

ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАРДИОСЕЛЕКТИВНИТЕ БЕТА-БЛОКЕРИ В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Бета-блокери са сред основните медикаменти за начало на лечение при болните с новооткрита хипертония или при хипертония със съпътстваща ИБС, ритъмни нарушения и др. Дълги години те бяха, заедно с диуретиците, единствените медикаменти, предлагани за начало на лечението на неусложнената хипертония поради значимите доказателства за редукция на болестността и смъртността. Бета-блокери са златният стандарт на кардиопротекцията (предпазване на кардиомиоцита от токсичното влияние на катехоламините), поради което влизат в терапевтичните схеми при всички форми на коронарната болест на сърцето – както при болни с остър или преживян миокарден инфаркт, така и при стабилна и нестабилна ангина и тиха миокардна исхемия. Те са най-безопасните антиаритмици, които са с доказан ефект за намаляване на риска от внезапна смърт в резултат на камерна тахикардия и камерно мъждене, особено при болните след миокарден инфаркт. Бета-блокери влизат в началото на терапевтичните схеми на болшинството ритъмни нарушения, особено като се има предвид липсваща проаритмична активност (с изключение на соталол).

Масовото приложение на кардиоселективните бета-блокери, при които страничните ефекти са значително намалени, даде основание на клиницисти и изследователи да се насочат към високо селективни представители на този клас и към доказване на техните антихипертензивни, антиисхемични и антиритъмни свойства, както и да се търси мястото им при лечение на сърдечната недостатъчност при левокамерна дисфункция.

Сред високо селективните представители на кардио-селективните бета-блокери е и *Bisoprolol* (*Concor*), чиято кардиоселективност е няколко пъти по-голяма от тази на *atenolol* и *metoprolol*. През последните повече от 15 години е доказана неговата антихипертензивна и антиисхемична ефективност, а проучването *CIBIS II* го определи като подходящ и за лечение на застойна сърдечна недостатъчност при левокамерна систолна дисфункция.

Публикуваните през септември 2005 г. резултати от проучването *CIBIS III* дори доказаха, че стратегията на приложение на *bisoprolol* с последващо лечение с АСЕ-инхибитор е толкова ефикасна, колкото и стандартното лечение с АСЕ-инхибитор с последваща терапия с бета-блокери при болните със сърдечна недостатъчност при левокамерна систолна дисфункция. Като високоселективен и ниско дозиран (средна дневна доза от 5 мг), той може да се прилага при високо-рискови болни с ХОББ и метаболитни нарушения без да страх от влошаване на придружаващата патология. Поради относително индиферентния ефект върху метаболитния профил на пациента с хипертония, той е сред малкото бета-блокери, отговарящи на препоръките на *JNC 7* (2003 г.) за приложението им при болни със захарен диабет.

Нуждата от правилното прецизиране на терапевтичните индикации на медикаментите за лечение на сърдечно-съдовите заболявания наложи през месец юни 2004 г. **Европейското дружество по кардиология** да публикува **Експертно консенсусно становище по приложението на бета-блокери в клиничната практика**. Този документ, независимо че е с препоръчителен характер, налага съобразяване на лекарите от Европа с доказателствения материал за терапевтичните и профилактичните качества на бета-блокери. Независимо че много повече се работи в областта на повлияване на системата ренин-ангиотензин-алдостерон, през последните десетилетия се наблюдават значими научни открития за механизма на действие на някои терапевтични ползи от бета-блокери. В някои изследвания се установяват благоприятни ефекти, свързани с периферна вазодилатация, обясняващи се извън блокиране на бета-рецепторите (медирано чрез азотен окис или чрез блокиране на алфа-рецептори). Голямо постижение за намаляване на сърдечно-съдовата смъртност бе изясняването на ефектите на някои представители от класа при лечението на застойната сърдечна недостатъчност, при ресинхронизирането на двете камери при сърдечна недостатъчност, при значителното намаляване на внезапната сърдечна смърт.

