

# За логиката на комбинацията от бизопролол и ацетилсалицилова киселина в една капсула

Доц. Борислав Георгиев<sup>1</sup>, маг. фарм. Сава Огнянов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Национална кардиологична болница

<sup>2</sup>Медицински университет, Пловдив

Бета-блокери са сърдечно-съдови медикаменти с доказан ефект върху понижаването на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност. Понастоящем бета-блокери са индицирани за терапия на много сърдечно-съдови заболявания (табл. 1). Най-силните доказателства за ползи от тяхното приложение са систолна сърдечна недостатъчност, миокардна протекция след преживян миокарден инфаркт, превенция и терапия на камерни аритмии след преживян миокарден инфаркт. Те са незаменима част от терапията на стенокардията, аортната аневризма и аортната дисекция, хипертрофичната кардиомиопатия.

Ацетилсалициловата киселина (ASA) се прилага в клиничната практика от повече от 110 години и остава най-масовия антитромбоцитен медикамент с най-големи клинични доказателства. Натрупаният опит с медикамента го наложи като незаменима част от терапията на остри коронарни синдроми, стабилната коронарна болест на сърцето, в профилактиката след миокарден инфаркт и след имплантиране на стент, но постепенно излезе от първичната профилактика на сърдечно-съдовите заболявания.

Бета-блокери и ASA са сред четирите основни класа медикаменти с доказан ефект в понижението на сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност в рандомизирани контролирани проучвания. Останалите два класа сърдечно-съдови медикаменти са ACE-инхибитори и статини. Тези медикаменти понижават 6-месечната смъртност с 90% при остър коронарен синдром в сравнение с

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Силни индикации (ниво А) | Систолна сърдечна недостатъчност<br>Преживян миокарден инфаркт<br>Камерни аритмии (след преживян инфаркт)  |
| Други индикации (ниво В) | Други аритмии<br>Миокарден инфаркт с/без ST-елевация<br>Нестабилна ангина<br>Хронична стабилна ангина<br>Хипертония<br>Хипертрофична кардиомиопатия<br>Митрална стеноза, пролапс на митралната клапа<br>Аневризма на аортата и аортна дисекция<br>Синдром на Марфан (с въвличане на аортния корен)<br>Вазо-вагален синкоп<br>Тетралогия на Фало<br>Унаследени аритмогенни заболявания (синдром на дълъг QT-интервал, катехоламинергична полиморфна камерна тахикардия) |

**Табл. 1.** Индикации за употреба на бета-блокери при сърдечно-съдови заболявания

липсата на терапия. Животоспасяващият потенциал на тези медикаменти се разпределя по следния начин: бета-блокери – 33%, ASA – 23%, ACE-инхибитори – 20%, и статини – 15%<sup>1</sup>.

Антитромботичното действие на ASA обяснява мястото в превенцията на миокарден инфаркт, исхемичния инсулт и оклузиите на периферните артериални съдове. ASA притежава различни ефекти в зависимост от прилаганата

доза и затова съществуват различни препоръчителни дози при отделните клинични индикации:  $\leq 100$  mg за антитромбоцитен ефект, 500–1000 mg за аналгетичен ефект и  $> 2$  g за противовъзпалителен ефект. Въпреки че обикновено препоръчаната доза за ASA при коронарна превенция е 75–325 mg дневно, повечето препоръки предлагат доза  $\leq 100$  mg дневно за дългосрочно приложение. Въпреки тези общоприети препоръки, няколко проспективни, добре контролирани, макар и неголеми проучвания показаха, че ASA в по-високи дози може да бъде по-ефективна от ASA в по-ниски дози при пациенти със съдови заболявания<sup>2</sup>. В анализ<sup>3</sup> на всички публикувани до момента на анализа (2002 г.) рандомизирани проучвания с ASA спрямо плацебо при остър миокарден инфаркт и нестабилна ангина се стига до заключението, че най-ефективната (индивидуална) доза за вторична превенция все още не е установена.

