

КАРДИОПРОТЕКЦИЯ С БЕТА-БЛОКЕРИ И КОМБИНИРАНА АНТИИСХЕМИЧНА ТЕРАПИЯ

Д-р Борислав Георгиев

Национална кардиологична болница

Кардиопротекцията е процес, който търпи развитие в няколко терапевтични направления. При острите сърдечно-съдови събития тя се свежда до ограничаване на увредите и удължаване на преживяемостта на пациентите. При болни с преживяно сърдечно-съдово събитие кардиопротекцията цели предотвратяване на нов инцидент и отсрочване на сърдечно-съдовите увреди от вече преживяния. Кардиопротективните действия предпазват от първо сърдечно-съдово събитие, което е особено изразено в групата на високо-рисковите лица. В резултат на кардиопротекцията смъртността от коронарна болест на сърцето (КБС) е намаляла с 50% за периода 1968-1990 г. (1).

КБС е най-честата и най-опасна изява на атеросклерозата. При мъже под 65 г. честотата на страдащите от КБС е 12/1000 и 7/1000 за всички други форми, взети заедно (мозъчно-съдова болест, каротидна атеросклероза, периферна съдова болест, абдоминални аневризми и др.). Атеросклеротичната болест, и в частност КБС, е водещата причина за смърт на популационно ниво и това важи както за развитеите, така и за развиващите се страни.

Терминът кардиопротекция с бета-блокери е най-добре дефиниран в *Expert consensus document on β -adrenergic receptor blockers. The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology (ESC - 2004 г)*. В препоръките на ESC кардиопротекцията се дефинира като „предпазване на кардиомиоцитите от токсичното влияние на катехоламините“. Разширеното определение на кардиопротекция на бета-блокерите включва:

1. Намаляване на симпатиковата нервна активация (влияние върху сърдечната честота и миокардния контрактилитет); балансирано отношение на миокардно снабдяване/нужди от O_2
2. Повишаване на прага на камерната тахикардия при налична исхемия
3. Стабилизиране на атероматозната плака
4. Възможно намаляване на O_2 консумация чрез подтискане на липолизата, при което миокардът метаболизира повече глюкоза, отколкото мастни киселини.

Директните ефекти на повишените нива на норадреналин са свързани с хипертрофия на кардиомиоцитите и предизвикване на клетъчна смърт. Това се осъществява чрез повишаване на нивата на сAMP, водещо до калциево претоварване на клетката и клетъчна некроза, стимулиране на растежа и влошаване на окислителния стрес в миокардните клетки (2-5). Хроничната симпатикова активация повишава сърдечния дебит и така увеличава миокардните кислородни нужди, което предразполага към исхемия и окислителен (оксидативен) стрес (6). Неврохормоналната активация причинява вазоконстрикция, увеличаваща пред- и следнатоварването на камерите. В резултат на това допълнително се увеличава вероятността за изява на камерна дисфункция. Миоцитната хипертрофия и смърт заедно с постоян-

ния механичен стрес от вазоконстрикцията могат да причинят ремоделиране на камерите. Самото камерно ремоделиране може допълнително да повиши симпатикосовата активност, да влоши симптоматиката и да увеличи вероятността от преждевременна смърт.

Структурните и функционалните промени в резултат на влиянието на норадреналина могат да предизвикат аритмии (7).

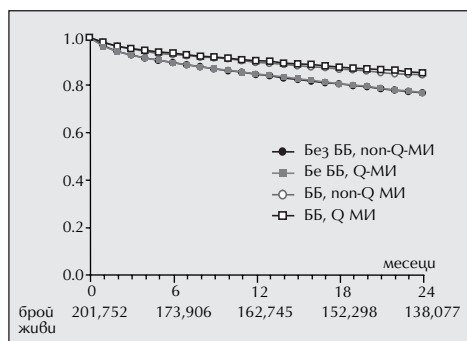
Кардиопротекцията с бета-блокери може да се разглежда в няколко терапевтични направления. Основните доказателства за кардиопротекция са в областта на лечението на ИБС.

Полезното действие на бета-блокадата при ИБС е свързано с подобряване на прогнозата на болните. Благоприятните ефекти са свързани и с електрофизиологичните ефекти на бета-блокерите върху миоцитите и намаляването на честотата и комплексността на камерните екстрасистоли, което по този начин намалява риска от живото-застрашаващи камерни аритмии. Тези и други възможни механизми, вероятно в комбинация, намаляват риска от коронарни инциденти.