Механизмите на действие на бета-блокери не са напълно изяснени, но в основата на обяснението на кардиопротекцията е предпазването от кардиотоксичността на катехоламините. Освен този много важен ефект, те притежават и: 1) антихипертензивно действие – свързано с намаляване на сърдечния дебит, подтискане на производството на ренин и респективно на ангиотензин II, блокиране на пресинаптичните α -адренорецептори, което увеличава освобождаването на норадреналин от пресинаптичните нервни окончания и намалява централната вазомоторна активност; 2) антисхемична дейност – намалява миокардните нужди от кислород чрез забавяне на сърдечната честота, миокардния контрактилитет, систолното артериално налягане, а удължената диастола в резултат на забавената сърдечна честота може да увеличи миокардната перфузия; 3) намаляване на освобождаването на ренин и на производството на ангиотензин II и алдостерон след блокиране на β_1 -адренорецепторите в юкстагломеруларните клетки на бъбрека; 4) подобряване на левокамерната структура и функция, намаляване на камерната големина и увеличаване на фракцията на изтласкване. Бета-блокери могат да подобряват сърдечната функция чрез: а) забавяне на сърдечната честота, удължаване на времето за диастолен пълнене и на времето за коронарна диастолен перфузия, б) намаляване на миокардната кислородна консумация, в) подобряване на миокардната енергетика чрез подтискане на катехоламин-индуцираното освобождаване на свободни мастни киселини от мастната тъкан, г) β_1 -регулация на бета-адренорецепторите, д) намаляване на миокардния оксидативен стрес, е) антиаритмичен ефект в резултат на директни сърдечни електрофизиологични ефекти.

Bisoprolol (**Concor**[®]) е високо селективен β_1 -блокери. И тъй като селективността е дозо-зависима, т.е. при високи дози тя може да намалее и дори да изчезне, при него този нежелан дозов ефект практически няма опасност да бъде наблюдаван.

КЛИНИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА КАРДИОСЕЛЕКТИВНИТЕ БЕТА-БЛОКЕРИ И В ЧАСТНОСТ НА BISOPROLOL (CONCOR[®])

Артериална хипертония

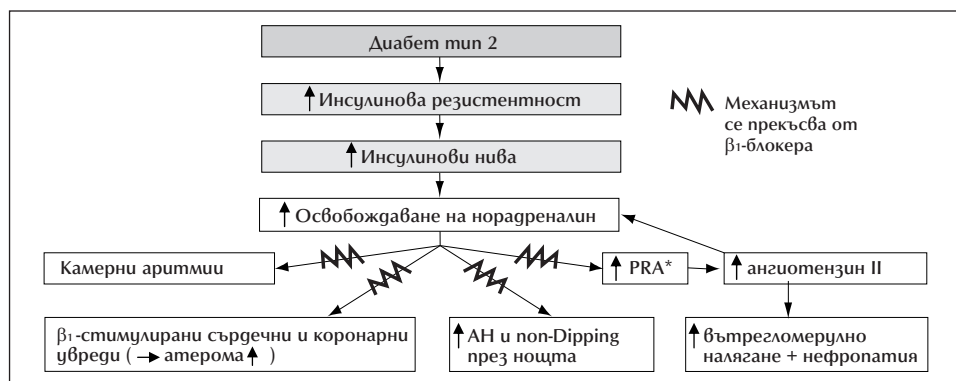
В продължение на гълзи години бета-блокери бяха медикаментите на първи избор при лечение на болните с неусложнена хипертония, както и задължителни при лечението на хипертоници със съпътстваща исхемична блест на сърцето. През последната година те отново са медикаменти на първи избор, но алтернатива на лечение са още 5 групи антихипертензивни медикаменти. Бета-блокери, и в част-

ност кардиоселективните представители на групата (атенолол, меторполол, бизопролол), са медикаменти на първи избор, сами или в комбинация с други лекарства, при болни с хипертония и предшестваш миокарден инфаркт, при исхемична болест на сърцето, аритмии или сърдечна недостатъчност (всички при сърдечна недостатъчност от диастолен тип и само **Betaloc ZOK, bisoprolol (Concor) и nebivolol** при налична систолна дисфункция), **асимптомна левокамерна дисфункция, диабет, висок риск от коронарна болест.**

