

CONCOR В ТЕРАПИЯТА НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ ЗАБОЛЯВАНИЯ – МЕДИЦИНА НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

Доц. Димитър Раев

Медицински институт, МВР

Едно от най-важните качества на β -адренергичните блокери е тяхната кардио-селективност. В зависимост от това те се класифицират като неселективни (пропранолол, соталол); селективни (метопролол, атенолол, бизопролол, небиволол) и притежаващи α - и β -ефект (карведилол). Ниската β_1 -селективност поставя различни ограничения за приложението на β -блокери.

Рискът от бронхоконстрикция намалява с увеличението на β_1 -селективността при пациенти с бронхиална астма и исхемична болест на сърцето (ИБС). Съпротивлението на горните дихателни пътища остава непроменено при приложение на Concor в сравнение с увеличеното при приложение на атенолол (1).

β_1 -Селективността корелира обратно пропорционално с метаболитните ефекти на β -блокери. Приложението на пропранолол, атенолол и Concor при хипертоници като монотерпия в продължение на 3 г. показва най-значимо намаляване на нивото на HDL в групата с пропранолол, следвана от групата с атенолол и практически без промяна на HDL в групата с Concor, където остава непроменен през целия период на проследяването (2). При 5-годишно клинично изпитване приложението на Concor като монотерапия при хипертоници не показва сигнификантно отклонение в нивата на общия холестерол, триглицериди, LDL и HDL. Този резултат води до хипотезата, че високата β_1 -селективност е свързана с несигнификантните промени в липидните параметри (3).

Стимулацията на β_2 -рецепторите от адреналина медира алармиращите сигнали за хипогликемия. Приложението на нискоселективни или неселективни β -блокери може да създаде условия за хипогликемичен шок при пациенти с диабет, особено на инсулиново или секретогонно лечение. При единично съляпо, кръстосано, плацебо-контролирано проучване при здрави доброволци с инсулин-индуцирана хипогликемия бе оценен ефектът върху хипогликемията на Concor (10 мг), метопролол (50 мг) и пропранолол (40 мг). Ефектът върху хипогликемията в групите на Concor и метопролол бе сходен с ефекта, наблюдаван в плацебо-групата, а в групата на пропранолол бе наблюдавана сигнификантна редукция на лактат в серума (4). Приложението на Concor не повлиява инсулиновата чувствителност при здрави доброволци (5).

Concor в най-малка степен инхибира β_2 -рецепторите в периферните съдове в сравнение с останалите β -блокери, оценено след изопреналин-индуцирано намаление на ДАН, което доказва по още един начин високата β_1 -селективност (6).

CONCOR В ЛЕЧЕНИЕТО НА АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ (АХ)

Налице е дозозависим ефект върху систолното артериално налягане (САН), диастолното артериално налягане (ДАН) и сърдечната честота (СЧ), ескалиращ във

времето при 12-седмично проследяване. След прекратяване на лечението се наблюдава постепенно възстановяване на изходните стойности на АН и СЧ (за около 2 седмици), без да се наблюдава ребаунд-ефект, което вероятно се дължи на дългия плазмен полуживот на Concor (7).

Циркадният профил на АН и СЧ се запазва, като редукцията е по-изразена през активните часове от денонощието. От особено клинично значение е, че ранното сутрешно повишение на АН е значително намалено с Concor (8).

40 часа след прекратяване на лечението се наблюдава сигнификантна редукция на АН и СЧ, т.е. 40-часов антихипертензивен и брадикарден ефект с Concor (9).

Характерна особеност е дълготрайното запазване на антихипертензивния ефект при лечение с Concor (проследяване 2 и 36 месеца) (10, 11).

Високата честота на респондери във всички възрастови групи след 8-седмично лечение определя прогнозируем ефект при лечение на АХ с Concor (12).

Контролът на САН и ДАН при пациенти с есенциална артериална хипертония е по-ефективен с Concor, отколкото с атенолол и метопролол, през целия дозов интервал (13, 14). Антихипертензивният ефект е съизмерим с постигнатия при лечение с еналаприл и Са-антагонисти (nifedipine SR) (15, 16).

Наблюдава се сигнификантна регресия на левокамерната хипертрофия при пациенти, лекувани с Concor (15).

