

Големи клинични проучвания с бета-блокери

Д-р Борислав Георгиев
Национална кардиологична болница

През последното десетилетие коренно се промени схващането за употребата на β -блокери при болни със сърдечна недостатъчност. Довчерашните класически контраиндикации за тяхното приложение при болните със сърдечна недостатъчност бързо се промениха и вече е ясно, че някои β -блокери забавят развитието на заболяването. Рандомизираните клинични проучвания сочат, че при максимално поносима доза тези медикаменти подобряват левокамерната функция, намаляват честотата на хоспитализация и подобряват състоянието на болните.

Мета-анализ на 18 проучвания, проведени до 1998 г. с повече от 3000 болни, доказва, че β -блокери повишават левокамерната фракция на изтласкване с 29%, намаляват хоспитализацията по повод влошаване на симптоматиката с 41% и понижават комбинирания риск от смърт или хоспитализация за сърдечна недостатъчност с 37%. Болшинството от тези болни са били със сърдечна недостатъчност II или III функционален клас по NYHA и са на основна терапия с АСЕ-инхибитор. До проучване на CIBIS II не разполагахме с рандомизирани студии, ясно сочещи, че β -блокери са полезни при болните със сърдечна недостатъчност от гледна точка на увеличаване на преживяемостта. CIBIS II доказва за първи път, че β -блокери намалява смъртността.

Оттогава започна дискусията по два основни

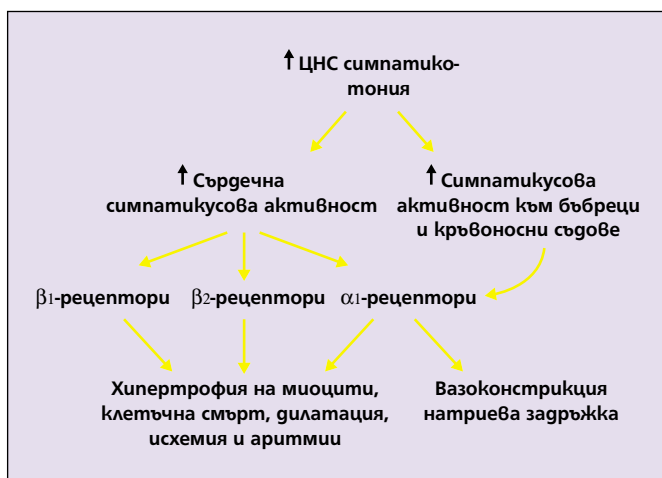
въпроса:

1. Какъв е точният механизъм, по който β -блокери повлияват благоприятно болните със сърдечна недостатъчност;
2. Съществуват ли различия според фармакологичния профил на различните β -блокери.

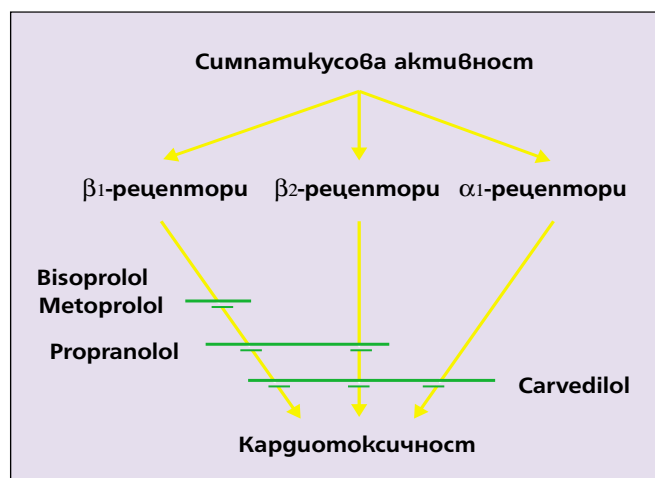
Вероятният ефект върху прогнозата е многофакторен и е свързан с подобряването на левокамерната функция и с протекцията от адренергично-зависимите животозастрашаващи аритмии. Подобряването на левокамерната функция е в резултат на намалена енергийна консумация (брадикардия) и от предпазването на тъканите и клетките от катехоламиновата токсичност, което причинява подтискане на функциите на кардиомиоцитите, фиброза и апоптоза (клетъчна смърт) (фиг. 1, фиг. 2). Ролята на оксидативния стрес при тази адренергична токсичност е в основата на много проучвания.