Постмаркетингови проучвания от периода 1986-1990 г. доказват дозо-зависимия антихипертензивен ефект на **bisoprolol (Concor)** със **значимо намаляване на артериалното налягане и запазване на циркадния му ритъм с минимални флукутации след 4-седмично лечение.** Антихипертензивният ефект е стабилен във времето при проследявания до 36 месеца (1-4). Сравнения на **bisoprolol (Concor)** с **atenolol** и **enalapril** доказват **еквивалентен ефект, като антихипертензивната активност на медикамента е еднаква с тази на nifedipine при хипертоници на възраст над 60 години (5) и е с много по-добър ефект от atenolol при тази популация (6).** Приложен при хипертоници с бронхиална астма (7), **bisoprolol (Concor)** **не променя съпротивлението на горните дихателни пътища за разлика от atenolol, който го увеличава значимо.** При продължително лечение, повече от 1 година, той не променя общия холестерол, LDL-хол, HDL-хол и триглицеридите, което се потвърждава и при проследяване до 5 години. За разлика от него, **atenolol** и много повече от **propranolol** **понижават HDL-хол.** Индиферентен върху нивата на кръвната захар и $Hb A_{1c}$, както и с профила на повлияване на инсулиновата чувствителност, подобен на ACE-инхибиторите (**enalapril**), **bisoprolol (Concor)** е **подкрепен с научни доказателства за ефективност при артериална хипертония със съпътстващ захарен диабет (фиг. 1).**

Стабилна ангина пекторис

Всички болни със стабилна ангина пекторис трябва да получават бета-блокери за контрол на исхемията, профилактика на инфаркта и подобрене на преживяемостта. Те са изключително полезни при контрола на индуцираната при натоварване ангина пекторис и за намаляване както на симптомните, така и на асимптомните исхемични епизоди. Международните нормативни документи препоръчват медикаменти със стабилен ефект върху контролираните параметри, без опасност от използване на ефекта върху бета-рецепторите или без периоди на ексцесивна блокада и изява на странични и нежелани ефекти – тежка брадикардия, проводна патология, хипотония.



Фиг. 1. Кардиоселективни β₁-блокери – полезни ефекти при болни с хипертония и диабет тип 2.
* PRA-плазмена ренинова активност.

Бета-блокери притежават голям доказателствен материал за полезни ефекти при болни със стабилна ангина пекторис. Чрез тест с физическо натоварване се установява намаляване на двойното произведение при исхемично болни и редукция на ST-депресията при лечение с bisoprolol (Concor, 5-10 мг), както и честотата на ангинозните пристъпи за седмица. Проучването TIBBS (The Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) **доказва значимо намаляване на честотата на исхемичните епизоди в сравнение с nifedipine SR и увеличаване на преживяемостта при болните на лечение с bisoprolol (Concor) в сравнение с тези на nifedipine SR. Сравнен с ISDN, bisoprolol (Concor) осигурява по-голяма сигурност при намаляване на честотата на исхемичните епизоди през 24-часов период на проследяване.** Разширеното проследяване след приключването на TIBBS анализира връзката между броя на исхемичните епизоди и преживяемостта и установява, че колкото по-чести са исхемичните пристъпи, толкова смъртността е по-голяма. И тъй като при лечение с nifedipine честотата на исхемичните епизоди е по-голяма, то и преживяемостта в хода на лечение с nifedipine е по-малка.

Остър миокарден инфаркт

Бета-блокери се препоръчват при всички болни с остър миокарден инфаркт с цел контрол на исхемия, хипертония, тахикардия и ритъмни нарушения. Те намаляват инфарктната зона, редуцират животозастрашаващите аритмии, облекчават болката и намаляват вероятността от внезапна смърт.