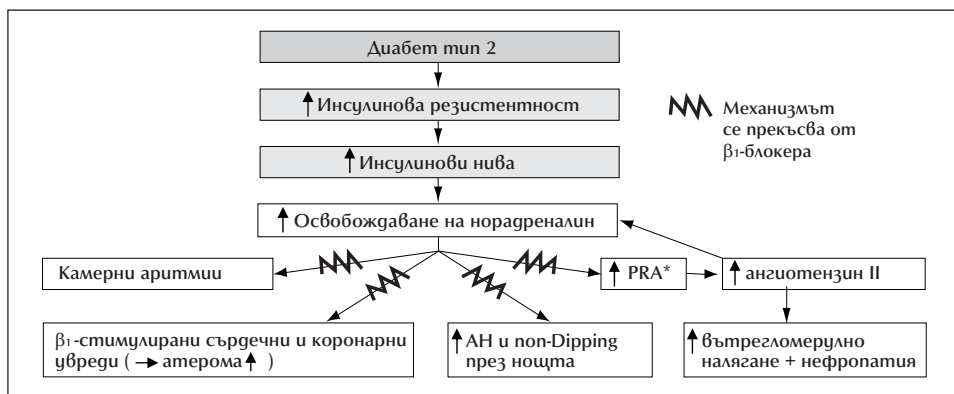
Качеството на живот е съизмеримо с това при пациенти, лекувани с еналаприл (17).

CONCOR В ЛЕЧЕНИЕТО НА ИСХЕМИЧНА БОЛЕСТ НА СЪРЦЕТО (ИБС)

Дозозависим е ефектът върху ДП и ST-депресията с Concor, оценен при велоергометрично натоварване, дори и в края на дозовия интервал, т. е. наблюдава се пълен дозозависим антиангинозен ефект на 24 час след приема (18). Антиисхемичният ефект на Concor, 10 мг, и атенолол, 100 мг, е еднакъв при пациенти със стабилна ангина (19).

Concor редуцира исхемичните епизоди по-добре от ISDN(20) и nifedipine SR (21). Повишената преживяемост и понижена честота на исхемичните епизоди определя по-добрата прогноза на пациентите, лекувани с Concor в сравнение с тези, лекувани с nifedipine SR (22).

β-Блокерите подобряват прогнозата при пациенти с ИБС и диабет (увеличена преживяемост) (23). След прекаран ОМИ ефектът от β-блокери е по-голям при пациенти с диабет в сравнение с недиабетици (проследена смъртност за период от 1



Фиг. 1. Ефект на β₁-блокадата при ЗД тип 2

г.) (24) Тези положителни открития са медицирани от приложението на кардиоселективни β -блокери в клиничната практика. Ефектите на β_1 -блокадата при пациенти със ЗД тип 2 са представени на фиг. 1 (25).

Сопсог не променя кръвнорозахарните нива и нивото на HbA_{1c} при пациенти с диабет тип 2 (26). От всички антихипертензивни медикаменти, приложението на Сопсог е с най-нисък риск от развитие на хипогликемия при диабетици (27).

CONCOR В ЛЕЧЕНИЕТО НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ (СН)

CIBIS I показа леко, несигнификантно подобрение на преживяемостта в групата на bisoprolol (28). Това даде основание изследването да бъде продължено.

CIBIS II – дозата на Сопсог беше титрирана до тахимално толерираната. Резултатите са 34% редукция на общата смъртност; 44% редукция на внезапната смърт; 20% редукция на хоспитализациите; 36% редукция на хоспитализациите по повод на влошена ЗСН (29). Връзката доза-отговор е показана на фиг. 2 (30).

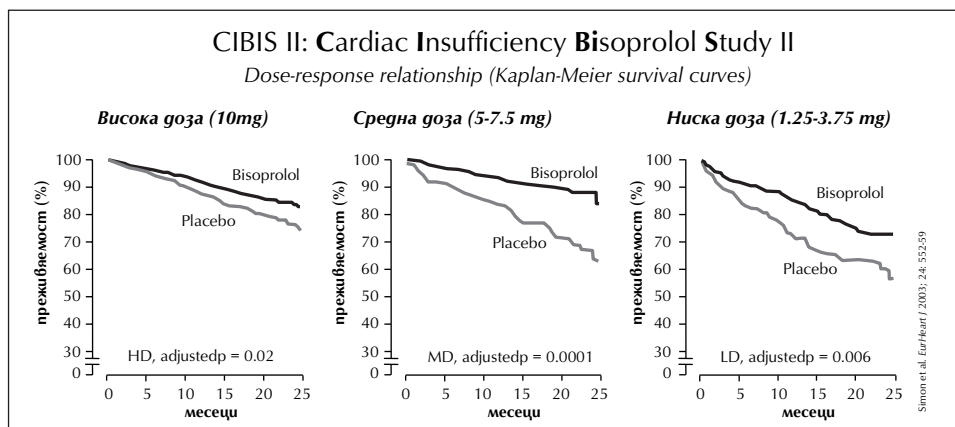
CIBIS II показа, че добавянето на Сопсог към стандартната терапия сигнификантно увеличава преживяемостта и намалява честотата на хоспитализациите. Това води до директни спестявания от 5-10%, като в изчисленията са включени допълнителните разходи за стойността на добавения bisoprolol и стойността на визитите за титриране на дозата (31).