Съществуват различия между представителите от класа, което обяснява клиничното им приложение. Неселективните β -блокери (блокиращи едновременно β_1 - и β_2 -рецепторите) са с по-изразена миокардна протекция спрямо токсичния катехоламинов ефект. Някои медикаменти, като carvedilol и bucindolol, притежават и вазодилатативни свойства, което допринася за по-благоприятния им ефект.

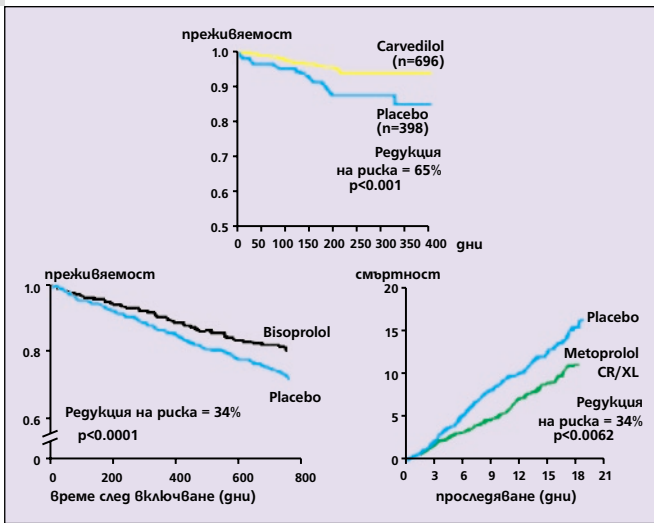
Проведените големи проучвания (CIBIS II с bisop-



фиг. 1. Адренергично действие



фиг. 2. Антиадренергична терапия с β -блокери



фиг. 3. β -блокери при СН - обща смъртност

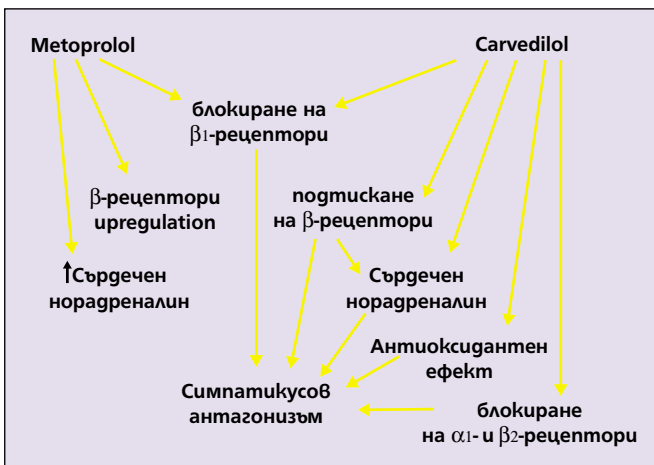
rolol, BEST с bucindolol, MERIT-HF с metoprolol и CAPRICORN и COPERNICUS с carvedilol) дадоха директен отговор за възможностите на различните β -блокери (фиг. 3, фиг. 4).

До 2002 г. в клинични проучвания с β -блокери са включени над 13 000 болни със сърдечна недостатъчност. Доказано е, че β -блокерите подобряват миокардната функция, симптоматиката и клиничното състояние на болните и намаляват смъртността с 30-35%.

Особен интерес предизвикаха резултатите от две големи проучвания с carvedilol – CAPRICORN и COPERNICUS.

CAPRICORN (Carvedilol Post Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction)

Целта на проучването бе да се анализира ефекта на carvedilol (фиг. 5), сравнен с плацебо, при болни с левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт. Причина за това голямо клинично наблюдение бе липсата на достатъчно убедителни данни за ефикасността на лечението с β -блокери при болни с левокамерна дисфункция след



фиг. 4. Ефект на Metoprolol и Carvedilol

миокарден инфаркт.

Проучването, проведено в 17 страни, бе двойно-сляпо, рандомизирано, включващо болни с преживян миокарден инфаркт и левокамерна фракция на изтласкване под 40%. Болните бяха на лечение с АСЕ-инхибитор и бяха включени в проучването в интервала 3-21 ден след острия инфаркт. Carvedilol е прилаган в титрираща доза (с увеличаване на дозата през 2-4-седмичен интервал) до максимална доза от 2 пъти по 25 мг на ден.