В резултат на разсъжденията по темата, дълги години са прилагани дози от 75 mg до 500 mg. Изследователите смятат, че не е обърнато необходимо внимание на хетерогенността между отделните проучвания, като например по-високата ефективност на ASA при нестабилна ангина в сравнение с постинфарктно състояние. Трябва да се отбележи, че мета-анализът представлява хипотеза, базирана на статистически методи, но не може да замести проспективното рандомизирано клинично проучване с добре дефиниран протокол и прецизен подбор на пациенти. Дългогодишната практика с приложението на ниски дози ASA потвърди ползите от тази доза на медикамента и създаде усложнения за разсъждения по отношение на намалената честота на страничните (предимно гастроинтестиналните) ефекти. Напоследък обаче все повече лекари се ориентират към предписване на възможно най-ниските дози ASA (75 mg), които са с доказан антитромбоцитен ефект.

Представени са някои аспекти от клиничното приложение на бета-блокери и на ацетилсалициловата киселина.

## **Бета-блокери и миокарден инфаркт**

Бета-блокери сигнификантно понижават заболеваемостта и смъртността при пациентите с остър миокарден инфаркт. Проучвания от претромболитичната ера показват 10–15% понижение на смъртността при терапия с бета-блокери на пациенти с остър миокарден инфаркт<sup>4, 5</sup>. Благоприятни ефекти са наблюдавани и в проучвания с ре-

перфузия (понижение на смъртността до 40%)<sup>6, 7</sup>. Бета-блокери понижават риска за настъпване на смърт с 23%<sup>16</sup>. Ретроспективен анализ на проучването CADILLAC показва, че бета-блокери имат благоприятни ефекти при пациенти след PCI<sup>8</sup>. Проучването COMMIT/CCS-2<sup>9</sup> с метопролол обаче не установи разлика в смъртността и комбинирания критерий от смърт, реинфаркти и камерно мъждене между групите на метопролол и плацебо. Проучването доказа, че смъртността е по-висока при пациентите с нарушена хемодинамика, поради което във водещите международни препоръки се лансира тезата за употреба на бета-блокери (кардиоселективни) след хемодинамична стабилизация на болните с остър инфаркт.

## **Миокардна протекция след преживян миокарден инфаркт**

Приложението на бета-блокери при пациенти с преживян миокарден инфаркт понижава честотата на сърдечно-съдовите инциденти с 23% в проспективни проучвания и до 40% в обсервационни проучвания<sup>4, 10</sup>. Благоприятните ефекти са изразени при пациенти с висок риск (напреднала възраст, левокамерна дисфункция, голям преден инфаркт, комплексна камерна ектопия)<sup>10</sup>. Единствените медикаменти, които доказано понижават внезапната сърдечна смъртност при пациенти след преживян миокарден инфаркт, са бета-блокерите. Терапията с бета-блокери на 42 пациенти за 2 години предотвратява един смъртен случай. Кардиоселективните бета-блокери (бизопролол има най-висока кардиоселективност сред бета-блокерите, прилагани при исхемична болест на сърцето) са добре поносими и ефективни при пациенти с лека белодробна болест, въпреки че нито един бета-блкер не е напълно сигурен при пациенти с бронхиална астма.

Анализ на резултатите от подгрупи с диабетици в някои проучвания с бета-блокери при пациенти след преживян миокарден инфаркт показва благоприятен ефект на бета-блокадата. Кардиоселективните бета-блокери не влошават симптомите на клаудикация и подобряват преживяемостта при пациенти с периферна артериална болест<sup>11</sup>. Според настоящите препоръки бета-блокерите трябва да бъдат част от стандартната терапия при пациенти с преживян миокарден инфаркт, освен ако няма контраиндикации за тях.

## **ASA и остри коронарни синдроми**

Проучването Veterans Administration Cooperative Study<sup>12</sup> е първото рандомизирано, плацебо-кон-

тролирано, двойно-сляпо проучване, оценяващо протективната ефективност на ASA по отношение на честотата на настъпване на миокарден инфаркт и смъртността поради миокарден инфаркт при пациенти с нестабилна ангина. Терапията с ASA, 325 mg, редуцира и двата параметъра с 51% в рамките на 3-месечния период на проследяване. Подобни резултати се получени и в три други проучвания<sup>13, 14</sup> – около 50% редукция на риска за настъпване на нов остър исхемичен инцидент при тази високорискова група пациенти.

