибират сърдечно-съдовите токсични ефекти на хронично повишената симпатикова активност; това води до облекчаване на работата на сърцето, удължаване на времето на диастолно пълнене, понижаване на прага за камерно мъждене, забавена прогресия на атеросклеротичните процеси¹⁶, понижаване на риска за руптура на плаката и обратно развитие на левокамерната хипертрофия¹⁵.

ЗаклЮчения

1. При пациентите с исхемия – ранна или късна постинфарктна исхемия или хронична исхемия, β_1 -блокадата има сигнификантни благоприятни ефекти по отношение на редуцията на сърдечно-съдовите инциденти. β_1 -блокадата се реализира по следните механизми: 1) понижаване на сърдечната дейност чрез понижаване на сърдечната честота, систолното артериално налягане и камерния контрактилитет; 2) удължаване на диастолното пълнене на коронарните артерии; 3) повишаване на прага за развитие на камерно мъждене; 4) забавяне на атеросклеротичния процес; 5) понижаване на риска за руптура на плаката, тоест ефект на стабилизация на плаката; 6) понижаване на риска за сърдечна руптура; 7) понижаване на размера на инфаркта; 8) понижаване на честотата на реинфарктите. Вътрешната симпатикомиметична активност понижава ефективността на бета-блокери.

2. При сърдечна недостатъчност лечението с бета-блокери (карведилол, метопролол и бисопролол), добавено към терапията с АСЕ-инхибитор, води до понижаване на общата смъртност с 35%. Резултатите от CIBIS III показват, че бета-блокери като медикаменти на първа линия са толкова ефективни, колкото и АСЕ-инхибиторите като медикаменти на първа линия, по отношение на понижаването на заболяемостта и смъртността от умерена/тежка сърдечна недостатъчност. Благоприятните ефекти се реализират по посочените по-горе фактори, които редуцират исхемията, и още един изключително важен фактор – инхибицията на β_1 -катехоламин-индуцираната некроза/апоптоза. Вътрешната симпатикомиметична активност (характерна за ксамогерол, буциндолол) значимо понижава ефективността, въпреки че симпатиколитичният ефект на буциндолол е значителен. Необходими са повече данни за ефектите на небиволол при по-млади пациенти със систолна сърдечна недостатъчност, за да бъде потвърдена ефективността на този медикамент.

3. Ролята на бета-блокери в терапията на хипертонията бе подхвърлена на съмнение след

публикуването на препоръките на National Institute of Clinical Excellence (NICE) във Великобритания, които посочват, че бета-блокери вече не са предпочитани медикаменти за начална терапия на хипертонията (за терапия на първи избор при млади пациенти с хипертония се препоръчват АСЕ-инхибиторите); не се насърчава използването на комбинацията от бета-блокери и диуретик поради повишения риск за развитие на диабет. Множество клиницисти не са съгласни с тези препоръки.

4. Резултатите от Фрамингамското проучване и други големи епидемиологични проучвания показват, че развитието на диастолна с/без систолна хипертония при по-млади хора е тясно свързано с повишаване на обиколката на талията (нагнормено тегло, затлъстяване) и повишаване на периферната резистентност. Обратно, систолната хипертония на възрастните се развива предимно *de novo* в резултат на стареене на артериите, а не въз основа на диастолната хипертония.

5. Централното затлъстяване при по-млади хора е свързано с ендотелно възпаление и дисфункция, инсулинова резистентност, значително повишен симпатикова активност и повишен сърдечен дебит, сърдечна честота и артериално налягане – хемодинамично състояние, идеално за лечение с β_1 -блокери. Както вече бе отбелязано, продължителното повишаване на симпатиковата нервна активност е изключително опасно за сърдечно-съдовата система.

6. Приложението на β_1 -блокери понижава артериалното налягане чрез понижаване на сърдечния дебит (вероятно е участието на ренин). Ефектите върху β_2 -рецепторите и β_1 -рецепторното блокиране при налична вътрешна симпатикомиметична активност понижават антихипертензивната ефективност на бета-блокери. β_2 -рецепторната блокада при налична вътрешна симпатикомиметична активност понижава артериалното налягане чрез понижаване на периферното съдово съпротивление.

7. При млади пациенти с хипертония бета-блокери водят до обратно развитие на левокамерната хипертрофия, диагностицирана електрoкардиографски и ехокардиографски. Високата β_1 -селективност (атенолол има умерена селективност) осигурява обратимост на ехокардиографската левокамерна хипертрофия, сходна с тази на АСЕ-инхибиторите.