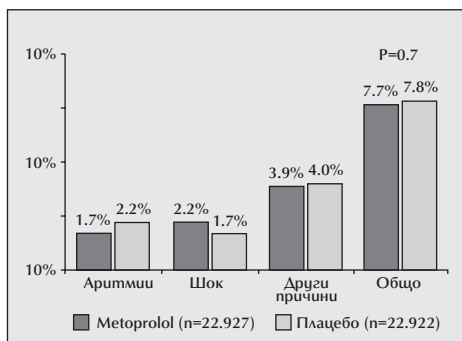
БЕТА-БЛОКЕРИ СЛЕД МИОКАРДЕН ИНФАРКТ

През 1981 г. анализът на резултатите от три големи рандомизирани плацебо-контролирани проучвания (Norwegian Multicenter Study, the Beta Blocker heart Attack Trial, the Goteborg Metoprolol Trial) сочат убедителната полза от бета-блокерите при намаляване на смъртността, когато се прилагат след миокарден инфаркт. През следващите десетилетия са събрани много повече данни за ефектите на бета-блокерите при болни с преживян миокарден инфаркт и днес, когато разполагаме с повече от 50 контролирани и рандомизирани проучвания с повече от 55 000 болни, включени в мета-анализи, убедително се доказва, че общата смърт и внезапната смърт при болни след миокарден инфаркт значително намаляват след начало на терапия с бета-блокери, което особено важи за виско-рисквата група. В групата с диабет или сърдечна недостатъчност бета-блокерите намаляват смъртността с около 50%.

На базата на анализа на резултатите при 201 752 болни от Cooperative cardiovascular project (CCP) се доказва ефектът на бета-блокерите при ниско- и високо-рискви болни след МИ (8). Данните сочат, че дори при ниско-рисквите болни приложението на бета-блокери е от полза и при болните след инфаркт без усложнение, като те намаляват смъртността с 40% (фиг. 1). Дори в групата с инфаркт без Q-зъбец бета-блокерите намаляват смъртността с 40%. При болните от диабет



Фиг. 1. Вероятност за преживяване при болни след МИ съобразно приема на бета-блокери



Фиг. 2

смъртността намалява с 36%, а при тези с белодробни заболявания и със СН понижението на риска е с 40%.

В ССР се съпоставят 3 бета-блокери, като се доказват почти еднакви резултати върху 2-годишната смъртност с metoprolol и atenolol, които водят до редукция на смъртността (смъртност съответно 13,5% и 13,4% срещу 23,9% смъртност в плацебо-групата).

Metoprolol (интравенозна и перорална форма) е сред най-активно тестваните медикаменти при болни след миокарден инфаркт, натрупан е голям доказателствен материал през последните 2 десетилетия, което го поставя сред предпочитаните бета-блокери за кардиопротекция при болни след миокарден инфаркт.

Независимо че препоръките за лечение на ОМИ от АНА/АСС предлагат приложението на бета-блокерите да започва при всички болни между 5 и 28 ден от началото на острата фаза, анализите на проучването ССР, проведено през периода 1994-1995 г., установяват, че тези медикаменти се използват едва при 34% от болните с МИ при дехоспитализацията (8). В Ръководството за победение при болни с остър миокарден инфаркт на АСС/АНА от 1999 г. се препоръчва прилагане на бета-блокери при всички болни, които са без контраиндикации, като лечението трябва да започва още през първите 12 часа, независимо от вида на реперфузионната терапия. Благоприятният ефект при болните без контраиндикации е безспорен.

В завършилото наскоро проучване COMMIT-CCS-2 (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial/Second Chinese Cardiac Study), представено тази пролет на годишния конгрес на Американския колеж по кардиология (АСС, 2005), се доказват безспорните ползи на metoprolol (прилаган интравенозно с последващ перорален прием) върху редукцията на риска от реинфаркт и камерно мъждене, но се увеличава рискът от кардиогенен шок при хемодинамично нестабилните болни (висок клас по Killip). Изводите от проучването доказват ползата от metoprolol при хемодинамично стабилните болни с остър миокарден инфаркт.

БЕТА-БЛОКЕРИ ПРИ НЕСТАБИЛНА АНГИНА ПЕКТОРИС (НАП)

Независимо от ограничените данни от проучвания за полезния ефект на бета-блокерите при НАП и остър миокарден инфаркт без ST-сегмент елевация, препоръките на АСС/АНА от 2002 г. поставят в клас I бета-блокерите като медикаменти за подобряване на изхода при тези болни.

