

Бета-блокери: спорни и безспорни индикации в кардиологията

Доц. Елина Трендафилова

Национална кардиологична болница

Бета-блокерите са отгавна 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 Gillam² през 1964 г. 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. През 1980 г. бета-блокерите (ББ) заедно с диуретиците са най-използваните антихипертензивни медикаменти. През 2003 г. Британската кардиологична асоциация отхвърли ББ като първа стъпка в лечението на АХ³. Тази позиция не беше приета от Европейското кардиологично гружество, което в препоръките за лечение на АХ от 2007 г. и 2009 г. равнопостави основните класове антихипертензивни медикаменти^{4, 5}.

Къде е мястото на бета-блокерите в съвременната кардиология, кои са безспорните и спорни области на тяхното приложение? Къде е мястото на бета-блокерите в лечението на ББ в лечението на АХ според последните препоръки на Европейското кардиологично гружество от 2013 г.^{6, 7}

Бета-блокерите инхибират бета-рецепторните ефектори на симпатиковата нервна система. Бета-рецептори (β_1 , β_2 и β_3) има във всички органи и тъкани, така че действието им е системно и разнообразно. 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-блокерите, като провокиране на бронхиална обструкция и увеличаване на периферно-съдовата резистентност, неблагоприятни метаболитни ефекти – повишаване на серумните нива на глюкоза, общ холестерол, триглицериди, затова в кардиологията се налагат β_1 -селективните бета-блокери с дълго действие (табл. 1)⁷.

Орган	Рецепторен подтип	Физиологичен ефект
Сърце	β_1 >>>> β_2 (β_3)	Сърдечна честота ↑, контрактилитет ↑ Проводимост и автоматичност ↑
Гастроинтестинален тракт	β_1 , β_2	Гладкомускулен тонус ↓
Бронхиален тракт	β_2	Гладкомускулен тонус ↓ (bronходилатация)
Матка	β_2	Гладкомускулен тонус ↓ (релаксация)
Кръвоносни съдове	β_2 (β_3)	Гладкомускулен тонус ↓ (вазодилатация)
	α_1	Гладкомускулен тонус ↑ (вазоконстрикция)
Бъбреци	β_1	Освобождаване на ренин ↑
Масна тъкан	β_2 > β_1 (2:1), (β_3)	Липолиза ↑
Панкреас (β -клетки)	β_2 , (β_3)	Освобождаване на инсулин ↑
Черен гроб	β_2	Гликогенолиза ↑ Глюконеогенеза ↑
Скелетна мускулатура	β_2	Гликогенолиза ↑
		К ⁺ захващане ↑ Тремор ↑
Щитовидна жлеза	β_2	T4 → T3 ↑ (конверсия)

Табл. 1. Разпределение и основни ефекти при стимулация на β -рецепторите

В последните години стана известно наличието на β_3 -рецепторите в съдовете и миокарда. Стимулацията на тези рецептори води до вазодилатация чрез освобождаване на NO и активиране на системата на L-аргинин. Стимулацията на β_3 -рецепторите в кардиомиоцита води до отрицателен инотропен ефект, кардиодепресия и апоптоза. Стимулацията на β_3 -рецепторите в адипоцита води до повишена липолиза и термогенеза⁷. ББ имат различни свойства – различна β_1 -рецепторна селективност, която е дозозависима, мембраностабилизиращо действие (хинидиноподобен ефект, присъщ на пропранолол във високи дози), различна фармакокинетика и наличие или не на вътрешна симпатикомиметична активност (ВСМА). Бета-блокери с β_1 - и β_2 -ВСМА, като напр. целипролол, пиндолол, показва значително по-слаба ефективност за редукция на сърдечно-съдовите събития и смъртност в рандомизирани проучвания и не се използват в практиката⁸. Бета-блокери с β_3 -ВСМА, какъвто е небиволол (високоселективен β_1 -блокери), имат вазодилатиращи свойства чрез отделянето на NO в периферните съдове, с което се намаляват нежеланите странични ефекти на ББ при артериална хипертония. При наличие на сърдечно заболяване – напр. коронарна болест или сърдечна недостатъчност, отделянето на NO в миокарда има отрицателен инотропен ефект, което води до кардиодепресия и апоптоза^{9, 10}. Това може да обясни и разликите в резултатите от проучванията с ББ при пациенти с хронична систолна сърдечна недостатъчност – релативната редукция на смъртността с карведилол (COPERNICUS), метопролол сукцинат (MERIT-HF) и бизопролол (CIBBIS-II) е сигнификантна и е около 34%, докато в SENIOR редукцията на смъртността с небиволол е несицификантна – 12%¹¹⁻¹⁴.