Максимален терапевтичен ефект се постига рано, в рамките на един месец, и до края на първата година не се наблюдава допълнително подобрене<sup>13, 14</sup>. На базата на тези данни ASA се приема като стандартен медикамент в превенцията на острия коронарен синдром.

### **ASA и бета-блокери при хронична стабилна ангина**

Бета-блокерите са медикаменти на първа линия при индуцираната от физическо усилие хронична стабилна ангина при всички пациенти, които нямат контраиндикации<sup>15</sup>. Бета-блокерите понижават кислородните нужди на миокарда основно чрез понижаване на сърдечната честота. Няма проведени рандомизирани проучвания, които да доказват ефекта на бета-блокерите върху подобренето на преживяемостта при хронична стабилна ангина. При някои подгрупи пациенти е наблюдавано подобрене на преживяемостта (при пациенти с преживян миокарден инфаркт, с левокамерна систолна дисфункция). От важно значение е точната доза на медикамента – така например атенолол подобрява ангината във всички дози, но само в доза 100–200 mg дневно подобрява физическия капацитет. Неселективните бета-блокери трябва да бъдат избягвани при ангина на Принцметал, тъй като могат да засилят вазоспазма<sup>11</sup>.

Клинично исхемичната болест на сърцето започва изявата си със симптомите на angina pectoris. Тези симптоми се проявяват при критично стеснение на коронарните артерии, например при физическо натоварване или емоционален стрес. Плазменото ниво на тромбоксан не се повишава, дори в условията на физически индуцирана ангина. Това е допълнителен аргумент за превенция спрямо „експлозивната“ биосинтеза на тромбоксан, свързана с тромбоцитите и последващото тромбообразуване, при повишена вероятност за настъпване на тези процеси при напредване на ендотелната дисфункция. ASA не повлиява клиничните симптоми на свързаната с атеросклерозата

ангина и вероятно не оказва ефект върху прогресията на болестта, но доказано профилактира тромбообразуването върху нарушената повърхност на атероматозната плака.

Проучването Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT)<sup>16</sup> е първото проспективно, рандомизирано, плацебо (соталол)-контролирано проучване, което потвърди благоприятния ефект на терапията с ASA в ниска доза при пациенти със стабилна ангина. Подобни резултати са установени и в подгрупата пациенти със стабилна ангина в проучването USPHS. Наблюдава се понижаване с 87% на риска от настъпване на първи миокарден инфаркт в групата на терапия с ASA спрямо плацебо ( $p < 0.001$ ). Сърдечно-съдовата смъртност обаче остава непроменена, вероятно поради повишението на честотата на инсултите в групата на терапия с ASA<sup>17, 18</sup>.

Тези контролирани, рандомизирани проучвания с добре дефинирани популации пациенти са от изключително значение за оценката на профила полза/риск на ASA. Те не са представителни по отношение на рутинното приложение на аспирин в общата популация. Тук наблюдационните проучвания могат да представят допълнителна информация. Едно такова проучване изследва възможните благоприятни ефекти на терапията с ASA при пациенти с известна или предполагаема коронарна артериална болест.

### **ASA и бета-блокери при „тиха“ миокардна исхемия**

Бета-блокерите са много ефективни в редуцирането на честотата и броя на епизодите на тиха исхемия, а така също и в понижението на броя на сърдечно-съдовите инциденти<sup>19</sup>. Бета-блокерите са ефективни при синдром X и превъзхождат калциевите антагонисти.

Ангинозните симптоми, например болката, не се проявяват при всички пациенти с ангина. „Тиха“ исхемия настъпва при голяма част от пациентите с нестабилна ангина, дори при половината от участниците в едно проучване<sup>14</sup>. При подгрупа пациенти от проучването International Study on Infarct Survival-2 (ISIS-2), преминали през тест за физическа издръжливост две седмици след настъпването на остър инцидент, нискодозовата терапия с ASA (162 mg дневно) повишава с 28% честотата на „тихата“ исхемия (ST-депресия без ангинозна болка). Редуцираната левокамерна контрактилна функция остава непроменена<sup>20</sup>, което поставя въпроса дали пациентът с „тиха“ исхемия би имал полза от профилактиката с ASA.

