

Бизопролол в терапията на хроничната сърдечна недостатъчност

Д-р Борислав Георгиев, г-р Атанас Генов, г-р Иван Иванов, доц. Нина Гочева
 Университетска национална кардиологична болница

Хроничната сърдечна недостатъчност (ХСН) представлява сериозен здравен проблем и е една от водещите причини за хоспитализация, особено при възрастните пациенти. Терапията на ХСН се подобри значително през последното десетилетие и няколко проучвания потвърдиха, че инхибиторите на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ) и бета-блокери са основни медикаменти в терапията на пациентите с ХСН (SOLVD, 1991, 1992; CIBIS II, 1999; MERIT-HF, 1999). През 70-те години Waagstein пръв съобщава, че терапията с бета-блокери значително подобрява симптоматиката и камерната функция при пациенти с лека до тежка сърдечна недостатъчност, дължаща се на идиопатична дилатативна кардиомиопатия. Много нови проучвания на смъртността ясно демонстрираха благоприятните ефекти на бета-блокери, а някои от тях показаха различни ефекти на отделните бета-блокери, което доведе до промени в международните препоръки, като понастоящем за терапия на ХСН се препоръчват само 4 бета-блокери – бизопролол, метопролол сулцинат, карведилол и небиволол. Бета-блокери представляват голямо, хетерогенно семейство медикаменти, с едва важна разлика, отнасяща се до рецепторната селективност. Три от бета-блокери, препоръчвани за терапия на ХСН, са бета₁-адренергични блокери – бизопролол, метопролол сулцинат и небиволол, а карведилол е бета_{1,2}-селективен блокери с допълнителна алфа₁-вазодилаторна активност.

Фармакокинетика на бизопролол

Бизопролол е бета₁-адренергичен блокери с висока разтворимост във вода и молекулно тегло 383 kDa. Бизопролол се абсорбира добре след перорален прием, има бионаличност 90% и се свързва с плазмените протеини в ниска степен (30%). Приемът на храна не променя бионаличността на бизопролол. Бизопролол се метаболизира в черния дроб до неактивни метаболити (50%) и се елиминира (50%) чрез бъбреците в непроменена форма. Полуживотът на бизопролол варира между 10 и 12 часа. Фармакокинетиката на бизопролол се променя минимално при чернодробно увреждане и при креатининов клирънс в рамките на 10–30 mL/min. При пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс <10 mL/min) експозицията на бизопролол се повишава 2-кратно и полуживотът му нараства до 24 часа.

Ограничена е информацията за фармакокинетиката на бизопролол при пациенти със стабилна сърдечна недостатъчност. При пациенти със сърдечна недостатъчност клас III по NYHA на продължителна терапия с бизопролол 10 mg дневно пиковата плазмена

концентрация на медикамента е със 78% по-висока, а полуживотът му достига 17 часа.

Бета-рецепторна селективност

Много експериментални проучвания показаха, че бизопролол е един от бета₁-рецепторните блокери с най-висока селективност – той притежава 19 пъти по-висок афинитет към бета₁-рецептора, отколкото към бета₂-рецептора. Дори и в повишена доза не се наблюдава бета₂-блокада.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване при 12 пациенти със стабилна ангина и не-астматична хронична обструктивна белодробна болест е сравнена ефективността на терапията с атенолол 100 mg и бизопролол 20 mg. И двата медикамента имат сходен ефект върху сърдечната честота, но резистентността на дихателния път е повишена при атенолол и остава непроменена при бизопролол в сравнение с плацебо. Подобни резултати са наблюдавани и в друго рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, кръстосано проучване при 12 пациенти с хипертония и астма на терапия с бизопролол 10 или 20 mg, атенолол 100 mg или плацебо.

Проучванията CIBIS

Бизопролол е изследван в 3 големи проучвания по отношение на смъртността при пациенти със стабилна ХСН, резултатите от които показват благоприятните ефекти на бета₁-блокадата и добрата поносимост на медикамента.