8. Индуцираните от бета-блокери метаболитни нарушения (на липидите, кръвната захар и инсулиновата резистентност) се дължат на β_2 -рецепторния ефект (и вероятно на блокиране на

β_3 -рецепторите). Тези метаболитни нарушения се избягват с приложението на високоселективни β_1 -блокери (бизопролол) или алфа-бета блокери (лабеталол).

9. В проучвания с пациенти с хипертония и наднормено тегло на млада и средна възраст с относително широко пулсово налягане (59–65 mmHg) – MRC mild Hypertension, IPPPSH, MAPHY, UKPDS, бета-блокерите на първа линия са много по-ефективни от плацебо и диуретици и толкова ефективни, колкото ACE-инхибиторите, по отношение на превенцията на коронарните инциденти (коронарните инциденти са много по-чести от инсултите при младите хора). Благоприятните ефекти на неселективните медикаменти, като пропранолол и окспренолол, се ограничават до непушачи (поради взаимодействие между индуцираната от тютюнопушенето агреналемия и β_2 -блокиращ ефект, водещ до пресорен отговор).

10. Механизмът на благоприятния ефект на бета-блокерите при по-млади хора с хипертония и наднормено тегло е вероятно самото понижение на артериалното налягане, което води до понижение на риска от инсулт, подобно на диуретиците; за разлика от диуретиците, понижението на риска от миокарден инфаркт при бета-блокерите е свързано с инхибицията на сърдечно-съдовите токсични ефекти на хронично повишената активност на симпатиковата нервна система чрез β_1 -блокадата.

11. Мета-анализи, които включват всички проспективни, рандомизирани проучвания с бета-блокери при хипертония (напр. проучвания, които включват хипертоници на млада и средна възраст, и проучвания, които включват само възрастни хипертоници), не могат да отразят пълната полза от бета-блокерите при по-младите пациенти поради ефекта на разреждане при преобладаващия процент проучвания с възрастни.

12. Систолната хипертония при възрастните се характеризира с ниска плазмена ренинова активност, понижение на чувствителността на бета-рецепторите, нисък или нормален сърдечен дебит и резистентни артерии (широко пулсово налягане). При това състояние няма индикации за бета-блокери като терапия на първа линия (атенолол, пропранолол).

13. Стимулацията на β_2 -рецепторите повишава, а β_2 -блокадата понижава съдовата еластичност. Така неселективният пропранолол понижава еластичността на артериите, атенолол (умерено селективен β_1 -блокери) има неутрален ефект,

а медикаментите с висока β_1 -селективност (бизопролол), с $\beta_{2/3}$ -вътрешна симпатикомиметична активност (небиволол) и с алфа-блокираща активност (лабеталол) подобряват артериалната еластичност.

14. Атенолол има ограничено 24-часово действие, индуцира метаболитни нарушения, не подобрява съдовата еластичност (понижава неадекватно централното систолно артериално налягане и не води до регресия на левокамерната хипертрофия при възрастни) и не е добър избор за медикамент на първа линия при систолна хипертония при възрастни.

15. За съжаление, именно атенолол е избран за бета-блокери на първа линия в четирите големи, проспективни, рандомизирани, контролирани проучвания при систолна хипертония при възрастни MRC Elderly, HER, LIFE и ASCOT. В тези проучвания са включени пациенти с широко пулсово налягане (70–100 mmHg) и терапията с атенолол показва ниска ефективност спрямо плацебо, диуретици, ангиотензин-рецепторни блокери и калциеви антагонисти по отношение на редуцията на риска за сърдечно-съдови инциденти.

16. Терапията с диуретици в ниска доза като медикаменти на първа линия (които повишават плазмената ренинова активност и симпатиковата активност и не са ефективни по отношение на понижението на пулсовото налягане и подобреното на артериалната еластичност и създават състояние, подобно на това при млади хипертоници и следователно индикации за бета-блокада) и бета-блокери на втора линия е толкова ефективна, колкото и другите комбинирани терапевтични режими по отношение на понижението на сърдечно-съдовите инциденти при възрастни хипертоници, с допълнителен благоприятен ефект – понижено на риска за фрактури с 30%.

17. Мета-анализи, които включват проучвания, при които не е ясно дали терапията започва с диуретик или бета-блокери, понижават статистическата полза на комбинацията диуретик на първа линия/бета-блокери на втора линия по отношение на сърдечно-съдовите инциденти при възрастни.