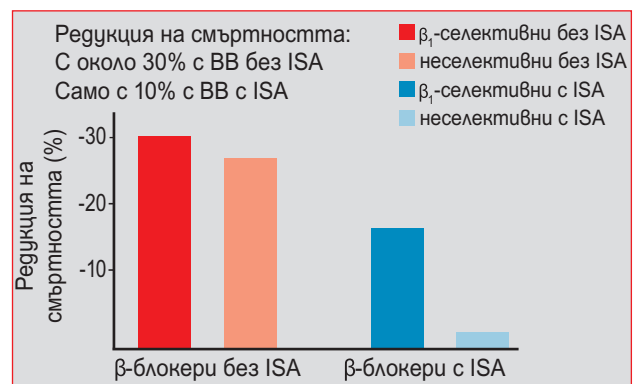
Намалявайки сърдечната честота, силата на миокардната контракция и АН, бета-блокери намаляват кислородните нужди и увеличават коронарния кръвоток чрез удължаване на диастолното време. Освен това бета-блокери намаляват токсичното действие на катехоламините върху миокарда, повишават прага на камерно мъждене при исхемия и стабилността на коронарната плака, намаляват миокардната кислородна консумация и чрез редукция 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-блокери осъществяват освен симптоматичен (антихипертензивен, антиисхемичен, антиаритмичен) и кардиопротективен ефект – намаляване на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност в широка популация пациенти. Сред тях са болните с коронарна болест и хронична сърдечна недостатъчност с понижена систолна функция. В европейските препоръки за лечение на острия коронарен синдром^{15, 16} и

сърдечната недостатъчност¹⁷ се подчертава редукцията на заболеваемостта и смъртността с бета-блокери, като те са посочени като индикация клас I. Бета-блокери са показани за дългосрочно лечение на пациенти със стабилна ангина пекторис (САП) и преживян миокарден инфаркт за подобряване на прогнозата (клас I) и за намаляване на симптомите при всички пациенти със САП – клас I индикация¹⁸. Наличните доказателства са в подкрепа на лечението със селективни бета-блокери без ВСМА¹⁹ (фиг. 1).

Бета-блокери са доказано ефективни за редукция на симптомите при пациенти с хипертрофична кардиомиопатия – индикация клас I²⁰. Бета-блокери са медикамент на избор в консервативното лечение на пациенти с дисекция на аортата и аортна аневризма²¹.

ББ имат антиаритмични свойства – те са клас II антиаритмични медикаменти (изключение е соталол, който е клас III) и се препоръчват за купиране и противорецидивно лечение при различни надкамерни аритмии, вкл. предсърдно мъждене и някои камерни аритмии. ББ редуцират сигнификантно честотата на внезапна сърдечна смърт (ВСС), както в остра фаза на миокарден инфаркт (МИ), така и при вторична превенция. В мета-анализ на 13 от 31 проучвания, които включват ВСС като предефинирана крайна точка с 54 234 болни, лекувани с ББ или плацебо след МИ, се намира редукция на релативния риск от ВСС с 51–43%²². В Европейските препоръки ББ заемат централно място в първичната превенция на ВСС²³. ББ се препоръчват като основен антиаритмик при пациенти със синдром на дългия QT-интервал (LQTS 1). ББ в комбинация с ICD са клас I индикация при пациенти с LQTS и преживян сърдечен арест и са терапия на избор при пациенти с катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия. Носителите на мутация за катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия трябва да се лекуват с ББ дори и при липса на документиран пристъп на тахикардия.

