

BISOPROLOL V LÉČBĚ CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

doc. MUDr. Helena Němcová, CSc.,
2. interní klinika FN u sv. Anny, Brno

Chronické srdeční selhání je porucha funkce srdce jako pumpy. Je provázáno celou řadou příznaků vyplývajících z porušené kontraktility a sníženého minutového srdečního výdeje. Dochází k aktivaci řady neurohumorálních systémů, z čeho vychází léčebná strategie. Bisoprolol je vysoce selektivní β_1 -blokátor. Jeho podávání u nemocných s chronickým srdečním selháním vede ke zlepšení funkce levé komory, snížení tepové frekvence a může vést i k ovlivnění remodelace levé komory. Ve velkých randomizovaných studiích u nemocných s chronickým srdečním selháním bylo prokázáno, že terapie bisoprololem vedla k delšímu přežití, snížení výskytu náhlé smrti, snížení celkové mortality, snížení nutnosti hospitalizací i nákladů na léčbu při malém výskytu vedlejších účinků. Bisoprolol by proto měl být pevnou součástí léčebné strategie nemocných s chronickým srdečním selháním spolu s ACE inhibitory a diuretiky.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, bisoprolol, delší přežití, snížení výskytu náhlé smrti.

BISOPROLOL IN THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE

Chronic heart failure is a disorder of heart as a pump. It is accompanied by a number of symptoms resulting from impaired contractility and decreased cardiac output. A number of neurohumoral systems is activated and becomes a target of the treatment. Bisoprolol is a highly selective β_1 -blocker. Its use in patients with chronic heart failure improves the function of the left ventricle, decreases the heart rate and may influence also a remodeling of the left ventricle. In large randomized trials in patients with chronic heart failure it was shown that therapy with bisoprolol increases the life expectancy, decreases the sudden death rate, total mortality, rehospitalisation rate, and cost of treatment with low prevalence of side effects. That is why bisoprolol should be a standard part of the treatment strategy in patients with chronic heart failure together with ACE inhibitors and diuretics.

Key words: chronic heart failure, bisoprolol, life expectancy, decrease of sudden death.

Chronické srdeční selhání je porucha funkce srdce jako pumpy. Je charakterizováno řadou různých symptomů, které vyplývají z porušené kontraktility a sníženého minutového srdečního výdeje. Srdce není schopno krýt energetické nároky tkání i přesto, že náplň komor je dostatečná. Dochází k aktivaci řady neurohumorálních systémů. Nejdrůbež je aktivován systém sympatoadrenální a ANP (atrial natriuretic peptide). Následuje aktivace renin-angiotenzin-aldosteronového systému (RAAS) a městnané srdeční selhání se manifestuje klinicky. Zvyšuje se exprese vazokonstričních cytokinů včetně endotelinu, TNF- α (tumor necrosis factor) a další. Vzájemné ovlivňování, interakce mezi těmito působky a selhávajícím srdcem jsou poměrně složité. Navíc neurohumorální systém se špatně přizpůsobuje selhávajícímu srdci. Dlouhodobě zvýšená hladina katecholaminů v selhávajícím myokardu vede k hypertrofii s následnou ischemií myokardu a současně přímým toxickým působením katecholaminů dochází k poškození myocytů.

Ve snaze zajistit energetickou potřebu tkání vedou kompenzační mechanismy k tachykardii, vazokonstrikci, retenci sodíku a vody, zvyšuje se plnicí tlak selhávající komory podle Frank-Starlingova mechanismu. Zvýšená srdeční práce je provázána zhoršením perfuze myokardu. U chronického srdečního selhání tyto faktory působí dlouhodobě a nepříznivě ovlivňují hemodynamiku.

Podle příčiny můžeme srdeční selhání rozdělit do 3 skupin:

A) Porucha kontraktility myokardu:

Nejčastěji se jedná o ischemickou chorobu srdeční, která představuje cca 50–60%. Další, méně časté jsou dilatační kardiomyopatie 10–15% a specifická onemocnění srdce.

B) Mechanické přetížení srdce:

1. tlakové – (zvýšení dotížení, afterload) k tlakovému přetížení levé komory vedou přibližně stejně často, asi v 10% hypertenze, aortální stenóza nebo kombinovaná aortální vada. Příčinou přetížení pravé komory jsou nejčastěji plicní hypertenze při chronickém cor pulmonale, primární plicní hypertenze a stenóza plicnice.
2. objemové – (zvýšení předtížení, preload) příčiny objemového přetížení srdce jsou regurgitační chlopenní vady nebo zkratové vady vrozené či získané.

