

# БЕТА-БЛОКЕРИ ПРИ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

## В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА БЕТА-БЛОКЕРИТЕ (ББ) СЕ ПРИЛАГАТ ЗА ЛЕЧЕНИЕ НА СЪРДЕЧНО-СЪДОВИТЕ

**ЗАБОЛЯВАНИЯ** поради техния антихипертензивен, антиаритмичен и антиисхемичен ефект. Освен понижението на артериалното налягане (АН), понижението на сърдечната честота (СЧ) е един от основните механизми на кардиопротективния ефект на  $\beta$ -блокери<sup>[6-8]</sup>. След преживян миокарден инфаркт (МИ), кардиопротективните ефекти на  $\beta$ -блокери, се свързват пряко с понижението на СЧ, т.е. с тяхната антиадренергична ефективност<sup>[8,9]</sup>.



г-р Константин  
Костов, гм,  
проф. г-р Мария  
Цекова, гмн

Медицински център  
МЕДКОНСУЛТ,  
гр. Плевен

**Б**ета-блокери инхибират действието на симпатикосовата нервна система (СНС) и по този начин понижават СЧ, както и тахиаритмиите, свързвани с внезапна сърдечна смърт (ВСС)<sup>[1-3]</sup>. Връзката между повишена СЧ и развитие на коронарна болест (КБ) и артериална хипертония (АХ) е добре документирана<sup>[4]</sup>. Във Фрамингамското проучване данните от 36-годишно проследяване на пациенти с АХ на възраст 35-74 год. сочат, че повишената СЧ се свързва с 2.2 пъти по-висок риск от обща смъртност и 1-7 пъти по-висока сърдечно-съдова (СС) смъртност<sup>[5]</sup>. Благоприятните ефекти на понижено на СЧ са доказани фармакологично при пациенти с МИ или сърдечна недостатъчност (СН)<sup>[6]</sup>. Сърдечната тъкан съдържа предимно бета-1 рецептори и се счита, че бета-1 селективните бло-

кери, които са кардиоселективни, имат по-малко нежелани ефекти, свързани с бета-2 блокадата в белия дроб и периферните тъкани. Селективността зависи от дозата: при високи дози някои бета-1 селективни бета-блокери могат да предизвикат клинично значим антагонизъм на бета-2 рецепторите<sup>[7]</sup>. ББ обикновено се класифицират според техните фармакологични свойства (Табл. 1)<sup>[7,8]</sup>.

Най-широко използваните в Европа  $\beta$ -блокери са тези с преобладаваща  $\beta$ 1-блокада като метопролол, бизопролол, атенолол или небиволол. Карведилол, неселективен  $\beta$ - $\alpha$ 1 блокер, е също често прилаган. Небиволол и бизопролол се отделят частично чрез бъбреците, докато карведилол и метопролол се метаболизират в черния дроб, поради което са по-безопасни при пациенти с бъбречно увреждане<sup>[9,10]</sup>.

## Бета-блокери при коронарна болест

$\beta$ -блокери са с доказан ефект за контролиране на ангина пекторис (АП), предизвикана от физическо усилие, подобряване на физическия капацитет и ограничаване както на симптомните, така и на асимптомните исхемични епизоди<sup>[9]</sup>. Има доказателства за прогностичните ползи от употребата на  $\beta$ -блокери при пациенти с преживян МИ или със СН. Екстраполирането на тези данни показва, че  $\beta$ -блокери могат да бъдат антиангинозна терапия от първа линия при стабилни пациенти с КБ без противопоказания<sup>[9,10]</sup>.

Установена е ползата от дългосрочно лечение с перорални ББ след миокарден инфаркт с елевация на ST сегмента (STEMI), макар че повече от потвърждаващите данни са от проучвания в пред-реперфузионната ера. Многоцентров регистър, в който са включени 7057 последователни случаи с остър миокарден инфаркт, е показал полза с понижено на смъртността при среден период на проследяване 2.1 години, свързана с предписване на ББ при изписването, макар че не е определена зависимост между дозата и клиничния изход. Използвайки данни от регистри, значението на започването на

### Ключови думи:

бета-блокери,  
сърдечна  
честота,  
артериална  
хипертония,  
ангина пекторис,  
миокарден  
инфаркт, сърдечна  
недостатъчност

