

Клинични ефекти на метопролол при сърдечно-съдови заболявания

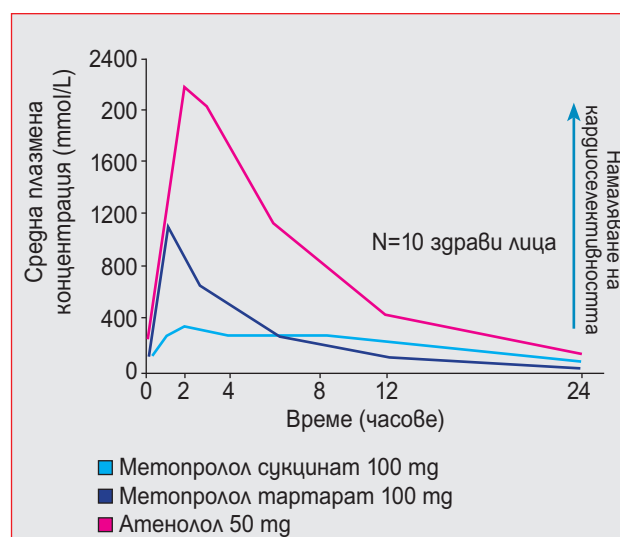
Доц. Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Бета-блокери са група сърдечно-съдови медикаменти с благоприятни терапевтични ефекти в целия сърдечно-съдов континуум – при хипертония, остра и хронична коронарна болест на сърцето, за профилактика след преживян инфаркт (превенция на реинфаркт и внезапна сърдечна смърт), сърдечна аритмия и хронична сърдечна недостатъчност. В сравнение с неселективните бета-блокери, кардиоселективните β_1 -блокери имат предимства при пациентите, при които се налага избягване на β_2 -рецепторната блокада в бронхите и периферните кръвоносни съдове, както и при пациенти с бронхообструктивна и/или периферна артериална болест. Неблагоприятните ефекти на бета-блокери върху хомеостазата на плазмената глюкоза и еректилната функция могат да бъдат избегнати чрез селективно приложение.

Метопролол е наличен за употреба в много страни по света, детайлно е проучен и изследван в редица проучвания в продължение на много години. Преди време метопролол се предлагаше в конвенционална форма за бързо освобождаване за прием в 2–3 индивидуални дневни дози (метопролол тартарат). Днес той е наличен във форми за удължено освобождаване за еднократно дневно приложение. В такива форми се среща както метопролол тартарат, така и метопролол сукцинат. Формата с удължено освобождаване на метопролол сукцинат осигурява стабилна плазмена концентрация на медикамента в плазмата и стабилен ефект в 24-часовия период, което повишава и съпричастност-

та на пациента към терапията. Формата с бързо освобождаване на метопролол тартарат, както и тази с удължено освобождаване, се различават по своята плазмена концентрация от формата с удължено освобождаване на метопролол сукцинат, която е известна и като форма „с нулева кинетика“. Направени са сравнителни проучвания на плазмената концентрация на метопролол тартарат с бързо освобождаване, на атенолол (който е с бързо освобождаване) и на метопролол сукцинат (фиг. 1)¹. Налични са и данни от сравняването на плазмените концентрации на метопролол тартарат с бързо и с удължено освобождаване (фиг. 2)².



Фиг. 1. Плазмена концентрация на метопролол сукцинат, метопролол тартарат и атенолол

Излизане от β_1 -селективност се установява и при двете форми на метопролол тартарат.

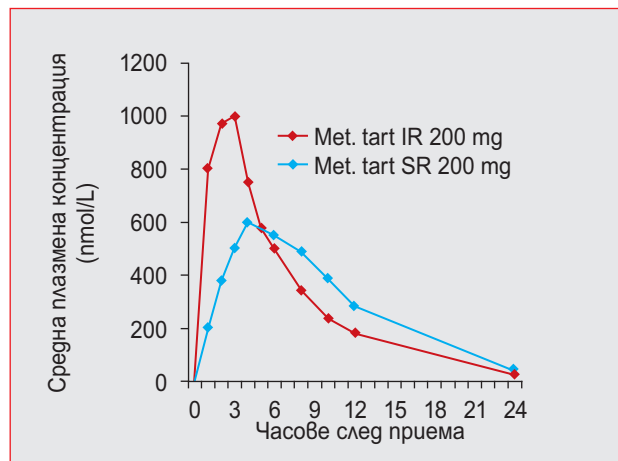
Няколко клинични проучвания ясно показаха благоприятните терапевтични ефекти на метопролол тартарат и на метопролол сулцинат в целия сърдечно-съдов континуум.

