

# Проучването BISOCOR: приложение на Bisoprolol при сърдечна недостатъчност

Д-р Борислав Георгиев  
Национална кардиологична болница

Съществуват убедителни доказателства за много бета-блокери, че подобряват клиничния статус и прогнозата за пациента с хронична сърдечна недостатъчност, дължаща се на умерена до тежка систолна дисфункция.<sup>1</sup> Според актуалните препоръки тези медикаменти трябва да бъдат прилагани при всички пациенти със сърдечна недостатъчност, в комбинация с АСЕ-инхибитори и диуретици, освен в случаите на контраиндикации.<sup>4-7</sup>

Въпреки убедителните доказателства за тяхната полза, употребата на бета-блокери при сърдечна недостатъчност варира значимо между клиничните проучвания (около 60%)<sup>8, 9</sup> и резултатите от обсервационните проучвания (5-30%).<sup>10-12</sup> Причините за тази разлика са разнообразни. Първо, в клиничните проучвания се включват внимателно селектирани пациенти, чието лечение следва официално приетия протокол на проучването за оптимално лечение (с бета-блокери) под контрола на високо мотивирани изследователи. Второ, предположението, че в реалния живот е по-висока честотата на контраиндикации или състояния, противопоказани за терапия с бета-блокери, не се потвърждава – доказано е, че над 80% от пациентите със систолна дисфункция понасят добре терапията с бета-блокери.<sup>13</sup> На последно място стоят две субективни причини. Най-важната е разликата в знанията и нивото на подготовка на лекуващите лекари, другата са очакваните затруднения, свързани с тази терапия – изискванията за стриктен мониторинг и постепенно повишаване на дозата, а така също и риска и опасенията от влошаване на състоянието на пациентите.

Тези въпроси са обект на проучването BISOCOR (Bisoprolol Heart Failure study) – проспективно, обсервационно, мултицентрово проучване, изследващо терапевтичния режим с нарастващи дози, базиран на препоръките от проучването Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II),<sup>14</sup> при голяма популация пациенти със сърдечна недостатъчност, проследявани в амбулаторната кардиологична практика в Испания. Допълнителни цели на проучването са да определи ефектите на медикаментозната терапия върху качеството на живот и върху ехокардиографските параметри на систолната функция, а така също да определи и профила на страничните ефекти.

## ПАЦИЕНТИ И МЕТОДИ

### Дизайн на проучването

Проучването BISOCOR е обсервационно, мултицентрово. В него са взели участие 113 практикуващи лекари от амбулаторни кардиологични заведения на Испания след детайлно информиране относно целите на проучването и метода за наблюдение на данни.

### Критерии за включване и изключване на проучването

В проучването са включени пациенти с хронична сърдечна недостатъчност клас II-IV по NYHA. Всички пациенти отговарят на критериите за терапия с bisoprolol.<sup>2, 5</sup>

Включващи критерии са: възраст >18 години, липса на декомпенсация на сърдечната недостатъчност през последните 6 седмици, фракция на изтласкване <35%, установена ехокардиографски през последните 6 седмици преди включването в проучването, адекватна терапия, която не е била променяна през последните 2 седмици (включваща АСЕ-инхибитор или друг вазодилататор, диуретик или дигиталис).

Изключващи критерии са: остра сърдечна недостатъчност, неконтролирана хипертония, остър коронарен синдром през последните 3 месеца, орто-коронарен байпас в последните 6 месеца, преживяна или планирана сърдечна трансплантация, атрио-вентрикуларен блок II-III степен или дисфункция на синусовия възел без пейсмейкър, брадикардия (<60 уд/мин) или хипотония (сistolно артериално налягане <100 mmHg) към момента на включване в проучването, тежко белодробно заболяване, тежка периферна съдова болест, метаболитна ацидоза, нелекуван феохромоцитом, тежка бъбречна или чернодробна дисфункция, свръхчувствителност към медикамента, бременност или кърмене, терапия с друг бета-блокери.

Не са уточнени критериите за преустановяване на участието на пациентите в проучването – този избор е оставен на лекуващите лекари. От всички пациенти е получено информирано съгласие в съответствие с официалните етични стандарти за провеждането на терапевтични клинични проучвания.