При 74% от болните е достигната максимална доза от 2x25 мг, 11% от болните са останали на 2x12,5 мг дневно. Болните са проследявани средно за 1,3 години.

CAPRICORN установява, че комбинираното приложение на АСЕ-инхибитор и carvedilol (но не повече от 2x25 мг) води до (фиг. 6, фиг. 7, фиг. 8):

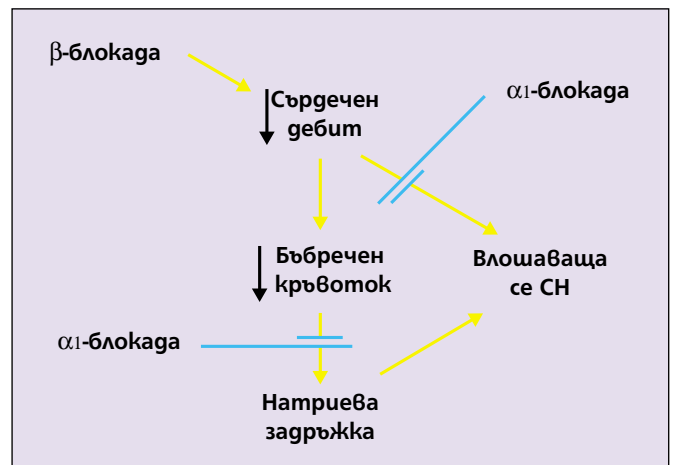
- намаление на общата смъртност с 23%;
- намаление на смъртността + хоспитализациите с 8%;
- намаление на риска от внезапна сърдечна смърт с 26%;
- намаление на сърдечно-съдовата смърт с 25%;
- намаление на риска от фатален миокарден инфаркт с 41%.

Установено е, че едногодишното лечение на 43 болни с carvedilol спасява 1 човешки живот.

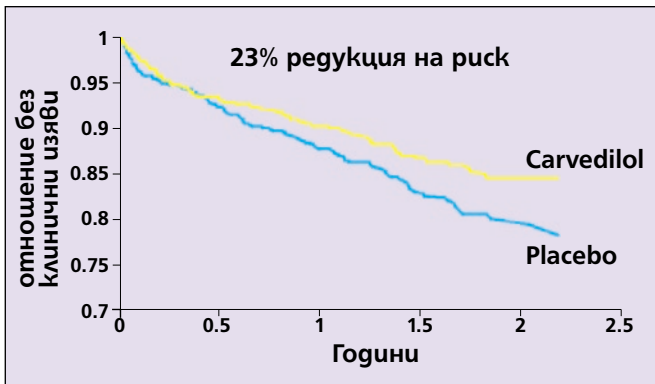
Това е първото проучване, доказващо наложителното добавяне на β -блокера carvedilol към стандартната терапия при симптомни и асимптомни болни с левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт.

След провеждането на CAPRICORN се прие, че carvedilol е първият адренергичен инхибитор, доказал при болни с левокамерна дисфункция след миокарден инфаркт, че:

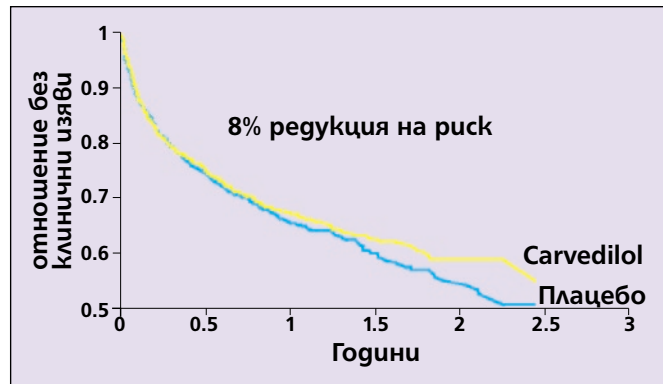
- е с явен благоприятен ефект върху изхода от болестта;
- допълва положителните резултати от съвременното лечение с АСЕ-инхибитор, аспирин, тромболитик/интервенция.



