

Ефект на бизопролол при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и висок риск: резултати от post-hoc анализи на проучването CIBIS II

Д-р Борислав Георгиев

Университетска национална кардиологична болница

За разлика от подхода в миналото на пренебрегване на бета-блокери в терапията на хроничната сърдечна недостатъчност поради негативните им инотропни ефекти, днес се смята, че симпатиковата активация е ключов фактор за прогресията на заболяването.¹ Бяха разработени терапевтични стратегии за противодействие на увреждащите ефекти от ексцесивната неврохормонална стимулация. Клинични и експериментални данни потвърдиха приложението на бета-блокери при сърдечна недостатъчност с цел редукция на заболеваемостта и смъртността.²⁻⁴

Благоприятните дългосрочни ефекти на β -блокери при сърдечна недостатъчност бяха потвърдени от множество проучвания, включително CIBIS II с бизопролол,⁵ MERIT-HF с метопролол⁶ и US Carvedilol Program.⁷ В проучванията CIBIS II и MERIT-HF β_1 -селективните блокери бизопролол и метопролол сулцинат показваха сигнификантна редукция с 34% на общата смъртност, първичен критерий и в двете проучвания. В US Carvedilol Program подгрупов анализ показа понижение с 65% на общата смъртност, която е вторичен критерий в проучването; по-голямата част от пациентите, включени в това проучване, са с по-лека сърдечна недостатъч-

ност в сравнение с пациентите от проучванията CIBIS II и MERIT-HF. В проучването COPERNICUS при пациенти с тежка сърдечна недостатъчност е наблюдавано понижение на смъртността с 35% при терапия с карведилол. Въпреки това, оскъдни са данните от проспективни рандомизирани проучвания, които да потвърдят приложението на бета-блокери при пациенти с висок риск и сърдечна недостатъчност. Извършен е ретроспективен подгрупов анализ на пациенти от проучването CIBIS II за проследяване на пациентите с висок риск – пациенти с диабет тип 2, напреднала възраст, функционален клас IV по NYHA, бъбречно увреждане, пациенти на терапия с дигиталис, амиодарон или алдостеронови антагонисти, които най-често не приемат бета-блокери.⁸

Проучването CIBIS II

В двойно-сляпото, плацебо-контролирано, рандомизирано проучване CIBIS II са включени амбулаторни пациенти ($n=2647$) със сърдечна недостатъчност клас III–IV по NYHA (фракция на изтласкване $\leq 35\%$) на терапия с ACE-инхибитори и диуретици.⁵

Пациентите са рандомизирани към терапия с бизопролол ($n=1327$) с начална доза 1.25 mg, нарастваща прогресивно до максималната доза 10 mg дневно, или плацебо ($n=1320$).

Първичен критерий на проучването е общата смъртност, вторични критерии – хоспитализациите, сърдечно-съдовата смъртност, комбинацията от сърдечно-съдова смъртност и сърдечно-съдови хоспитализации, преждевременният отказ от терапия. Проучването е прекратено рано поради сигнификантната редукция на смъртността в групата на бизопролол. Пациентите са проследени за среден период от 1.3 години. Бизопролол понижава общата смъртност с 34%. Сигнификантна редукция е наблюдавана и по отношение на внезапната смъртност (44%, P -value=0.0011) и комбинацията от сърдечно-съдова смъртност и сърдечно-съдови хоспитализации (21%, $P=0.0004$).

Ретроспективен подгрупов анализ е проведен за всички пациенти на възраст над 71 години, със захарен диабет тип 2, бъбречно увреждане, тежка сърдечна недостатъчност (NYHA IV), на терапия с амиодарон, алдостеронови антагонисти или дигиталис.

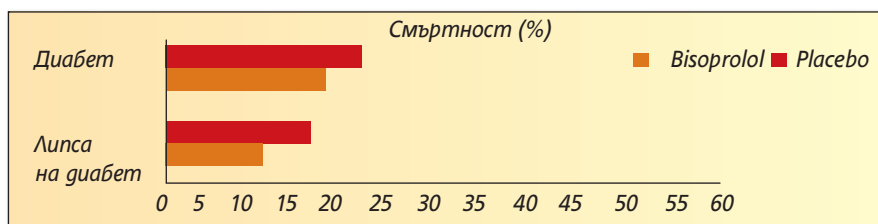
Изходните характеристики на различните подгрупи пациенти в CIBIS II са съпоставими.

Общата честота на смъртността, хоспитализациите, комбинирания критерий и отказът от терапия е по-висока в групата на пациентите с висок риск в сравнение с останалите пациенти. По-висока е и честотата на внезапна-

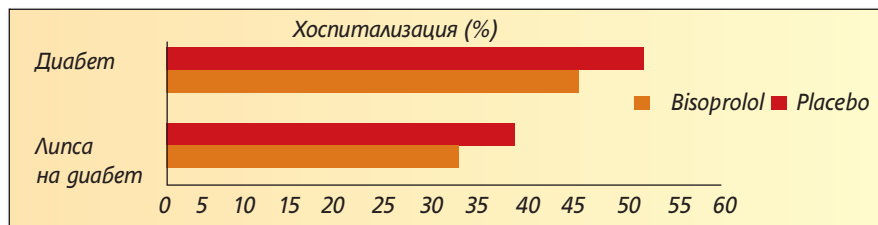
та сърдечна смърт, смъртността поради сърдечна недостатъчност и хоспитализациите поради влошаване на сърдечната недостатъчност в групата на висок риск.