CIBIS

CIBIS е първото рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване с основна цел изследване на ефективността на бизопролол върху смъртността при пациенти със сърдечна недостатъчност (CIBIS Investigators and Committees, 1994). Критериите за включване в проучването са сърдечна недостатъчност клас III-IV по NYHA, левокамерна фракция на изтласкване <40%, терапия с диуретици и вазодилататори и нерегистрирани в списък за сърдечна трансплантация. По това време няма данни за поносимостта на хроничната бета-блокада в големи популации. Важно изискване за включване в проучването е предходен период на клинична стабилност, без епизоди на декомпенсация на сърдечната недостатъчност и липса на големи промени в терапията през последните 3 седмици преди рандомизацията. Терапията с бизопролол започва с начална доза 1.25 mg еднократно дневно, която се повишава до 2.5 mg в следващите 48 часа и до максималната доза от 5 mg дневно до края на първия месец. Процедурата на титриране не е фиксирана и всеки изследовател е свободен в избора на доза на пациентите си според клиничния им статус – 1.25, 2.5, 3.75 или 5 mg дневно.

В проучването CIBIS са включени 641 пациенти с ХСН, преобладаващата част от които с клас III по NYHA (n=609, 95%). За среден период на проследяване 1.9±0.1 година са регистрирани 120 смъртни случая (67 – 20.9% в плацебо-групата и 53 – 16.6% в групата на бизопролол) (фиг. 1). Разликата не е статистически сигнификантна, редукция на риска 0.80 (0.56–1.15).

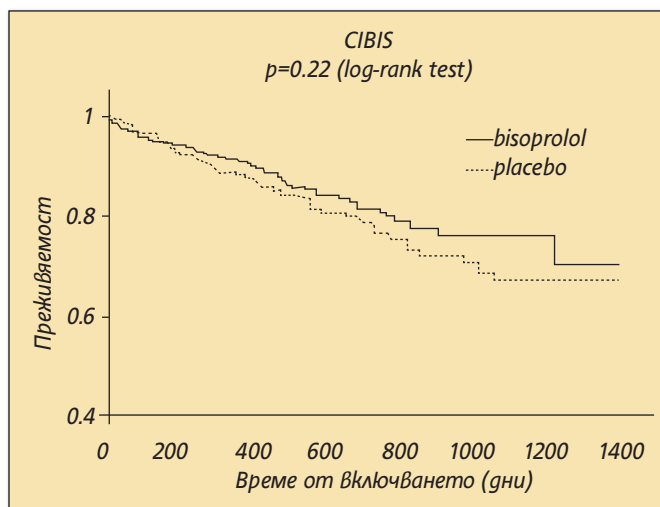
Въпреки негативните резултати, проучването

CIBIS потвърди добрата поносимост на бизопролол при голяма популация от пациенти с ХСН без данни за нежелани ефекти на бета-блокадата. Бизопролол понижава честотата на хоспитализация по повод на влошаване на сърдечната недостатъчност (107 случая, 17% в сравнение с 154 случая, 24%, в плацебо-групата, p<0.001). Повече пациенти в групата на бизопролол в сравнение с плацебо-групата подобряват функционалния си статус. В края на проучването 21% от пациентите на терапия с бизопролол подобряват функционалния си клас с поне 1 клас в сравнение с 15% от плацебо-групата (p<0.03). Влошаването на функционалния клас с поне един клас е с подобна честота в двете групи (13% vs 11%).