### Набиране на данните

Данните са отразявани в стандартна електронна форма (HR 720) и по електронен път са изпращани до общата база данни (Vuomedical Systems Group, Барселона, Испания). Формата включва всички хеморафски и клинични данни, получени в началото на проучването и в хода на проследяването. След приключването на проучването данните са анализирани от главните изследователи и Vuomedical Systems Group.

### Терапия и проследяване

На всички участници в проучването е назначена перорална терапия с bisoprolol, в добавка към настоящата им терапия. Дозата на bisoprolol е повишавана прогресивно по протокола на проучването CIBIS-II study<sup>14</sup> (фиг. 1).

В началото на проучването са назначени контролни прегледи за ажустиране на дозата (три прегледа по избор през първия месец и един преглед през втория месец), и след това задължителни прегледи на 1, 3 и 6 месец. Заклучителният преглед е извършен на 9 месец след началото на терапията.

### Анализ на критериите на проучването

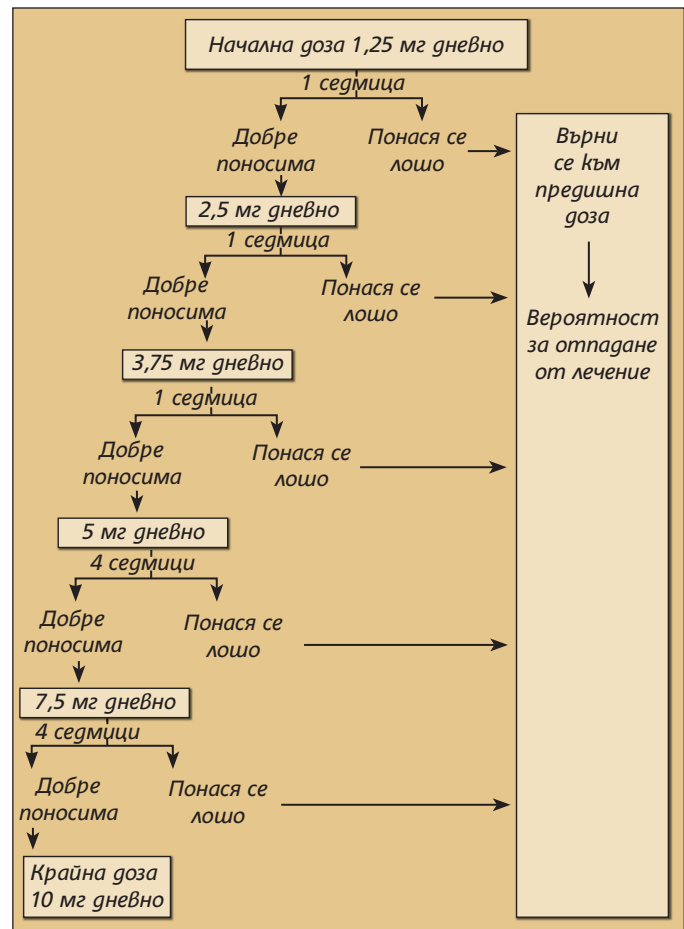
Основен критерий на проучването е поносимостта на терапията към дозата на bisoprolol по време на проучването, при което средната доза за групата е сравнявана с целевата доза при всеки контролен преглед. Вторичен критерий на проучването е подобрението на качеството на живот, дефинирано като понижение с поне 5 точки по въпросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire на 6 и 9 месец.<sup>15</sup> Въпросникът включва 21 теми, свързани с личната оценка на пациента за влиянието на сърдечната недостатъчност върху физическото, психологическото и социално-икономическото му състояние. Отговорът на всеки въпрос се извършва по скала от 0 (най-добре) до 5 (най-зле) и допринася за общата оценка.

Вторичен критерий на проучването е оценката на ефективността на терапията по отношение на левокамерната фракция на изтласкване, оценена ехокардиографски, степента на сърдечната недостатъчност по NYHA, артериалното налягане и сърдечната честота. Сигурността на терапията е оценена чрез страничните ефекти, класифицирани по тежест, локализация и връзка с терапията, а така също и случаите на оттегляне от проучването поради странични ефекти.