Метопролол при хипертония

Ефективността на метопролол (тартарат и сулцинат) е изследвана в поредица клинични проучвания при пациенти с лека до умерена хипертония³. Някои от проучванията са плацебо-контролирани⁴, други сравняват ефекта на метопролол с удължено освобождаване в сравнение със стандартната форма⁵⁻⁷, а някои сравняват антихипертензивния ефект на метопролол с ефекта на други бета-блокери, най-често с атенолол⁸⁻¹². Някои протоколи на проучвания позволяват увеличаване на дозата в случай на недостатъчен клиничен отговор до максимална дневна доза 200 mg^{6, 7, 10}. Всички проучвания ясно показаха, че метопролол води до значително понижение на артериалното налягане³. Честотата на пациентите, постигнали прицелните стойности на артериалното налягане (диастолично налягане <90 mmHg), в тези проучвания варира от 51 до 89%⁶⁻¹¹. Антихипертензивният ефект на формата с удължено освобождаване е много по-висок в сравнение с еквивалентни дози на стандартната форма⁶ и атенолол¹⁰.

Метопролол при коронарна болест на сърцето

Въз основа на обширни клинични и няколко рандомизирани проучвания, Европейската кардиологична асоциация (ESC) днес препоръчва бета-блокерите като медикаменти на първи избор при почти всички видове коронарна болест на сърцето¹³⁻¹⁶. Като един от най-широко проучваните и най-прилагани в практиката кардиоселективни бета-блокери, метопролол се утвърди като ефективен медикамент при стабилна и нестабилна ангина, тиха исхемия, остър миокарден инфаркт, профилактика на реинфаркт и внезапна сърдечна смърт след преживян миокарден инфаркт и хронична сърдечна недостатъчност поради исхемична кардиомиопатия¹³⁻¹⁶. Ефектите на метопролол сулцинат с бавно освобождаване са изследвани при пациенти със стабилна ангина в две рандомизирани проучвания в сравнение с бързодействащата форма¹⁷ и тази с бавно освобождаване на метопролол тартарат¹⁸. В зависимост от предходната доза на бета-блокера, пациентите са получавали



Фиг. 2. Плазматична концентрация на метопролол тартарат с бързо освобождаване (Met tart IR) и метопролол тартарат с удължено освобождаване (Met tart SR)

дневна доза от 100 или 200 mg метопролол сулцинат с бавно освобождаване. Пациентите, получаващи доза 200 mg, имат най-висок терапевтичен отговор, определен чрез наличието на ангинозна болка и промени в ST-сегмента. Постигнат е отличен антиангинозен ефект през 24-часовия период, който позволява повишаване на качеството на живота на пациентите с коронарна болест.

Препоръките на ESC за терапия на острия коронарен синдром подчертават значението на терапията с бета-блокери, включително с метопролол¹³⁻¹⁶. Благодарение на понижението на артериалното налягане и сърдечната честота, метопролол понижава консумацията на кислород от миокарда при остра исхемия и кислородния дефицит в засегнатите зони. При правилно приложение препаратът понижава честотата на исхемично-индуцираната злокачествена камерна аритмия, понижава размера на инфаркта и подобрява постинфарктната камерна функция. При пациенти след преживян миокарден инфаркт метопролол понижава риска от реинфаркт и внезапна сърдечна смърт¹³⁻¹⁶. Формите с бавно освобождаване на метопролол сулцинат улесняват доживотната профилактика, благодарение на лесното си приложение.

Метопролол при хронична сърдечна недостатъчност

Освен повишената периферна съдова резистентност, хиперадренергичното състояние при хронична сърдечна недостатъчност има директен кардиотоксичен ефект и води до апоптоза на кардиомиоцитите. Установена е пропорционална зависимост между плазмената концентрация на

катехоламините и смъртността на пациентите¹⁹. В няколко мултицентрови рандомизирани проучвания (US Carvedilol Program и COPERNICUS с карведилол, CIBIS-II с бисопролол и MERIT-HF с метопролол) бе доказан терапевтичният ефект на посочените бета-блокери върху качеството и продължителността на живота на пациентите с хронична систолна сърдечна недостатъчност²⁰⁻²³. Благоприятните ефекти на бета-блокерите се дължат на техните антиисхемични и антиаритмични свойства: понижаване на хемодинамичното натоварване на сърцето, блокада на кардиотоксичните ефекти на катехоламините, предотвратяване на апоптозата и прогресивната миокардна дисфункция и камерно ремоделиране^{16, 24}.