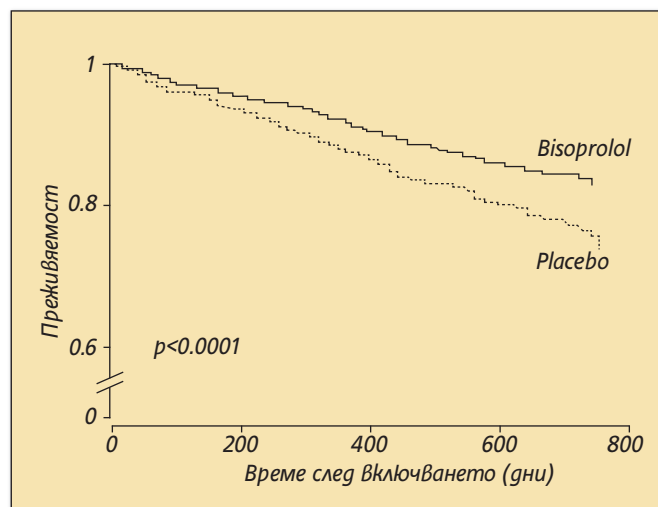
CIBIS-II

Проучването CIBIS-II е първото голямо, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, което показва драматична редукция на смъртността при терапия с бета-блокери на пациенти с ХСН (CIBIS-II investigators and Committees, 1999). CIBIS-II включва 2647 пациенти с ХСН клас III-IV и левокамерна фракция на изтласкване <35%, които получават диуретици и вазодилататори. За разлика от проучването CIBIS, титрирането на бизопролол е форсирано до максималната доза от 10 mg дневно. Терапията с бизопролол води до сигнификантно понижение на сърдечната честота 9.8±14.7 удара в минута) с ограничен ефект върху артериалното налягане (понижение на систолното артериалното налягане 4.1±16.4 mmHg в групата на бизопролол спрямо 2.3±16.4 mmHg в групата на плацебо).

Проучването е прекратено преждевременно поради сигнификантната редукция на смъртността в групата на терапия с бизопролол (фиг. 2). По време на 1.3-годишния период на проследяване са настъпили 384 смъртни случая – 228 (17.3%) в групата на плацебо и 156 (11.8%) в групата на бизопролол (HR 0.66, 0.54–0.81). Бизопролол сигнификантно редуцира сърдечно-съдовата смъртност (HR: 0.71, 0.56–0.9), внезапната сърдечна смърт (HR: 0.56, 0.39–0.80), хоспитализациите



Фиг. 1. Криви на преживяемост при болните в CIBIS



Фиг. 2. Криви на преживяемост при болните в CIBIS II

(HR: 0.80, 0.71–0.91) и хоспитализациите по повод на влошаване на сърдечната недостатъчност (HR: 0.64, 0.53–0.79) в сравнение с плацебо. Степента на благоприятния ефект е подобна при отделните класове по NYHA и е независима от етиологията на сърдечната недостатъчност. При пациентите с предсърдно мъждене обаче (n=521, 20%) терапията с бизопролол не понижава общата смъртност в сравнение с плацебо. Този резултат трябва да бъде приет с повишено внимание поради ограничения брой пациенти в групата на предсърдно мъждене и ретроспективната същност на анализа. Въпреки че сърдечната честота в началото на проучването и понижението на сърдечната честота не са в независима асоциация с преживяемостта, не се установява взаимодействие с бизопролол, което показва, че благоприятният ефект на бизопролол не се повлиява от тези два параметъра и особено от степента на понижение на сърдечната честота. Ретроспективен анализ на CIBIS показва, че благоприятният ефект на терапията с бизопролол е по-изразен при пациентите с левокамерна фракция на изтласкване $\leq 20\%$ в сравнение с останалите пациенти. Това обаче не бе потвърдено в CIBIS-II, където благоприятният ефект на бизопролол е независим от степента на левокамерната дисфункция.

CIBIS-III

Третото важно проучване с бизопролол при пациенти с ХСН е имало за цел да определи оптималния медикамент за начална терапия при стабилна ХСН – ACE-инхибитор или бета-блокатор. Тъй като първо бяха доказани благоприятните ефекти на ACE-инхибиторите (CONSENSUS, 1987; SOLVD, 1991, 1992), всички следващи проучвания изследват ефекта върху смъртността на други медикаменти спрямо ACE-инхибитори. Ефектите на бета-блокаторите при пациентите с ХСН са наблюдавани скоро след въвеждането им, особено поради редуцията на внезапната сърдечна смърт, която е най-честата причина за смърт при тези пациенти. За разлика от ACE-инхибиторите, които блокират една система, селективните бета-блокатори повлияват ефективно две системи – симпатиковата и ренин-ангиотензиновата система. Резултатите от проучването CIBIS-III показват, че няма разлики между двете терапевтични стратегии по отношение на ефективността и сигурността при пациенти със стабилна ХСН.

Други проучвания

Още няколко малки проучвания изследват ефектите на терапията с бизопролол при пациенти с ХСН, но всички те са или малки, или не са рандомизирани.

Едно малко проучване изследва ефекта на терапията с бизопролол върху левокамерната фракция на изтласкване с помощта на ЯМР. Проучването е рандомизирано, двойно-сляпо, включващо 28 пациенти

на средна възраст 57 години, 13 от които на терапия с бизопролол и 15 на плацебо. По 8 пациенти от всяка група страдат от исхемична кардиомиопатия, а останалите – от дилатативна кардиомиопатия. Всички пациенти са получавали ACE-инхибитор, а 24 – диуретици. Средната доза на бизопролол е 7.19 mg дневно. В началото на проучването, на 6 месеца и на 1 година след началото на терапията с бизопролол на пациентите е извършен тест и ЯМР на сърцето. Терапията с бизопролол води до сигнификантна редуция на сърдечната честота, асоциирана с несигнификантно повишение на пиковата кислородна консумация. След 1-годишна терапия с бизопролол левокамерната фракция на изтласкване се подобрява от $25 \pm 7\%$ до $36.2 \pm 9\%$ ($p < 0.05$).