терапия с ББ за честотата на сърдечно-съдовите събития при 19 843 пациенти с остър коронарен синдром (ОКС) или третирани с перкутанна коронарна интервенция (PCI), е установена. При среден период на проследяване 3.7 години, употребата на ББ е била свързана със значимо понижение на смъртността (коригиран HR 0.90, 95% CI 0.84-0.96). Връзката между ББ и клиничните резултати се различава значимо между пациентите със и без скоршен МИ (HR за смърт 0.85 vs. 1.02; P=0.007)<sup>[10]</sup>. В противовес на тези резултати, в лонгитудинално обсервационно проучване, включващо 6758 пациенти с преживян МИ, употребата на ББ не е била свързана с по-нисък риск от сърдечно-съдови събития или смъртност. Въз основа на сегашните данни, рутинното приложение на ББ при всички пациенти, преживели STEMI, трябва да се има предвид, както е обсъдено подробно в препоръките при СН; ББ се препоръчват при пациенти с левокамерна систолна дисфункция (ФИ ≤40%), при липса на противопоказания като остра сърдечна недостатъчност, хемодинамична нестабилност или високостепенен AV блок, като се препоръчват средства и дози с доказана ефективност. По отношение на избора на подходящ момент за започване на перорално лечение с ББ при пациенти със STEMI, които не са получили ранна венозна бета-блокада, ретроспективен регистър анализ на 5259 пациенти е показал, че ранното (т.е. <24 ч.) приложение на ББ е показало полза по отношение на преживяемостта в сравнение с отложено приложение. При хемодинамично стабилни пациенти с ОКС трябва да се има предвид започване на перорален бета-блокатор през първите 24 часа<sup>[10]</sup>.

Класификация на бета-блокери според тяхната бета-1 селективност

Относителна бета-1-селективност	Неселективни	Бета <sub>1</sub> -селективни
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bupranolol</li> <li>Propranolol</li> <li>Timolol</li> <li>Labetalol</li> <li>Carvedilol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atenolol</li> <li>Metoprolol</li> <li><b>Bisoprolol</b></li> <li>Betaxolol</li> <li>Esmolol</li> </ul>
Вътрешна симпатомиметична активност (BCA)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alprenolol</li> <li>Pindolol</li> <li>Oxprenolol</li> <li>Carteolol</li> <li>Bucindolol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acebutolol</li> <li>Celiprolol</li> <li>Nebivolol*</li> </ul>
Хидрофилия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadolol</li> <li>Sotalol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atenolol</li> <li>Celiprolol</li> </ul>

\*Въпреки че nebivolol често се характеризира като бета-1-селективен бета-блокатор без BCA, освобождаването на азотен оксид, индуцирано от nebivolol води до вазодилатация поради агонизъм при бета<sub>2</sub>-рецепторите, което представлява BCA.

таблица 2

#### БЕТА БЛОКЕРИ ПРИ СН

Бета блокери	Начална доза	Таргетна доза
<b>bisoprolol</b>	1x1.25 mg	1x10 mg
<b>carvedilol</b>	2x3.125 mg	2x25-50 mg
<b>metoprolol succinate</b>	1x12.5-25 mg	1x200 mg
<b>nebivolol</b>	1x1.25 mg	1x10 mg

## Бета-блокери при сърдечна недостатъчност

С цел намаляване на смъртността при болните със СН се препоръчва приложение на следните групи медикаменти: ACE инхибитори, евентуално непрелизинови инхибитори (ARNI), бета-блокери, минералкортикоидни антагонисти и новата група на натриево-глюкозния транспортен 2 инхибиторите (SGLT2 инхибитори). Тези медикаменти може да се прилагат комбинирано и са лечение на избор от първи ред при пациенти със СН<sup>[11]</sup>.

При всички пациенти със СН и систолна ЛК дисфункция (ФИ <45%), ББ подобряват ЛК функция, качеството на живот, намаляват смъртността,

внезапната сърдечна смърт (ВСС) и честотата на хоспитализациите<sup>[11]</sup>. Доказаните ВБ за лечение на СН са: bisoprolol, metoprolol succinate, carvedilol, nebivolol, като се препоръчва започване на лечението с ниски дози и титриране до ефективните дози (Табл. 2)<sup>[11]</sup>.