Ефектите на метопролол сулцинат при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност са изследвани в три рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания^{22, 25-27}. В тях са включени стабилни пациенти с понижена левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$ ^{22, 25, 26}. Преди рандомизацията пациентите са стабилизирани с диуретик и АСЕ-инхибитор и евентуално дигиталис²⁷. Трябва да се отбележи, че само метопролол сулцинат има индикации за приложение при застойна сърдечна недостатъчност със систолна дисфункция.

RESOLVD

В проучването RESOLVD (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction) рандомизацията е извършена на два етапа. На първия етап пациентите ($n=768$) са рандомизирани на терапия с кандесартан (4–16 mg дневно), еналаприл (20 mg дневно) или комбинация от двата медикамента за 17 седмици. На втория етап, независимо от терапията на първия етап, пациентите са получавали метопролол сулцинат до 200 mg дневно ($n=214$) или плацебо ($n=212$) и са проследени за 24 седмици²⁵. Основната цел на втория етап на рандомизация е изследването на ефективността и безопасността на метопролол сулцинат в добавка към ангиотензин-рецепторен блокер, АСЕ-инхибитор или комбинацията от двата медикамента чрез анализ на резултатите от 6-минутния тест на ходене и неврохормоналните параметри. Въпреки че метопролол не оказва ефект върху 6-минутния тест на ходене и функционалния клас по NYHA, е наблюдавано сигнификантно подобрение на камерната функция по отношение на редуцираната на обема на лявата камера в края на систолата и диастолата и повишение на фракцията на изтласкване^{23, 25}. Въпреки че това проучване не е

проектирано да оцени ефекта на терапията върху смъртността, при пациентите на терапия с метопролол сулцинат е наблюдавана тенденция за понижаване на смъртността (3.7% vs. 8.1%)²⁵.

MERIT-HF пилотно проучване

Това пилотно проучване анализира ефектите на метопролол върху левокамерната фракция на изтласкване при 61 пациенти със сърдечна недостатъчност. Пациентите са получавали метопролол сулцинат, титриран до дневна доза 150 mg ($n=42$), или плацебо ($n=19$) за 8 седмици, след което са проследени за 6 месеца²⁶. При пациентите на терапия с метопролол (средна доза 99 mg дневно) е наблюдавано сигнификантно по-изразено понижаване на фракцията на изтласкване (36.3% vs. 27.9%, $p<0.015$) и сигнификантно по-малко ЕКГ епизоди на камерна тахикардия и камерни куплети след 26 седмици. Това пилотно проучване показва благоприятния ефект на метопролол върху левокамерната функция, неговата безопасност и добра поносимост при пациентите с хронична сърдечна недостатъчност^{26, 27} и постави основите на бъдещи проучвания в тази област.

MERIT-HF

Проучването MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure) е рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо, включващо 3391 пациенти със симптоматична сърдечна недостатъчност (NYHA клас II–IV) и левокамерна фракция на изтласкване $\leq 40\%$, приемали преди това диуретици и АСЕ-инхибитори²². Началната доза на метопролол сулцинат при пациентите с клас II по NYHA е 25 mg дневно, а при пациентите с III–IV клас – 12.5 mg дневно. Титрирането на дозата е извършено за 8 седмици до постигане на максимална целева доза 200 mg дневно или максимална поносима доза. Проучването изследва общата смъртност и хоспитализациите. Въпреки планираната 3-годишна продължителност, то е прекратено след първата година поради етични причини. Средната дневна доза на метопролол е 159 mg, а таргетната – 200 mg, е постигната при 64% от пациентите. Терапията с метопролол понижава общата смъртност с 34% (7.2% vs. 11%, $p=0.00009$). Терапията на 27 пациенти за една година предотвратява един смъртен случай. Значително е редуцирана смъртността – сърдечно-съдовата смъртност, внезапната смърт, смъртта поради влошаване на сърдечната недостатъчност²². Терапията с метопролол понижава сигнификантно и общата смъртност и