фиг. 5. Carvedilol води до адренергично блокиране



фиг. 6. Обща смъртност



фиг. 7. Обща смъртност или хоспитализации по повод сърдечно-съдови заболявания

COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Trial)

До обобщаване на резултатите от това проучване не разполагахме с данни за ефекта на β -блокери при болни с тежка сърдечна недостатъчност. Целта на проучването COPERNICUS бе да се установи дали carvedilol повлиява смъртността при болни с тежка сърдечна недостатъчност от исхемичен и неисхемичен тип.

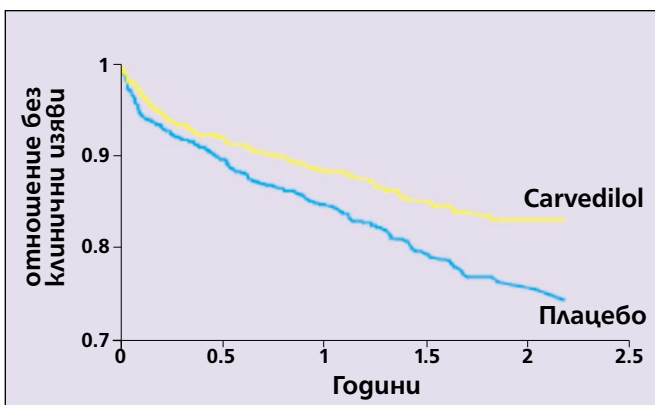
В проучването са включени 2289 болни с прояви на сърдечна недостатъчност в покой и при минимални усилия и с левокамерна фракция на изтласкване под 25%. Това е рандомизирано, плацебо-контролирано, с паралелни групи, многоцентрово проучване, в което carvedilol е добавен към стандартна терапия за сърдечна недостатъчност. Не са включени болни от интензивни отделения със значима застойна симптоматика или които са били на венозна инфузия с вазодилатор или положителен кардиоинотропен медикамент през последните 4 дни. Болните са наблюдавани до 29 месеца и проучването е преустановено по етични съображения, след като е установено, че carvedilol значимо намалява смъртността. Болните от плацебо-групата следва съ-

що да получават carvedilol след доказване на благоприятния му ефект.

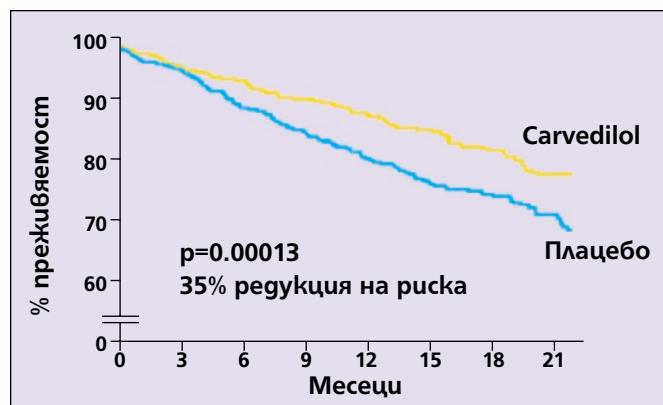
COPERNICUS доказва, че carvedilol намалява общата смъртност с 35% и понижава комбинирания риск от смърт + хоспитализация с 24% (фиг. 9).

Общият брой на хоспитализациите по повод сърдечна недостатъчност при болните на лечение с carvedilol намалява с 33%. Болничният престой е с 27% по-кратък, отколкото при плацебо-групата. В групата с carvedilol се установява, че по време на болничното лечение е намалена употребата на венозно прилаганите медикаменти за лечение на сърдечната недостатъчност. **От това следва, че carvedilol не само намалява честотата на хоспитализациите, но и тежестта на симптоматиката на болните.** Страничните ефекти, описани в резултат от лечението с carvedilol – брадикардия, замайване, главоболие, хипотония и пресинкоп, са умерено тежки и не се налага спирането на медикамента. Очакваното влошаване на симптоматиката на сърдечната недостатъчност в резултат от лечението с адренергичен инхибитор е много по-малко, отколкото влошаването на състоянието на болните без carvedilol.

COPERNICUS доказва, че carvedilol не само намалява смъртността, но и подобрява симптоматиката на болните и спестява разходи.



фиг. 8



фиг. 9. Обща смъртност