Вторична профилактика след миокарден инфаркт

Бета-блокери се препоръчват за продължително неопределено време след миокарден инфаркт. Метаанализ на 82 рандомизирани проучвания доказва, че продължителното приложение на бета-блокери след миокарден инфаркт успоредно със стандартната постинфарктна терапия намалява смъртността с 1.2 на 100 лекувани болни за 1 година. Установено е, че дори при наличие на относителни контраиндикации се намалява реинфаркта и смъртността. При такива относителни контраиндикации като инсулин-зависим диабет, ХОББ, тежка периферна съдова болест, PR-интервал, по-голям от 240 msec, умерена левокамерна дисфункция, изборът на бета-блокери трябва да бъде внимателен и тогава може да се обсъждат ниско-дозированите кардиоселективни бета-блокери.

Остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента

Болните с остър коронарен синдром без елевация на ST-сегмента трябва да получат бета-блокери тахикално рано след установяване на заболяването. Целта на лечението е контрол на исхемията и профилактика на миокардния инфаркт/реинфаркт. След острата фаза бета-блокери трябва да се прилагат продължително време за вторична профилактика. Плацебо-контролирано проучване доказва, че бета-блокери намаляват с 13% релативния риск от остър миокарден инфаркт. В някои случаи те могат да увеличат коронарния тонус, поради което са противопоказани за приложение при нестабилна ангина. Няма убедителни данни, че някои конкретен представител от групата е предпочитан при тези болни, а целта на лечение е да се поддържа сърдечна честота в покой между 50 и 60 удара за минута.

Приложение на бета-блокери при болни, подложени на не-кардиохирургични интервенции

С оглед големия брой сърдечно-съдови заболявания много често се налага при пациенти, които подлежат на оперативни интервенции извън кардиохирургични

те, да бъде определен рискът от сърдечно-съдови усложнения. За целта ACC/АНА определят сърдечния риск според вида на интервенцията (табл. 1).

Високо-рискови (сърдечен риск >5%)	Големи операции по спешност, обикновено при стари хора Аортна или други големи съдови интервенции Периферна съдова хирургия Продължителни процедури, свързани със загуба на обем и/или кръвозагуба
Умерен риск (сърдечен риск <5%)	Каротидна ендартеректомия Операции на главата и шията Коремна или гръдна хирургия Ортопедия Операции на простатната жлеза
Ниско-рискови (сърдечен риск <1%)	Ендоскопски процедури Повърхностни интервенции Операции за катаракта Операции на гърдата

Таблица 1

Проучване на Мангано (1996 г.) доказва, че периоперативно приложение на ателолол увеличава значително преживяемостта на болните.

Проучването DECREASE (Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography) анализира ефекта на bisoprolol срещу стандартна периоперативна терапия върху честотата на сърдечната смърт и нефаталните инфаркти и доказва ползата от приложение на бета-блокери при тези пациенти. Препоръките за периоперативно поведение на ACC/АНА препоръчват използването на бета-блокерите при предхождаща терапия с бета-блокери, при високо-рискови болни с установена миокардна исхемия, както и начало на приложение на бета-блокери при нелекувана хипертония, исхемична болест на сърцето или висок риск за коронарна болест на сърцето.

Сърдечна недостатъчност

Някои бета-блокери са индицирани за лечение на систолната сърдечна недостатъчност както от исхемичен, така и от неисхемичен произход. Продължителното лечение с бета-блокери, добавени към конвенционалната терапия с АСЕ-инхибитор, намалява смъртността при тези болни. Въпреки богатия доказателствен материал за техния ефект при сърдечна недостатъчност, бета-блокерите се прилагат сравнително малко.

Бета-блокерите подобряват миокардния енергиен баланс при сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция и осигуряват кардиопротекция чрез: 1) намаляване на сърдечната честота; 2) увеличаване на диастолния кръвоток; 3) удължаване на камерната релаксация; 4) намаляване на миокардната рестрикция; 5) повишаване на перфузионното налягане и намаляване на налягането на пълнене; 6) намаляване на камерната хипертрофия; 7) обратимо развитие на ремоделирането.