хоспитализациите (32.2% vs. 38.3%, $p < 0.001$), а понижението на риска за настъпване на смърт или хоспитализация в полза на този медикамент е 19% ($p < 0.001$)²². Терапията на 16 пациенти с метопролол за една година предотвратява един смъртен случай или една хоспитализация. Сигнификантно понижение на риска е наблюдавано и по отношение на общата смъртност и хоспитализациите поради влошаване на сърдечна недостатъчност, сърдечна трансплантация, сърдечно-съдова смърт или нефатален остър миокарден инфаркт¹⁸. Благоприятните ефекти на метопролол за редуцията на смъртността и подобрието на качеството на живота са наблюдавани във всички подгрупи (възрастни пациенти, жени, болни от диабет, пациенти със сърдечна недостатъчност клас IV по NYHA, такива с преживян миокарден инфаркт и с хипертония)²².

Други сърдечно-съдови индикации

Хипертрофична обструктивна кардиомиопатия

При симптоматични пациенти се назначават негативни инотропни медикаменти (бета-блокери, верапамил, дизопирамид). Въпреки че няма проведени рандомизирани клинични проучвания, бета-блокерите обикновено са медикаменти на първи избор.

Забавянето на сърдечната честота води до повишение на времето на диастолното пълнене и подобряване на диастолната функция. Този ефект, заедно с директния негативен инотропен ефект на бета-блокерите, понижава градиента на левокамерния изходен тракт. Забавянето на сърдечната честота понижава и кислородната консумация на миокарда, подобрявайки ангинозната симптоматика. Индуцираната от натоварване тахикардия и повишението на градиента на левокамерния изходен тракт намаляват при терапия с бета-блокери.

Бета-блокерите са ефективни при 60–80% от пациентите^{29, 30}. Обикновено е необходимо приложението им във високи дози.

Дисекация на аортата и други остри аортни синдроми

Антиимпулсната терапия (напр. понижение на следнатоварването + бета-блокада) обикновено се назначава при всички пациенти с хипертония и при повечето пациенти с нормално артериално

налягане и остра аортна дисекация. Тази терапия води до понижение на риска от руптура или екстензия на дисекацията. Бета-блокерите редуцират dp/dt и понижават артериалното налягане.

Терапията започва с интравенозно приложение на бета-блокери (есмолол, пропранолол, метопролол, лабеталол), като дозата се титрира до постигане на сърдечна честота 55–60 удара в минута. След това започва приложение на натриев нитропрусиd до постигане на средно артериално налягане 60–70 mmHg³¹.

При синдром на Марфан със засягане на аортния корен хроничната бета-блокада има протективен ефект по отношение на аортата, показаха проспективни проучвания. Същото е валидно и за гръдните и коремните аневризми на аортата^{32, 33}.

При митрална стеноза с нормален синусов ритъм бета-блокерите забавят сърдечната честота и подобряват диастолното камерно пълнене. При предсърдно мъждене бета-блокерите могат да бъдат добавени за контрол на камерната честота.

Ролята на медикаментозната терапия при неврокардиогенен синкоп не е напълно изяснена. Бета-блокерите са използвани за предотвратяване на стимулацията на камерните механорецептори и за превенция на вазовагалния синкоп в няколко нерандомизирани проучвания. Проучването POST обаче не доказва ефективността на метопролол³⁴.

Периоперативно приложение на бета-блокерите

Проучвания от 90-те години показаха, че бета-блокерите имат благоприятни периоперативни ефекти^{35, 36}. През 2005 г. Devereaux et al.³⁷ публикуват мета-анализ на данни от 22 проучвания на периоперативна бета-блокада със заключението, че бета-блокерите нямат клиничен ефект. Много голямо обсервационно проучване върху периоперативната терапия с бета-блокери при пациенти с екстракардиални интервенции³⁸ установи понижено на смъртността с 42% при пациенти с висок сърдечен риск. Тези с умерен риск нямат изразена полза, а при пациентите без рискови фактори са наблюдавани повече нежелани ефекти с висока честота на смъртността. Проучването MaVS³⁹ също не установи благоприятни ефекти на терапията с метопролол при пациенти със съдови интервенции, които иначе нямат висок сърдечен риск.

През 2008 г. проучването POISE⁴⁰ – голямо проспективно, рандомизирано, контролирано проучва-

не на периперативната бета-блокада с метопролол при 8351 пациенти (предимно с умерен риск) показва следните резултати: понижение на периперативните нефатални миокардни инфаркти (3.6% vs 5.1% P<0.001), повишение на периперативната обща смъртност (3.1% vs 2.3% P<0.05), повишение на честотата на инсултите (1% vs 0.5% P<0.01), повишение на хипотонията и брадикардията.