В обсервационно проучване със серия пациенти със стабилна ХСН и левокамерна фракция на изтласкване $< 40\%$ всички пациенти са получавали ренинови инхибитори в максимално поносими дози и са поддържали клиничната си стабилност в продължение на поне 2 месеца преди въвеждането на бизопролол. На всички пациенти е проведен тест с физическо натоварване и радионуклидна ангиография преди и 3 месеца след достигането на максимално поносимата доза бизопролол. В проучването са участвали 201 пациенти на средна възраст 54 ± 12 години, 34% от които с исхемична кардиомиопатия и 75% с функционален клас по NYHA I или II. Средната използвана доза бизопролол е 8.8 ± 2.4 mg дневно. Терапията с бизопролол е свързана с подобрене на функционалния клас по NYHA и сигнификантно понижение на сърдечната честота без ефект върху артериалното налягане. Наблюдавано е малко, но сигнификантно подобрене на пиковата кислородна консумация (от 16.1 ± 5 до 16.8 ± 5.5 mL/min/kg, $p < 0.015$) и сигнификантно понижение на пиковото експираторно отношение за обмяната на въглеродния диоксид (от 38 ± 7.4 до 34 ± 6.7 , $p < 0.005$). Това говори за подобрене на вентилаторната ефективност при терапия с бизопролол. Левокамерната фракция на изтласкване се подобрява от 31 ± 11 до $41 \pm 13\%$ ($p < 0.0001$). Този благоприятен ефект е свързан с понижение на камерните обеми и с подобрене на левокамерното пълнене. Деснокамерната фракция на изтласкване също се подобрява сигнификантно, а плазмените нива на натриуретичните пептиди тип A и B и норадреналина са сигнификантно понижени при терапия с бизопролол. Едно от ограниченията на това проучване е липсата на контролна група.

Друго обсервационно проучване при 87 пациенти с ХСН показва, че бета-блокадата подобрява левокамерната фракция на изтласкване при повечето от пациентите. Сигнификантното подобрене на левокамерната фракция на изтласкване обаче не подобрява значимо функционалния капацитет при пациенти с ХСН.

Дозиране

В проучванията CIBIS и CIBIS-II средните дози са значително по-високи в плацебо-групите в сравнение с групите на активна терапия с бизопролол. В CIBIS дозите са съответно 4.5 ± 0.1 и 3.8 ± 0.2 mg дневно. В CIBIS половината от пациентите получават 5 mg бизопролол, а в CIBIS-II 43% от пациентите получават 10 mg бизопролол, а 67% – поне 5 mg дневно. В CIBIS-III във фазата на монотерапия 65% от пациентите получават таргетната доза от бизопролол в сравнение с 84% от пациентите на терапия с еналаприл. В края на проучването в групата на начална терапия с бизопролол 65% от пациентите получават прицелната доза бизопролол и 67% – таргетната доза еналаприл. В групата на еналаприл съответните проценти са 54% и 77%.

Ретроспективен анализ, изследващ дозироването в CIBIS-II, установи, че пациентите, получавали най-ниски дози, са най-възрастни, по-често с функционален клас IV по NYHA и имат по-ниско артериално налягане. Благоприятният ефект на бизопролол е подобен, независимо от дозата.

Поносимост на бизопролол

Проучванията CIBIS не предоставят точна информация на леките нежелани ефекти на терапията с бизопролол. Бизопролол е добре поносим. В проучванията CIBIS леки нежелани реакции са наблюдавани при 26% в плацебо-групата и при 23% в групата на бизопролол. В групата на бизопролол са регистрирани два случая на синусова брадикардия и 2 случая на атриовентрикуларен блок. Сигнификантна хипотония е наблюдавана при 3 случая в групата на плацебо и при 5 случая в групата на бизопролол.