БЕТА-БЛОКЕРИ ПРИ СТАБИЛНА АНГИНА ПЕКТОРИС

Кардиоселективните бета-блокери при болните със стабилна ангина забавят сърдечната честота, намаляват миокардните нужди за O_2 и редуцират исхемията. Те са индицирани при болшинството болни с по-изразена симптоматика, особено полезни са при болни със сигурна ангина при усилие и при болните с преживян миокарден инфаркт. Бета-блокерите са съпоставяни с всички класове антиисхемични медикаменти. Проучването IMAGE (International Multicenter Angina Exercise trial) съпоставя ефектите на metoprolol и nifedipine и доказва увеличаване на времето на натоварване до регистриране на 1 мм ST-депресия много повече при лечение с metoprolol, отколкото при nifedipine retard. В анализите се споменава, че терапията е много по-добра, когато се започне с metoprolol и след това се добави nifedipine, отколкото ако се започне с nifedipine и след това се добави metoprolol (13).

Статистически значима редукция на смъртността се установява при болните след миокарден инфаркт в хода на лечение с липофилни бета-блокери, ако болният е с ангина (препоръки на Европейско дружество по кардиология за лечение на стабилната ангина пекторис, 1997 г.). В този документ се казва, че бета-блокерите

могат да притежават полезен ефект и при болни без предшествващ инфаркт. Терапевтичната схема за поведение при болни със стабилна ангина, предлагана от ACC/АНА в ръководството за поведение при болни с хронична стабилна ангина (1999 г.), включва като задължителна позиция бета-блокери (табл. 1).

А = аспирин, антиангинозно лечение, артериално налягане (лечение и контрол на артериалното налягане)
Б = бета-блокери
В = вазодилататори
Д = диабет (контрол), диета, дислипидемия (лечение и поддържане под прицелни нива на липидните параметри)
Е = екзерсиз (натоварване)

Табл. 1. Терапевтична схема за лечение на стабилна ангина

Заедно с прилагането на аспирин и контрол на основните рискови фактори, бета-блокери са задължителен компонент в поведението на лекарите, желаещи да постигнат добро качество на лечение при болни със стабилна ангина (табл. 2).

1. Аспирин (приложение)
2. Бета-блокери (приложение)
3. RR (контрол под прицелни стойности)
4. Дислипидемия (контрол под прицелни стойности)
5. Тютюнопушене (преустановяване)
6. Захарен диабет (глицемичен контрол под прицелни стойности)

Табл. 2. Оценка на качеството на терапията при болните със стабилна ангина

ВНЕЗАПНА СЪРДЕЧНА СМЪРТ

Болните с КБС, миокардна исхемия, сърдечни аритмии или хипертония са с висок риск от внезапна смърт, обикновено в резултат на камерна тахикардия или камерно мъждене. През 1998 г. в 62% от случаите на внезапна смърт причина е била КБС (9). Повече от 60% от причините за амбулаторна внезапна смърт са в резултат на камерно мъждене, 16.5% - на брадиаритмия, 12.7% - на тахикардия тип torsade de pointes, 8.3% - на първична камерна тахикардия (10).

Анализ на 5 проучвания с metoprolol при болни след миокарден инфаркт сочи за 42% редукция на внезапната смърт при тези болни (11). Метаанализ на проучвания при болни с миокарден инфаркт за ефекта на медикаменти и кардиовертер-дефибрилатори доказва, че статистически значима редукция на смъртността се получава само в резултат на лечение с бета-блокери. Предполага се, че полезните ефекти на бета-блокери при намаляване на внезапната смърт се дължат на намаляване на ремоделирането на камерите, чистия антиритъмен ефект на медикаментите, промяната в прага на камерна тахикардия/камерно мъждене и някои други, не добре изучени ефекти.

БЕТА-БЛОКЕРИ И ТИХА МИОКАРДНА ИСХЕМИЯ

Независимо, че данните от ефектите на различни медикаменти при болните с тиха исхемия са оскъдни, проведено е проучване, съпоставящо ефекта на Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK) и diltiazem върху честотата и продължителността на епизодите на тиха исхемия. Резултатите са в полза на Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK), който значимо намалява честотата на епизодите от тиха исхемия и тяхната продължителност (12). В проучването IMAGE (International Multicenter Angina Exercise trial) се установява много по-голяма редукция на исхемичните епизоди при лечение с

Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK) в сравнение с nifedipine (13).

С оглед съществуването на различни форми на меторполол на лекарствения пазар, са направени някои съпоставителни проучвания между различните форми. В съпоставителен анализ между metoprolol retard и Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK) по отношение на техния ефект върху миокардната исхемия се установява, че двете форми еднакво намаляват ST-генересията и продължителността на периодите с ST-генересия, когато са приложени в отношение 1:2 (Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK) / metoprolol retard) {100 mg Metoprolol succinat ZOK (95 mg активно вещество) / 200 mg metoprolol retard}. Проучването доказва тенденция към по-добра поносимост към Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK), което може да се дължи на по-ниската прилагана доза (14).