## РЕЗУЛТАТИ

### Изходни данни

Проучването включва 334 пациенти (69% мъже) на възраст от 29 до 89 години ( $64 \pm 11$  години). 84% от пациентите са приемали диуретик, 72% - АСЕ-инхибитор, 39% - дигоксин, 8% - калциеви антагонисти и 20% - нитрати.



Фиг. 1. Алгоритъм за дозиране на bisoprolol при болни със сърдечна недостатъчност

### Доза на bisoprolol

34 пациенти (10%) не са приключили проучването – 1 поради внезапна сърдечна смърт, 31 поради странични ефекти, свързани с терапията, и 2 поради необходимост от хирургична интервенция (съответно сърдечна трансплантация и клапна интервенция). Крайната средна доза е 8.5 mg дневно, а прицелната доза от 10 mg е достигната при 64% от пациентите.

### Клинични данни

На фиг. 2 е представено изходното спрямо достигнатото разпределение по функционален клас. Класът по NYHA се е понижил до I при 70 пациенти (20.9%), до II при 22 (66.5%), до III при 31 (9.3%) и до IV при 10 пациенти (3.3%). Пациентите, оттеглили се от проучването поради странични ефекти, са включени към групата, съответстваща на изходния им функционален клас, а пациентите, претърпели хирургична интервенция – към IV клас. Промяната на класа между първия и последния преглед е сигнификантна ( $P < .001$ ). Освен това се установява сигнификантно понижение на систолното артериално налягане ( $129.7$  vs  $120.7$  mmHg;  $P < .01$ ), на диастолното артериално налягане ( $76.9$  vs  $71.3$  mmHg;  $P < .05$ ) и на сърдечната честота ( $80$  vs  $66.1$  уд/мин;  $P < .001$ ).

Субективната оценка на качеството на живот, на подобрението на състоянието между началната

(48.2±18.8) и крайната стойност (32.4±20.1) е сигнификантна ( $P<0.0001$ ). Оценката на физиологичното и психологичното подобрение се е повишавала постепенно по време на проследяването.

### Ехокардиографски параметри

Средната стойност за левокамерната фракция на изтласкване е 29% в началото на проучването и 35% в края му ( $P<0.0001$ ). Крайният систолен и крайният диастолен диаметър също показват сигнификантна промяна.

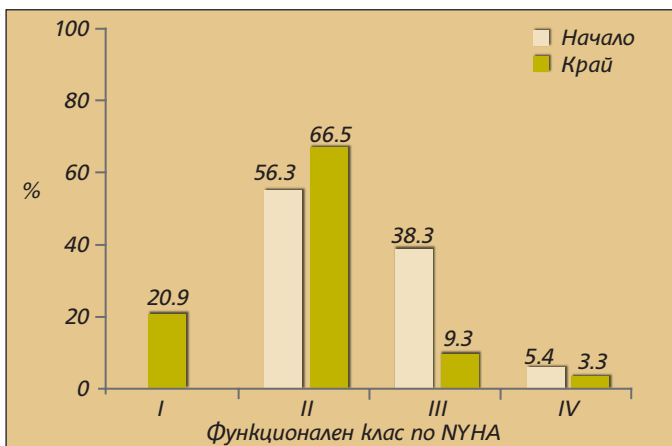
### Странични ефекти

От общо 334 пациенти в един случай е настъпила смърт, при 2 пациенти е извършена хирургична интервенция, а 31 пациенти са преустановили участието си в проучването поради странични ефекти (18 през първия месец, 9 между 2-3 месец и 4 между 3-6 месец). Причините за това са били хоспитализация при 4 пациенти, влошаване на диспнеята при 10 пациенти, астения при 9 пациенти, електрокардиографски нарушения (атрио-вентрикуларен блок, бавно предсърдно мъждене, синусова брадикардия) при 5 пациенти, еректилна дисфункция при 3 пациенти, claudicatio intermittens при 2 пациенти и депресия при 2 пациенти.