## Бета-блокери при артериална хипертония

При лечението на АХ, ББ може да се добави на всяко стъпало, ако има специфични индикации: СН, АП, след миокарден инфаркт (МИ), предсърдно мъждене (ПМ), тиреотоксикоза, или млади жени с планирана бременност<sup>[12]</sup>. При пациенти с АХ и КБ –



# НОВИНИ

## Полови различия при ЗАХАРЕН ДИАБЕТ ТИП 2

**В** скорошен преглед, публикуван в списание *Diabetologia*, изследователи в Австрия разглеждат пола като рисков фактор за ЗД тип 2 и съответните различия в диагнозата и терапията на заболяването спрямо него. Докато проучванията показват, че жените в пременопауза имат по-ниска кръвна захар на гладно поради по-висока инсулинова чувствителност и секреция, с менопаузата параметри като хемоглобин А1с, липопротеинов холестерол с ниска плътност и кръвно налягане се повишават заедно с промени в разпределението на телесните мазнини, което води до нарушен глюкозен толеранс.

Мъжете са склонни да развиват диабет тип 2 при по-ниски нива на индекс на телесна маса (ИТМ) и в по-млада възраст. Един от факторите, които значително допринасят за промяната в чувствителността към диабет въз основа на пола, са половите хормони.

Смята се, че естрогенът има протективен ефект. Тестостеронът играе двупосочна роля в модулирането на глюкозната хомеостаза при мъжете. Той повишава стимулираната от глюкозата секреция на инсулин и поддържа здравето на бета клетките в панкреаса, но ниските нива на тестостерон, заедно с високите нива на глобулин, свързващ половите хормони, също повишават риска от смъртност при мъже, пациенти с диабет тип 2. Предиабетът също се различава при мъжете и жените, като жените постоянно показват нарушен глюкозен толеранс, а мъжете се диагностицират по-често от жените с нарушена глюкоза на гладно. Гестационният диабет е един от най-важните рискови фактори за прогресирането на диабет тип 2.



комбинирана терапия в 1 таблетка с АСЕ-И или АРБ + бета-блокатор или калциев антагонист, или калциев антагонист + диуретик или ББ, или ББ + диуретик (Табл. 3).

При пациенти с АХ и СН с редуцирана фракция на изтласкване (ФИ) се препоръчва като иницираща терапия (тройна комбинация): инхибитор на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ-И) или ангиотензин рецепторен блокатор (АРБ) + диуретик (или бримков диуретик) + ББ и евентуално четворна комбинация: АСЕ-И или АРБ + диуретик (или бримков диуретик) + ББ + МРА (минералрецепторен антагонист), като се прилага тиазиден/ тиазидоподобен диуретик, а при болни с едем – бримков диуретик<sup>[12]</sup>. При пациенти с АХ и предсърдно мъждене (ПМ) също се препоръчва иницираща терапия с двойна комбинация: АСЕ-И или АРБ + ББ или недихидропиридинов калциев антагонист или ББ + калциев антагонист и при неповлияване – тройната комбинация е втора стъпка: АСЕ-И или АРБ + ББ + дихидропиридинов калциев антагонист или диуретик, или ВВ + дихидропиридинов калциев антагонист + диуретик. Рутинна комбинация на ББ с недихидропиридинов калциев антагонист (верапамил,

дилтиазем) не се препоръчва поради риск от брадикармия<sup>[12]</sup>. ■

### Книгопис:

- Egan BM, Basile J, Chilton RJ et al. Cardioprotection: the role of β-blocker therapy. *J Clin Hypertens*. 2005;7(7):409–16.
- JM Cruickshank. The modern role of beta-blockers in cardiovascular medicine. People's Medical Publishing House – USA; 2011.
- Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension. *Hypertension*. 2009;54(4):690–7.
- JM Cruickshank. The modern role of beta-blockers in cardiovascular medicine. People's Medical Publishing House – USA; 2011.
- Kjekshus J. Comments – beta-blockers: heart rate reduction a mechanism of benefit. *Eur Heart J* 1985;6(suppl A):29–30.
- Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining beta-blocker efficacy in acute and long-term acute myocardial infarction intervention trials. *Am J Cardiol* 1986;57:43F–49F.
- JM Cruickshank. The modern role of beta-blockers in cardiovascular medicine. People's Medical Publishing House – USA; 2010.
- López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J et al. for the Task Force on Beta-blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J*. 2004;25:1341–62.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. Vol. 41, Iss. 3, 14 January 2020, Pages 407–477.
- 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. Vol. 42, Iss 14, 7 April 2021, Pages 1289–1367.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599–3726.
- 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The task Force for management of arterial hypertension *European Heart Journal* (2018), 39, 3021–30104.