157 пациенти (12%) от групата на бизопролол и 155 пациенти (12%) от групата на плацебо са били със захарен диабет тип 2. Както и при пациентите без диабет, изразен благоприятен ефект от терапията с бизопролол е наблюдаван в подгрупата на диабета по отношение на общата заболеваемост и смъртност (фиг. 1–5). Относителният риск (бизопролол спрямо плацебо) за настъпване на смърт е 0.81 (95% CI 0.51–1.28) за пациентите с диабет и 0.66 (95% CI 0.54–0.81) за пациентите без диабет, разликата е незначителна ($P=0.48$). По отношение на различните причини за смърт, бизопролол редуцира честотата на внезапната сърдечна смърт при пациентите без диабет, но не и при пациентите с диабет. Терапията с бизопролол понижава честотата на систолна недостатъчност в еднаква степен в групите с диабет и без диабет. Хоспитализациите по повод на влошаване на сърдечната недостатъчност се понижават в сходна степен в двете групи. При пациентите с диабет броят на отказалите се от терапията е леко по-нисък в групата на бизопролол в сравнение с плацебо, докато в групата без диабет няма разлика между бизопролол и плацебо.

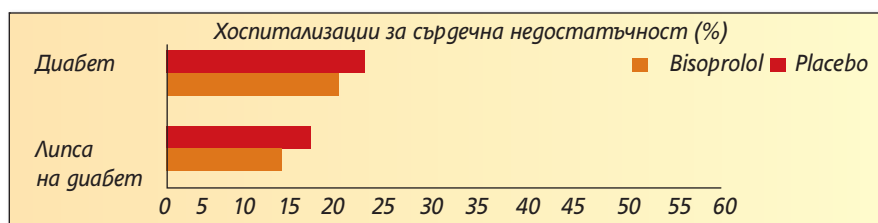
Дългосрочната терапия с бета-блокери при пациенти със сърдечна недостатъчност значително подобрява левокамерната функция, клиничното състояние и прогнозата. Благоприятният ефект на бета-блокадата върху заболеваемостта и смъртността, ясно изразен за бизопролол и метопролол, доведе до препоръката за рутинно приложение на някои бета-блокери при клинично стабилни пациенти със симптоматична левокамерна систолна дисфункция, които са на стандартна терапия, включваща най-често АСЕ-инхибитори и диуретици. Ограничени са данните



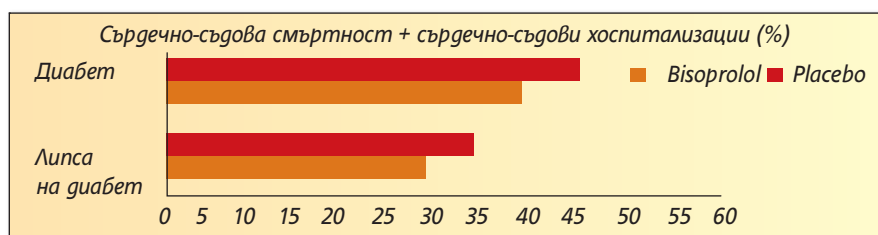
Фиг. 1.



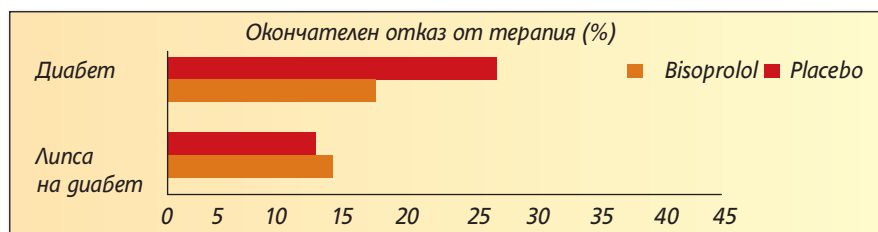
Фиг. 2.



Фиг. 3.



Фиг. 4.



Фиг. 5.

за популациите с висок риск, каквито са и болните с диабет.

В заключение, съществуват убедителни доказателства за приложението на бета-блокери при пациенти със сърдечна недостатъчност, независимо от възрастта им, наличието или липсата на диабет, бъбречно увреждане, терапия

с дигиталис, амиодарон и алдостеронови антагонисти. Бета-блокадата е индицирана и при пациенти с напреднала сърдечна недостатъчност. Post-hoc анализът на проучването CIBIS II доказва ползите от приложението на бизопролол при болните с диабет и систолна сърдечна недостатъчност.

Литература

1. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, Bontempi L, Boldi E, Die Cas L A rationale for the use of β -blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000; 139(3):511–521.
2. Eichhorn E.J, Bristow M.R. Medical therapy can improve the biological properties of the chronically failing heart: a new era in the treatment of heart failure. *Circulation* 1996; 94:2285–2296.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.