Голям мета-анализ на периперативната бета-блокада от 2008 г. заключава, че при пациенти с екстракардиална интервенция периперативната бета-блокада няма ясно изразен благоприятен ефект в краткосрочната превенция на сърдечно-съдовите инциденти.

Препоръките на Американския колеж по кардиология и на Американската сърдечна асоциация от 2007 г.⁴¹ за периперативно приложение на бета-блокери с клас I индикации включват: 1. пациенти с диагностицирана коронарна болест със съдова интервенция и 2. пациенти на хронична терапия с бета-блокери. Важно е да бъде извършена стратификация на риска на пациентите, преди да се пристъпи към екстракардиална интервенция, и

бета-блокерите да бъдат прилагани само при пациенти с висок сърдечен риск.

Заключение

Метопролол е кардиоселективен β_1 -аренергичен блокер с доказани терапевтични ефекти в целия сърдечно-съдов континуум. Той е често използван, особено в страните от Европейския съюз и САЩ. След конвенционалната форма с бързо действие и 2–3-кратен дневен прием, метопролол сулцинат се появи на пазара във форма с удължено освобождаване, осигуряваща равномерен 24-часов ефект на еднократна дневна доза. Понастоящем метопролол сулцинат най-често се използва при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност, за вторична профилактика след преживян миокарден инфаркт и за превенция и терапия на сърдечни аритмии. Днес на нашия пазар разполагаме с нова търговска форма – Metoprolol Polpharma (метопролол сулцинат) с индикации за приложение при болни с артериална хипертония, ангина пекторис, аритмии и хронична сърдечна недостатъчност с фракция на изтласкване на лявата камера $\leq 40\%$.

Книгопис

1. Darmansjah I, Wong E, Setiawati A, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of controlled release (CR/ZOK) metoprolol in healthy Oriental subjects: a comparison with conventional formulations of metoprolol and atenolol. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(2 suppl):S39-S45.
2. Sandberg A, Ragnarsson G, Jonsson UE, Sjögren J. Design of a new multiple-unit controlled-release formulation of metoprolol-metoprolol CR. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(suppl):S3-S7.
3. Plosker GL, Clissold SP. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. *Drugs*. 1992;43:382-414.
4. Jaattela A, Baandrup S, Houtzagers J, Westergren G. The efficacy of low dose metoprolol CR/ZOK in mild hypertension and in elderly patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(2 Suppl):S66-71.
5. Ryden L, Kristensson BE, Westergren G. Effect of controlled-release metoprolol on blood pressure and exercise heart rate in hypertension: a comparison with conventional tablets. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl):S33-7.
6. Houtzagers JJ, Smilde JG, Creyten G, Westergren G. Efficacy and tolerability of a new controlled-release formulation of metoprolol: a comparison with conventional metoprolol tablets in mild to moderate hypertension. *Eur J Clin Pharmacol*. 1988;33(Suppl):S39-44.
7. Carruthers G, Shearer R, Taylor W, Moore M. A comparison of a controlled release (CR/ZOK) formulation of metoprolol, once daily, with conventional metoprolol tablets, twice daily, in mild to moderate hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(2 Suppl):S61-5.
8. Dahlof C, Almkvist G, Dimenas E, Jern S, Johansson B, Larsson C, Lorentzon S, Nilsson D, Nygaard-Pedersen L. No difference in general well-being during antihypertensive treatment with atenolol or metoprolol CR/ZOK. *Ann Clin Res*. 1988;20(Suppl 48):42-50.
9. Dimenas E, Kerr D, Macdonald I. β -adrenoreceptor blockade and CNS-related subjective symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of metoprolol CR/ZOK, atenolol, and propranolol in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(2 Suppl):S103-7.
10. Klein G, Berger J, Olsson G, Menzel T. A double-blind comparison of metoprolol CR/ZOK 50 mg and atenolol 50 mg once daily for uncomplicated hypertension. *J Clin Pharmacol*. 1990;30(2 Suppl):S72-7.
11. Walle PO, Westergren G, Dimenas E, Olofsson B, Albrektsen T. Effects of 100 mg of controlled-release metoprolol and 100 mg of atenolol on blood pressure, central nervous system-related symptoms, and general well being. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:742-7.

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