В проучването CIBIS-II е еднаква честотата на прекратяване на терапията в двете терапевтични групи (15%), но случаите на брадикардия са повече в групата на бизопролол (14 vs 2, $p < 0.004$). Основна причина за прекратяване на терапията е решението на пациента или изследователя. Възрастта (> 68 години) и сърдечната честота при включване в проучването са два независими предиктора за отказ от терапията. При пациентите със сърдечна честота < 72 удара/минута рискът за отказ от терапията е 1.97 (1.38–2.80). Благоприятният ефект на бизопролол върху смъртността се губи при пациентите, отказали се от проучването.

В проучването CIBIS-III по време на периода на монотерапия 35 пациенти (6.9%) от групата на бизопролол са прекратили терапията си в сравнение с 49 (9.7%) от групата на еналаприл. През периода на комбинирана терапия, започнала с бизопролол, 19 пациенти (4.2%) от групата на бизопролол и 47 пациенти (10.4%) от групата на еналаприл се прекратили терапията си. В групата на начална терапия с еналаприл съответните стойности са 24 (5.5%) и 16 (3.7%).

Направени са различни *post-hoc* анализи на данните от популацията на CIBIS-II. В CIBIS-II е наблюдавана сигнификантна и сходна честота на смъртността при терапия с бизопролол при 539 възрастни пациенти с ХСН (> 71 години) в сравнение с по-млади пациенти (HR: 0.68, 0.48–0.97). Въпреки че честотата на внезапната сърдечна смърт не е сигнификантно редуцирана във възрастната популация, смъртността от сърдечна помпена недостатъчност и хоспитализациите поради ХСН са редуцирани и е сходна честотата на отказ от терапията в сравнение с по-младите пациенти. Тези резултати бяха потвърдени от мета-анализ на всички проучвания CIBIS.

849 пациенти (32%) са имали бъбречни заболявания и креатининов клирънс < 60 mL/min. Благоприятният ефект на терапията с бизопролол при тези пациенти е подобен на ефекта при пациентите с по-висок креатининов клирънс. Честотата на отказ от терапия обаче е сигнификантно по-висока при пациентите с бъбречно заболяване, достигайки почти 25% при пациентите с креатининов клирънс < 60 mL/min и 40% при пациентите с клирънс < 30 mL/min.

Някои други проучвания изследват поносимостта на бизопролол при пациенти с ХСН. Малко проучване показва подобна поносимост на карведилол и бизопролол при 87 пациенти.

Обсервационно проучване при възрастни пациенти с ХСН изследва поносимостта на бизопролол. В проучването са включени пациенти на възраст над 70 години, с хронична сърдечна недостатъчност клас II-III по NYHA, с левокамерна фракция на изтласкване $< 40\%$, получаващи диуретици или инхибитори на рениновата система. Включващи критерии са 6-седмичен период на клинична стабилност преди въвеждането на терапията с бизопролол. *Waxter et al.* включват 51 пациенти на средна възраст 78 години, 23 от които жени. След първата доза бизопролол 1.25 mg при преобладаващата част от пациентите се наблюдава хипотония (86%); при 28 от тези пациенти артериалното налягане се понижава под 100 mmHg, а при 16 пациенти понижението надвишава 20 mmHg, но систолното артериално налягане остава > 100 mmHg. Въпреки голямата честота на хипотонията, само 4 пациенти (всички с артериално налягане < 100 mmHg) се оплакват от световъртеж. По време на периода на титрация 35 пациенти (69%) показват добра поносимост към бизопролол в средна доза 7.6 mg дневно. Основна причина за прекратяване на терапията е хипотонията при 7 случая и уморемостта при 3 случая. Брадикардията не е сред причините за оттегляне от терапията. 21 пациенти са приемали бизопролол в доза 10 mg дневно, а 9 – по-малко от 5 mg дневно. Основна причина за недостигане на таргетната доза от 10 mg дневно е хипотонията в 7 от случаите, умората в 5 случаи и брадикардията в 1 случай. В заключение, това проучване показва, че хипотонията е основна причина

за прекратяване на терапията и за подгържане на нискодозова терапия при възрастни пациенти с ХСН. Ако терапията с бизопролол се понася добре, възможно е титрирането на дозата до 10 mg дневно.