В последната редакция на Насоките за поведение при болни със застойна сърдечна недостатъчност на Европейското кардиологично дружество се препоръчва приложението само на четири бета-блокери, сред които е и Bisoprolol (Concor®). Данните по отношение на понижението на смъртността в проучването CIBIS II са еднакви с резултатите, получени от проучвания с carvedilol и metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK). Особено интересни са данните от публикуваното през септември 2005 г. проучване CIBIS III, в което се сравняват двете стратегии на лечение на сърдечната недостатъчност при левокарна дисфункция – 1) първоначално прила-

гане на АСЕ-инхибитор с последващо добавяне на **Bisoprolol (Concor®)** или 2) първоначално прилагане на **Bisoprolol (Concor®)** с последващо добавяне на АСЕ-инхибитор. Установява се, че смъртността еднaкво се редуцира и при двeте стратегии и това проучване поставя проблема за алтернативата на бета-блокeрите в лечението на сърдечната недостатъчност още в началото на нейната изява.

Хипертoфична кардиомиопатия

Някои бета-блокeри успешно овладяват симптоматиката и подобряват физическия капацитет, контролират сърдечната честота, купират аритмиите, повлияват застойната симптоматика и предотвратяват от внезапна сърдечна смърт. Независимо че техните ефекти не са доказани в клинични проучвания поради малкия брой болни, приложението им при хипертoфичната кардиомиопатия е препоръчително.

Аортна дисекация

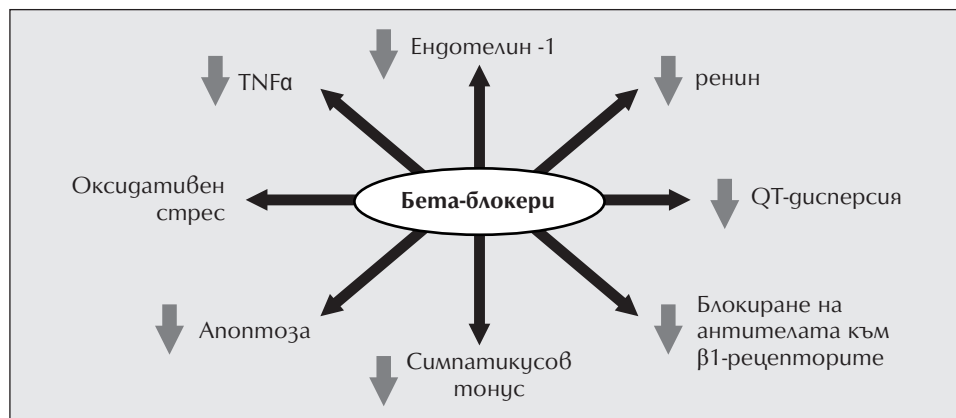
Бета-блокeрите са медикаментите на първи избор за контрола на артериалното налягане при болните със suspectна или доказана аортна дисекация. Те намаляват артериалното и пулсовото налягане, което се отразява върху силите, влияещи върху аортната стена. Предпочтани за бърз и сигурен контрол са метопролол, пропранолол, атенолол, есмолол, лабеталол.

Аритмии

Бета-блокeрите са антиаритмици клас II с **доказателства за добър ефект и липса на проаритмия** (освен при соталол).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бета-блокeрите са медикаментозен клас с широки индикации. Приложението на кардиоселективните бета-блокeри е подкрепено с достатъчно доказателства за постигане на клинични ефекти на намаляване на болестността и смъртността при редица заболявания. Въпреки наличните данни, те се прилагат ограничено, особено при някои състояния, при които в най-голяма степен понижават болестността и смъртността (ИБС, застойна сърдечна недостатъчност при левокамерна дисфункция). С цел намаляване на страничните ефекти, целта е да се прилагат нискодозирани високо селективни и ефективни представители на този клас, сред които е и **Bisoprolol (Concor®)**.



Фиг. 2. Взаимодействие между бета-блокeрите и промоторите на ЗСН и аритмиите.