Следователно антитромбоцитната терапия с ASA е ефективна и полезна при пациентите с висок риск, независимо от наличието на ангиозна болка.

## Бета-блокери и ниска доза ASA в една таблетка – логика или случайност

Както бе изложено по-горе, бета-блокерите са незаменими и задължителни компоненти в терапията на болните с миокардна исхемия. Подлежащата атеросклероза обяснява и ползите от протективната роля на ASA. И дали прилагането на двата медикамента в една таблетка ще има допълнителни ползи.

При бета-блокерите терапевтичният ефект се свързва с контрол на сърдечната честота и според честотата се титрира дозата на медикамента. По-рядко лимитиращ фактор за приложение на по-високите дози е артериалното налягане. Във всички препоръки за лечение на формите на коронарна болест на сърцето се предпочитат кардиоселективните бета-блокери, сред които бизопролол заема една от водещите позиции. И въпреки липсата на доказателства от рандомизирани проучвания за болни след миокарден инфаркт, медикаментът е намерил своето място в лечението. Особено убедителни са доказателствата за мястото му в лечението на стабилната коронарна болест на сърцето. Във всички проучвания оптималната препоръчвана доза е 10 mg/ден.

ASA осигурява антитромбоцитна активност в доза  $\geq 75$  mg, като са налични данни, че и при ниските дози се постига антитромбоцитен ефект, а е известно, че с увеличаване на дозата на ASA се увеличава рискът от кървене.

Бизопролол е сред предпочитаните кардиоселективни бета-блокери по света. При него титрирането на дозата до постигане на бета-блокада или до максимална доза е на няколко стъпки и се постига лесно, поради което той е избран за комбинираната терапия с ASA.

## Съпричастност към терапията

Пациентите с атеросклеротична болест обикновено приемат няколко медикамента поради висока честота на коморбидност. Това обяснява и по-лошата съпричастност към лечението. С увеличаване на броя на приеманите медикаменти се увеличава и вероятността от пропускане на доза или отказване от прием на медикамент. Данните от EUROASPIRE IV доказват, че не се установява намаление в честотата на приложение на бета-блокери и на антитромбоцитни медикаменти повече от 6 месеца след гехоспитализацията по повод на исхемично събитие (лични данни). Вероятно увеличеният брой таблетки дневно може да се отрази на намален прием на други медикаменти, най-често на липидопонижаващи и антихипертензивни медикаменти. Това важи както за броя на прилаганите медикаменти, така и за броя на прилаганите таблетки дневно, като лекарствата с двукратен режим на приемане също могат да намалят съпричастността към терапията. При медикаментите с еднократен дневен прием (като бизопролол и ASA) намалява вероятността от пропускане на доза. Логично е създаването на капсула, съдържаща двата задължителни медикамента за лечение и профилактика на болните с коронарна болест на сърцето – ASA и бета-блокери (бизопролол).

На българския пазар е наличен комбинираният медикамент бетапрес на фармацевтичната компания *Полфарма*, съдържащ в една капсула бизопролол 5/10 mg и ASA 75 mg. Високата  $\beta_1$ -селективност на бизопролол поставя медикамента сред най-прилаганите бета-блокери при пациенти с водеща или съпътстваща исхемична болест на сърцето, нуждаещи се от бета-блокери. Ниската доза на ASA осигурява антитромбоцитна активност и намалява риска от хеморагични усложнения, а прилагането на двата медикамента в една капсула намалява вероятността от непридържане към ежедневното лечение.

### Книгопис

1. Khan MG. beta-blockers. In: Cardiacdrugtherapy. 7th ed. New Jersey. *Humanapressinc.* 2007;2.
2. Hart RG, Leonard AD, Talbert RL, et al. Aspirin dosage and thromboxane synthesis in patients with vascular diseases. *Pharmacotherapy.* 2003;23,579-584.
3. Kong DF, Hasselblad V, Kandzari DE, et al. Seeking the optimal aspirin dose in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol.* 2002;90:622-625.
4. Yusuf S, Peto R, Lewis J, et al. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis.* 1985;27:335.

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