ЛЕВОКАМЕРНА ДИСФУНКЦИЯ И СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

В контекста на кардиопротекцията се дискутира и мястото на бета-блокери при болните със застойна сърдечна недостатъчност с левокамерна систолна дисфункция. Най-големите постижения през последните години в лечението са именно в тази област, където бета-блокери от напълно забранени медикаменти за употреба при болни със сърдечна недостатъчност започват постепенно да се доближават до ACE-инхибиторите и дори се стремят да ги изместят от тяхното приоритетно място на първи избор.

- ъп-регулация на бета-рецепторите
- директна протекция от катехоламинната токсичност
- подобряване на способността на норадренергичната симпатическа нервна система да синтезира норадреналин
- намалено освобождаване на норадреналин от симпатическите окончания
- намалена стимулация на други вазоконстриктивни системи, отделящи ренин и ангиотензин, алдостерон, вазопресин и ендотелин
- потенциране на калциреин-кининовата система и естествена вазодилатация (повишаване на нивата на брадикинин).

Табл. 3. Вероятни механизми, чрез които бета-блокерите подобряват камерната функция при хронична застойна сърдечна недостатъчност

БЕТА-БЛОКЕРИ И КАЛЦИЕВИ АНТАГОНИСТИ – КОМБИНИРАНА АНТИИСХЕМИЧНА ТЕРАПИЯ

Много често в антиисхемичната терапия се комбинират няколко антиисхемични медикаменти и не рядко това е комбинацията от бета-блокер и калциев антагонист. Добре познати са комбинациите между бета-блокер и amlodipine или бета-блокер и diltiazem (прилага се внимателно поради опасност от брадикардия и проводни нарушения). Проучването FEMINA (Felodipine ER and Metoprolol CR in the Treatment of Patients With Stable Angina Pectoris) тества ефекта на Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK), 100/200 мг, срещу Felodipine (в монотерапия и в комбинация) и доказва, че двата медикамента самостоятелно подобряват физическия капацитет на исхемично болните, а тяхната комбинация е с по-добър ефект върху редукцията на честотата на исхемията при натоварване (15).

ИЗВОДИ

Бета-блокерите са златен стандарт в кардиопротекцията, с достатъчно клинични и експериментални доказателства. С оглед подобряване на комплаенса на болните, стремежът е да се прилагат медикаменти с еднократен дневен прием, доказан ефект върху симптоматиката на болните, преживяемостта и върху нама-

ляване на смъртността, а и с минимални странични ефекти и добра поносимост. Метопролол е добре местван в клиничната практика през последните две десетилетия. Сред различните таблетни форми, Metoprolol succinat ZOK (Betaloc ZOK) е с най-много индикации за приложение и доказателства за ефективен контрол на риска. Той присъства във всички национални и международни препоръки за лечение на сърдечно-съдовите заболявания.

КНИГОПИС

1. Daviglus ML, Stamler J: Major risk factors and coronary artery disease: Much has been achieved but critical challenges remain. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1018
2. Abraham WT, Hensen J, Schrier RW: Elevated plasma noradrenalin concentrations in patients with low-output cardiac failure: Dependence on increased noradrenaline secretion rate. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79:429
3. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT et al: Plasma noradrenaline as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 790
4. Mann DL, Kent RL, Parsons B et al.: Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790
5. Collucci WS: Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; 80 (suppl 11A): 15L
6. Remme WJ: Congestive heart failure – Pathophysiology and medical treatment. *J Cardiovasc Pharmacol* 1986; 8 (suppl 1): S36
7. Lubbe WF, Podzuweit T, Opie LH: Potential arrhythmogenic role of cyclic adenosine monophosphate (AMP) and cytosolic calcium overload: Implications for prophylactic effects of beta-blockers in myocardial infarction and proarrhythmic effects of phosphodiesterase inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1622
8. Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA: Effects of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:489-497
9. Zheng ZJ, Croft JB, Giles WH et al: Sudden death in the United States, 1989-1998. *Circulation* 2001; 104: 2158
10. Bayes de Luna A, Coumel P, Leclercq JF: Ambulatory sudden cardiac death: Mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989; 117: 151
11. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A et al: Beta blockers and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358
12. Portegies MCM, et al. Efficacy of metoprolol and diltiazem in treating silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1994;74:1095-1098
13. Ardissino D, et al.: Selection of medical treatment in stable angina pectoris: results of the International Multicenter Angina Exercise (IMAGE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1516-1521.
14. Bongers V.,Sabin G.V: Comparison of the Effect of Two Metoprolol Formulations on Total Ischaemic Burden. *Clin Drug Invest* 1999 Feb;17(2):103-110
15. Liem AH, et al., *J Am Coll Cardiol* 1996;27(suppl A):72A. Abstract 724-5.