18. Централното затлъстяване, метаболитният синдром и захарният диабет тип 2 се асоциират с висок агренергичен тонус и висок сърдечен дебит. Високата симпатикова активност води до увреждане на миокарда и съдовете, развитие на левокамерна хипертрофия и повишение на риска за исхемични инциденти. При такова състояние β_1 -блокадата има благоприятен ефект и това обяснява ефективността на терапията с атенолол

при хора на млада и средна възраст с хипертония, диабет и наднормено тегло в проучването UKPDS (независимо от повишението на нивото на HbA_{1c}). Въпреки че епидемиологичните проучвания показваха, че медикаментозно-индуцираното повишение на кръвната захар/ HbA_{1c} има вреден ефект, дългосрочните периоди на проследяване в проспективните, рандомизирани, контролирани проучвания UKPDS (9 години) и SHEP (14.3 години) посочват обратното. При съмнения се препоръчва използването на бета-блокери, който не индуцира метаболитни нарушения.

19. Погрешно бе смятано, че поради слабото повишение на телесното тегло от бета-блокерите (1–2 kg), прилагането на бета-блокери е контраиндицирано при лица с наднормено тегло и затлъстяване. Вярно е точно обратното – има показания за β_1 -блокери при пациенти на млада и средна възраст с хипертония, голяма част от които са с наднормено тегло и при които е повишена симпатиковата активност.

20. Голямото проучване INVEST при хипертоници с коронарна болест на сърцето показва, че терапията с атенолол/диуретици е толкова ефективна, колкото и терапията с верапамил/АСЕ-инхибитори в превенцията на сърдечно-съдовите инциденти и има изразено предимство при наличие на левокамерна дисфункция. Експесивното понижаване на диастолното артериално налягане при пациенти с хипертония и исхемия може да повиши риска от миокарден инфаркт.

Къде е мястото на бета-блокерите в терапията на сърдечно-съдовите болести?

При остра и хронична исхемия β_1 -блокерите остават медикаменти на първа линия.

При сърдечна недостатъчност β_1 -блокерите имат допълнителна роля като медикаменти на втора линия след АСЕ-инхибиторите, но напоследък започват да се използват и като медикаменти на първа линия.

Как могат да бъдат използвани бета-блокерите в терапията на хипертонията?

Резултатите от рандомизирани, контролирани проучвания при млади хора с хипертония с/без диабет и с/без наднормено тегло/затлъстяване (пулсово налягане <70 mmHg) показваха, че β_1 -блокадата на първа линия е целесъобразен избор за превенцията на миокарден инфаркт. Избягването на β_2 -блокерите може да елиминира проблема с взаимодействието с тютюнопушенето и риска за медикаментозно-индуциран диабет тип 2 (включително практическа липса на бронхоконстрикция и/или еректилна дисфункция). Като медикамент на втора линия може да се използва диуретик или дихидропиридинов калциев антагонист. Альтернативна възможност за терапия на първа линия са АСЕ-инхибиторите. При възрастни пациенти с хипертония (пулсово налягане >70 mmHg, отразяващо понижаваната еластичност на съдовете) медикаменти на първи избор са диуретиците или дихидропиридиновите калциеви антагонисти, а медикаменти на втора линия са бета-блокерите или АСЕ-инхибиторите. Препоръчва се избор на бета-блокери, който подобрява съдовата еластичност и не индуцира метаболитни нарушения. При наличие на миокардна исхемия е целесъобразно назначаването на бета-блокери като медикаменти на първа линия, независимо от възрастта и пулсовото налягане на пациента.

Книгопис

1. Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. – *Eur Heart J*, 2004, (25), 1341–1362.
2. NICE clinical guidelines 34. Hypertension management of hypertension in adults in primary care. www.nice.org.uk, ISBN 1-84629-222-0. June 2006-08-01.
3. Bangalore S, Steg PHG, Deedwania P, et al. Beta blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. – *JAMA*, 2012, 308:1340–1349. HYPERLINK "http://www.theheart.org/viewDocument.do?document=http%3A%2F%2Fjama.jamanetwork.com%2Fjournal.aspx" http://jama.jamanetwork.com/journal.aspx
4. MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction. A randomised placebo-controlled international trial. – *Eur Heart J*, 1985, 6:199–226.
5. ISIS-1 (First International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous atenolol among 16,027 cases of suspected myocardial infarction. – *Lancet*, 1986, 2:57–66.
6. COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in myocardial Infarction Trial). Early intravenous other oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomised placebo-controlled trial. – *Lancet*, 2005, 366:1622–32.
7. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta-blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. – *Prog Cardiovasc Dis*, 1985, XVII(5):335–71.

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