Отчетени са общо 75 нежелани реакции, от които 4 тежки и 24 с умерена тежест. Тези реакции са настъпили при общо 50 пациенти и се изразяват предимно в астения, световъртеж и диспнея.

### ОБСЪЖДАНЕ

Съществува силна прогностична зависимост между невро-хуморалната активация и смъртността при пациенти с хронична сърдечна недостатъчност и само терапията с медикаменти, повлияващи невро-хуморалната активация, може да подобри прогнозата за тези пациенти.<sup>17</sup> Към тези медикаменти се отнасят и бета-блокери. До момента в терапията на сърдечната недостатъчност са проучени три типа бета-блокери: селективни бета<sub>1</sub>-блокери (metoprolol, bisoprolol), бета<sub>1,2</sub>-блокери (propranolol и bucindolol) и бета<sub>1,2</sub>-алфа<sub>1</sub>-блокери (carvedilol). Много клинични проучвания доказаха благоприятните ефекти на бета-блокери върху заболяемостта



Фиг. 2. Разпределение на болните според изходен и в края на проучването клас по NYHA

и смъртността при пациентите със сърдечна недостатъчност.<sup>1</sup> Проучването CIBIS II<sup>14</sup> демонстрира понижение на общата смъртност с 34% ( $P<0.0001$ ), на внезапната сърдечна смърт с 44% ( $P<0.0001$ ) и на хоспитализациите с 20% ( $P=0.0006$ ) при пациенти със сърдечна недостатъчност.

Благоприятните ефекти на бета-блокери при пациенти със сърдечна недостатъчност зависят от правилното им приложение – стартиране с ниска начална доза (1/4-1/5 от прицелната доза) и стъпаловидно повишение на всяка 1-2 седмици.

Най-важният резултат от проучването BISOCOR е този, че 64% от популацията неселектирани пациенти със сърдечна недостатъчност на терапия с bisoprolol достигат максималната препоръчана доза (10 mg/ден). Резултатите са съпоставими с резултатите от проучването CIBIS II<sup>14</sup> (43%) и групи проучвания с бета-блокери (напр. 64% за metoprolol).<sup>18</sup> Средната достигната доза в BISOCOR е 8.5 mg дневно, подобна на тази в групи проучвания. Проучването CIBIS II доказва, че благоприятните ефекти на bisoprolol по отношение на прогнозата се повишават с повишение на дозата.<sup>2</sup> Подобни резултати са получени и за групи бета-блокери (carvedilol).

В проучването BISOCOR е наблюдавано сигнификантно подобрение на проследените функционални параметри: фракция на изтласкване и групи параметри на систолната функция, оценени ехокардиографски, функционален клас по NYHA и отделни компоненти на качеството на живот по въпросника Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

Броят и видът на наблюдаваните нежелани ефекти в проучването съвпада с данните от други проучвания и потвърждава сигурността на терапията с бета-блокери, по-специално bisoprolol, при пациентите със стабилна сърдечна недостатъчност. Най-честият страничен ефект е умората, която може да се дължи както на терапията, така и на самото сърдечно състояние, но обичайно се подобрява в хода на терапията. Наличните данни показват, че страничните ефекти от терапията с бета-блокери при сърдечна недостатъчност могат да бъдат редуцирани при внимателна селекция на пациентите и при постепенно и внимателно титриране на дозата.

Резултатите от проучването BISOCOR потвърждават резултатите от големите плацебо-контролирани проучвания с бета-блокери при сърдечна недостатъчност. Bisoprolol може да бъде използван в амбулаторни условия за терапия на стабилна хронична сърдечна недостатъчност, с приемлива поносимост при максималната препоръчана доза.

### Книгопис

1. Tendera M, Ochala A. Overview of the results of recent beta blocker trials. *Curr Opin Cardiol* 2001;16:180-5.
2. Pritchett AM, Redfield MM. Beta-blockers: new standard therapy for heart failure. *Mayo Clin Proc* 2002;77:839-46.
3. Goldstein S. Benefits of beta-blockers therapy for heart failure. *Arch Intern Med* 2002;162:641-8.

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