Това са безспорните индикации за приложение на ББ, залегнали в множество европейски препоръки.



Фиг. 1. Редукция на смъртността при пациенти след миокарден инфаркт и лечение с различни ББ

Дискусионно е мястото на ББ в лечението на артериалната хипертония (АХ). Няколко мета-анализи показваха, че бета-блокери при пациенти с АХ нямат кардиопротективен ефект – не намаляват честотата на инфаркт, инсулт и сърдечно-съдова смъртност^{24, 25}. Други големи и добре проведени мета-анализи показваха съвсем различни резултати – в мета-анализ на Law и сътр.²⁶, включващ 147 проучвания с 464 000 болни, различни антихипертензивни режими (активно лечение срещу плацебо, сравнение на различни АХ режими) и анализи според възраст, изходно АН, коморбидност (ИБС, инсулт, без сърдечно-съдово заболяване), анализ на монотерапия и комбинирана терапия, се доказва, че всички антихипертензивни класове редуцират в еднаква степен сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност при еднаква редукция на АН. Допълнителен независим кардиопротективен ефект се доказва единствено за ББ в групата пациенти с преживян МИ за първите три години след инцидента. Този мета-анализ подкрепя резултатите на проспективно проведения мета-анализ на групата учени за анализ на антихипертензивната терапия (Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration) от 2003 г.²⁷ Тези анализи залегнаха в основния принцип, приет в Европейските препоръки за лечение на АХ от 2007, 2009 и 2013 г.: основната редукция на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност се дължи на редукция на АН *per se*, няма доказателства, че един или друг антихипертензивен клас превъзхожда останалите и трябва да се препоръча като начална терапия на АХ^{4, 5, 6}. Изборът на антихипертензивна терапия зависи от степента на АХ, глобалния сърдечно-съдов риск при пациента, наличието на увреждане на таргетни органи и съпътстващите заболявания. Наличието на коронарна болест (стабилна ангина пекторис, остър коронарен синдром, преживян миокарден инфаркт), сърдечна недостатъчност, аритмии, предсърдно мъждене, аортна аневризма, аортна дисекация, бременност са състояния, благоприятстващи избора на ББ като начална антихипертензивна терапия⁶.

Редица проучвания показват по-малка редукция на честотата на мозъчен инсулт при лечение с ББ в сравнение с други класове АХ медикаменти (напр. калциеви антагонисти), подобно е обаче и съотношението между АСЕ-инхибиторите и калциевите антагонисти. Едно от възможните обяснения на този феномен се крие в различната способност на различните класове антихипертензивни медикаменти да редуцират централното аортно и пулсовото налягане^{28, 29}. Друг потенциален механизъм е вариабилитетът на систолното АН (САН). В мета-анализ на 389 проучвания пониженият вариабилитет на САН е предиктор за по-изразена редукция на риска от инсулт – HR 0.71 (CI 0.71–0.87), $p < 0.0001$. Интериндивидуалният вариабилитет на САН е най-малък при лечение с дихидропиридинови калциеви антагонисти – HR 0.81 (CI 0.76–0.86),

$p < 0.0001$, следван от небримковите диуретици – HR 0.87 (CI 0.79–0.96), $p = 0.007$. Вариабилитетът на САН е повишен (в сравнение с калциевите антагонисти) от АСЕ-инхибиторите – HR 1.08 (CI 1.02–1.15), $p = 0.008$; ARB – HR 1.16 (CI 1.72–1.25), $p = 0.0002$ и от ББ – HR 1.78 (CI 1.07–1.28), $p = 0.0007$ ³⁰.