Друго проучване анализира постигане на ефект от терапията с бизопролол в амбулаторната помощ. Това проспективно проучване включва 328 пациенти със стабилна ХСН на терапия с диуретици и ренинови инхибитори. Средната възраст на пациентите е 63 ± 10 години и 146 от пациентите са имали функционален клас III-IV. Максимално поносимата доза е 7.2 ± 3.15 mg дневно, 61% от пациентите са получавали поне 7.5 mg бизопролол. Функционалният клас по NYHA сигнификантно се подобрява от 2.4 ± 0.5 до 1.8 ± 0.6 ($p < 0.0001$) към края на 24-седмичен период на проучването. Подобрене на функционалния клас е отчетено при 74% от пациентите и само 5% – влошаване. Терапията с бизопролол е прекратена при 57 пациенти (17%), при 40 от които поради странични ефекти. Няма случаи на симптоматична брадикардия. Проучването показва, че бизопролол може да бъде назначаван в първичната медицинска помощ от лекари, които нямат експертния опит в терапията на ХСН на изследователите от големите проучвания.

В заключение, бизопролол е добре поносим, въпреки че при възрастни пациенти има тенденция за повишена честота на прекратяване на терапията в сравнение с тази, наблюдавана в големите проучвания. Основна причина за недостигане на таргетната доза бизопролол и за отказ от терапията с бизопролол е хипотонията.

Всички съществуващи проучвания са изключвали пациенти със сърдечна честота в покой < 60 удара/минута, пациенти със систолно артериално налягане < 100 mmHg и други противопоказания за терапия с бета-блокери, а така също и пациенти с астма. Необходима е повече информация относно поносимостта на бизопролол при някои подгрупи пациенти, особено възрастни пациенти (> 75 години), пациенти с тежко бъбречно заболяване, пациенти с хронична обструктивна белодробна болест и пациенти с функционален клас по NYHA IV.

Друг важен въпрос е терапията на ХСН при пациенти, приемащи бизопролол и хоспитализирани по повод на сърдечна декомпенсация. Понастоящем терапията на тези пациенти зависи от клиничното им състояние и опита на лекуващия лекар. Съществуват три възможности – продължаване на терапевтичния режим без промяна, понижаване на дозата на бета-блокера (най-често наполовина) или временно прекратяване на терапията с бета-блокера.

В заключение, бизопролол е мощен, високо-селективен бета₁-адренергичен блокери. Големите проучвания потвърдиха благоприятните му ефекти върху смъртността в сравнение с плацебо, които са асоциирани с регресия на ремоделирането на лявата камера и сигнификантно подобрене на левокамерната функция. Бизопролол има добра поносимост и малко странични ефекти, които да доведат до прекратяване на терапията. За лечение на сърдечната недостатъчност е регистрирана специална търговска таблетна форма от 2,5 и 5 mg известна като Concor Cor.

Книгопис

1. Baxter AJ, Spensley A, Hildreth A, et al. 2002. Beta blockers in older persons with heart failure: tolerability and impact on quality of life. *Heart* 88:611–4.
2. Bundkirchen A, Brixius K, Bolck B, et al. 2003. Beta 1-adrenoceptor selectivity of nebivolol and bisoprolol. A comparison of [³H]CGP 12.177 and [¹²⁵I]iodocyanopindolol binding studies. *Eur J Pharmacol* 460:19–26.
3. Chatterjee SS. 1986. The cardioselective and hypotensive effects of bisoprolol in hypertensive asthmatics. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 Suppl 11:574–7.
4. CIBIS-II Investigators and Committees. 1999. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *The Lancet* 353:9–13.
5. CIBIS Investigators and Committees. 1994. A randomized trial of betablockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90:1765–73.
6. de Groote P, Delour P, Lamblin N, et al. 2004. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 53:167–70.
7. Dorow P, Bethge H, Tonnesmann U. 1986. Effects of single oral doses of bisoprolol and atenolol on airway function in nonasthmatic chronic obstructive lung disease and angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 31:143–7.
8. Dubach P, Myers J, Bonetti P, et al. 2002. Effects of bisoprolol fumarate on left ventricular size, function, and exercise capacity in patients with heart failure: analysis with magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 143:676–83.
9. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, et al. 2001. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 3:469–79.
10. Funck-Brentano C, Lancar R, Hansen S, et al. 2001. Predictors of medical events and of their competitive interactions in the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study 2 (CIBIS-2). *Am Heart J* 142:989–97.

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