Последователността в лечението на СН е иницирана на терапия, базирана на ACEI, и добавяне на β -блокери впоследствие (ACEI - β -блокери) (32, 33). Тя е базирана на хронологията на клиничните изследвания от една страна, а от друга при добавяне на β -блокери има 35% допълнителна редукция на ССС и ССЗ. При СН симпатиковата система се активира преди ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС), а също така вегетативната симпатикова стимулация (ВСС) е водеща причина за смъртността при начална СН. Това даде основание да бъдат изследвани двете терапевтични стратегии, настоящата, подкрепена от препоръките (ACEI - β -блокери), и (β -блокери-ACEI).

CIBIS III – двете стратегии показаха еднакви резултати по отношение на общата смъртност и хоспитализациите.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопсог е β -блокерт с най-висока β_1 -селективност. Благодарение на нея не са регистрирани значими отклонения в липидния и въглехидратния метаболизъм, диха-



Фиг. 2

телната функция и периферната циркулация. Липсата на странични явления обяснява добрата поносимост към него.

Сопсор има антихипертензивен ефект, съизмерим с този на другите антихипертензивни медикаменти.

Сопсор осъществява оптимална кардиопротекция при ИБС и СН.

КНИГОПИС

1. Dorow P. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31: 143-147
2. Fogari R et al. J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 16 (Suppl 5) : S 76-80
3. Frithz G 5th Internat Symposium on Cardiovasc Pharmacother Mineapolis, Abstract 1993
4. Leopold G et al. Br J Clin Pharmacol 1986; 22: 293-300
5. Heinemann L et al. Eur J Clin Inves 1995; 25: 595-600
6. Kramer B et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): S 46-57
7. Kirsten R et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): S 113-121
8. Keimi HJ. Therapiewoche 1988; 47: 3507-3513
9. Asmar R et al. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 115-120
10. Geisecke HG et al. Therapiewoche 1986; 13: 1378-1384
11. Geisecke HG et al. J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 16 (Suppl 5) : 175
12. Hoffler D et al. J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 16 (Suppl 5) : 184-188
13. Neutel JM et al. Am J Med 1993 ; 94 : 181-187
14. Haasis R et al. Eur Heart J 1987; 8 (Suppl M): 103-113
15. Gosse P et al. . J Cardiovasc Pharmacol 1990 ; 16 (Suppl 5) : 145-150
16. Ambile G et al. Eur Heart J 1987; (Suppl M): 65-69
17. Breed JGS et al. J Cardiovasc Pharmacol 1992; 20: 750-755
18. Dorow P quoted by Wagner G J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): 160-166
19. De Muinck E et al. J Cardiovasc Pharmacol 1992 ; 19 : 870-875
20. Portegies MCM et al. Current Ther Res 1995 ; 56 ; 12 : 1225-1236
21. Von Arnim Th et al. JACC 1995 ; 1 : 231-238
22. Von Arnim Th et al. JACC 1996 ; 1 : 20-24
23. Jonas et al. Am J Cardiol 1996; 77: 1273 et seqq
24. Kjekshus J et al. Eur Heart J 1990; 11: 43-50
25. Craickshank JM, Hypertension and diabetes; a fateful alliance. Satellite symp. From the XXII Congress of the ESC, Amsterdam 26-30 August 2000
26. Janka HV et al. J Cardiovasc Pharmacol 1986; 8 (Suppl 11): 96-99
27. Shorr et al. JAMA 1997; 278: 40-43
28. CIBIS investing. And committees. Lechat PH et al. Circulation 1994; 90: 1765-1773
29. CIBIS II investing. And committees. Lechat PH et al. Lancet 1999; 353: 9-13
30. Simon et al. Eur Heart J 2003 ; 24 : 552-559
31. Merot J-L. Quintiles Report D/MEBI/2/R2 29.09.1999 ; 1-50
32. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of CHF in the adult: executive sum. JACC 2001; 38: 2101-2113
33. Guidelines for diagnosis and treatment of CHF. Eur Heart J 2001; 22: 1527-1560