Бета-блокери не са еднакви и имат различни характеристики, които трябва да се отчитат, когато се избира антихипертензивна терапия. В мета-анализ на проучвания с атенолол при АХ се доказва: от включените четири проучвания, изследващи ефектите на атенолол срещу плацебо (общо 6825 болни, проследени средно 4.6 години), се потвърди антихипертензивният ефект на атенолол – АН в групата с атенолол е значимо по-ниско, но клиничният изход е еднакъв по отношение на обща смъртност (RR 1.01; CI 0.89–1.15); сърдечно-съдова смъртност (RR 0.99; CI 0.83–1.18); инфаркт (RR 0.99; CI 0.83–1.19), сигнификантно по-ниска е честота на инсулта (RR 0.85; CI 0.72–1.01) в групата, лекувана с атенолол. От проучванията, сравняващи ефектите на атенолол срещу друга антихипертензивна терапия (общо 17671 болни, проследени средно 4.6 години), се доказва еднаква редукция на АН, но значима разлика в клиничния изход: по-висока обща смъртност (RR 1.13; CI 1.02–1.25), тенденция за по-висока сърдечно-съдова смъртност и по-висока честота на инсулт в групата с атенолол³¹. Тези резултати са валидни за атенолол и не могат да се интерполират автоматично за останалите ББ, особено за новите високоселективни ББ.

Според някои по-стари проучвания ББ имат нежелани метаболитни ефекти – повишаване на серумните нива на глюкоза, общ холестерол, триглицериди, като особено тревожен за лекарите и пациентите е фактът, че ББ могат да индуцират захарен диабет^{7, 32}. Дали това е така при високоселективните ББ и при тези с вазодилатиращи свойства? При продължително 5-годишно лечение на пациенти с АХ с бизопролол не са регистрирани нежелани метаболитни ефекти по отношение на общ холестерол, триглицериди, LDL-холестерол и HDL-холестерол³³. Бизопролол не променя нивата на серумна глюкоза, гликиран хемоглобин и не води до хипогликемии при лечение на пациенти с АХ и диабет тип 2³⁴. Подобен благоприятен метаболитен профил е доказан за небиволол и карведилол^{35, 36}.

Доколко е значим медикаментозно-индуцираният захарен диабет – дали има същата лоша клинична прогноза като спонтанния диабет, за който мислим като за „ИБС еквивалент“? Отговорът на този въпрос не е еднозначен и практически не е проучван проспективно. В различните студии дефиницията на медикаментозно индуциран диабет е много различна, което прави трудно сравняването на този страничен ефект. В анализ на дългосрочното (14.3 години) проследяване в проучването SHER, сравняващо терапия с хорталидон+атенолол спрямо плацебо при пациенти със систолна АХ, е анализирана сърдечно-

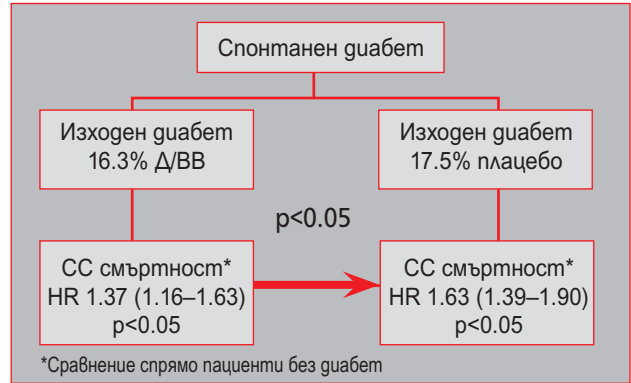
съдовата смъртност според диабетния статус (фиг. 2 и 3)³⁷.

Дългосрочното проследяване в проучването SHEP показва по-лошата прогноза на пациентите с изходен диабет в сравнение с тези без такъв. Пациентите с изходен захарен диабет, получавали активно лечение с диуретик/ББ, имат сигнификантно по-ниска сърдечно-съдова смъртност от диабетниците, лекувани с плацебо (фиг. 2).

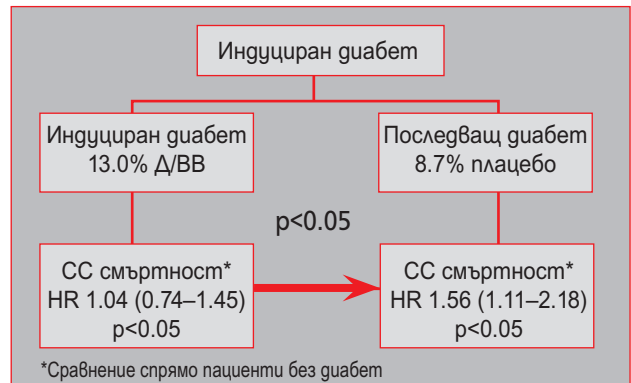
Особено интересни са данните от проследяването на пациентите без изходен диабет (фиг. 3). Пациентите, развили диабет в групата, третирана с плацебо (последващ спонтанен диабет), имат сигнификантно по-висока честота на сърдечно-съдова смъртност от тези с медикаментозно индуциран диабет, при които лечението с диуретик и ББ, дори и да води до медикаментозен диабет, не влошава прогнозата – сърдечно-съдовата смъртност е несигнификантно променена спрямо тази при пациентите без индуциран диабет³⁷.

В Европейското ръководство за лечение на АХ от 2013 г.⁶ се потвърждава принципът за индивидуален подход към медикаментозното лечение на първи избор и се потвърждава препоръката за избягване на ББ при пациенти с висок риск от развитие на захарен диабет (индикация IIa).

При пациентите с вече наличен захарен диабет лечението с бета-блокери (особено от по-новите генерации) има благоприятен ефект – напр. в UKPDS 39 проучването, сравняващо лечение с каптоприл спрямо атенолол при пациенти със захарен диабет тип 2 и АХ, се доказва еквивалентност на двата класа медикаменти по отношение на обща и диабет-свързана смъртност, инфаркт, инсулт и микросъдови усложнения³⁸. Мета-анализ на Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration от 2005 г. анализира прогностичното значение на антихипертензивното лечение в различни субгрупи, включително и при пациенти със захарен диабет³⁸. Не се намериха разлики в сърдечно-съдовия изход от различните класове медикаменти по отношение на пол, възраст и наличие на диабет³⁸. В Европейското ръководство за лечение на АХ от 2013 г. се потвърждава принципът за избор на антихипертензивна терапия спрямо индивидуалния профил на пациента, като не се препоръчва специфичен подход съобразно възраст, пол или диабетен статус⁶.



Фиг. 2. Прогноза на пациентите с изходен спонтанен диабет в SHEP проучване



Фиг. 3. Прогноза на пациентите с медикаментозно-индуциран и последващ спонтанен диабет в проучването SHEP

Заклучение

Бета-блокерите имат разнообразни хемодинамични и неврохуморални ефекти, което обуславя тяхното широко приложение в кардиологията. Те намаляват общата, сърдечно-съдовата и внезапната смъртност, редуцират реинфарктите и остатъчната исхемия при коронарна болест и сърдечна недостатъчност, намаляват ЛК дилатация и постинфарктната СН. Внимателно трябва да се прецизират релативните противоположания при коронарна болест и сърдечна недостатъчност, защото това би лишило високорисковите болни от кардиопротективния ефект на ББ. В лечението на АХ бета-блокерите имат множество кардиопротективни ефекти, особено при наличие на допълнителни индикации за лечение с ББ, като изборът на конкретен медикамент трябва да се ръководи от познанията ни за разликите между отделните представители на тази група.

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.
3. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension (CG127): clinical management of primary hypertension in adults <<http://www.nice.org.uk/guidance/CG127>>.

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