C) Poruchy diastolického plnění komor:

Tyto příčiny se vyskytují méně často. Patří sem onemocnění perikardu (např. konstriktivní perikarditida) a závažnější dysrytmie.

Srdeční selhání se projevuje řadou symptomů, nejčastějším projevem je dušnost. Podle stupně dušnosti je také určována funkční klasifikace NYHA (New York Heart Association)

- I. stádium: bez obtíží
- II. stádium: dušnost při větší námaze
- III. stádium: dušnost při běžné denní aktivitě
- IV. stádium: klidová dušnost.

K typickým příznakům srdečního selhání dále patří celková nevykonnost, únava, otoky a dysrytmie. Další symptomy jako stenokardie, bolesti v pravém podžebří, nechutenství, zvracení a otoky vyplývají ze základní choroby, která k selhání srdce vedla. Všechny tyto symptomy mají tendenci se zhoršovat.

Diagnostika

Diagnózu chronického srdečního selhání v ambulanci praktického lékaře lze stanovit na základě podrobné anamnézy a objektivního vyšetření. Je však nezbytné provést další vyšetření ke stanovení pokročilosti stavu. Klidové EKG může posoudit poruchy rytmu, změny ST-T úseku, blokády Tawarových ramének nebo přítomnost patologické vlny Q. Zátěžové EKG odhalí zátěžovou ischemii myokardu, stanoví pracovní kapacitu a toleranci a reakci krevního tlaku (TK) na zátěž. RTG srdce a plic hodnotí přítomnost a stupeň plicního městnání. Mezi základní a nejdůležitější patří echokardiografické vyšetření k určení srdeční morfologie, funkce komor (ejekční frakce, EF) a posouzení stavu chlopenního aparátu. Nezbytné je rovněž laboratorní biochemické vyšetření k posouzení změn vnitřního prostředí

dí, vyplývajících jednak z neurohumorální aktivity, a také k vyloučení dalších průvodních onemocnění, jako jsou cukrovka, poruchy lipidového metabolismu, eventuálně onemocnění štítné žlázy.

K přesnější stratifikaci nemocných se využívají další vyšetření.

Koronarografie posoudí stav koronárního řečiště u nemocných s ICHS a v případě potřeby je proveden revaskularizační výkon. Pravostranná katetrizace slouží k určení tíže plicní hypertenze v pokročilejších stádiích choroby. Radionuklidová ventrikulografie se využívá hlavně u nemocných, kteří nejsou echokardiograficky dobře vyšetřitelní. Spiroergometrické vyšetření přesněji hodnotí funkční zdatnost nemocných. V ojedinělých případech, při podezření na infiltrativní postižení myokardu, se provádí srdeční biopsie. Je také indikovaná po srdeční transplantaci k zjištění buněčné rejekce.

Terapie

Léčba chronického srdečního selhání doznala v posledním desetiletí revoluční změny. Dříve bylo použití β -blokátorů u nemocných s chronickým srdečním selháním (CHSS) považováno za jednu z jasných kontraindikací a studenty jsme učili, aby se jejich použití u CHSS striktně vyvarovali. Časy se změnilly a dříve kontraindikované léky jsou nyní doporučovány jako prospěšné, spolehlivé a bezpečné. V současné době je použití β -blokátorů u nemocných s CHSS považováno za nezbytný krok k optimální léčbě těchto nemocných. Léčbu zahajujeme velmi nízkými dávkami, které zvyšujeme velmi pomalu v několika týdenních intervalech až do dosažení cílové dávky. Terapii β -blokátory vždy zahajujeme u hemodynamicky stabilizovaných nemocných.

Co nás opravňuje k tomuto doporučení?

Jednoznačné pozitivní výsledky několika velkých, randomizovaných, multicentrických mezinárodních klinických studií. Tyto studie navázaly na průkopnické nálezy švédských lékařů (Waagstein) z poloviny 80. let, kteří si již tehdy všimli zlepšení srdeční funkce po β -blokátoru practololu u pacientů se srdečním selháním (9).

Všechny dlouhodobé studie s β -blokátory zjistily zmenšení objemových parametrů a zvýšení ejekční frakce levé komory u nemocných se srdečním selháním. Je nutné zdůraznit, že tento příznivý efekt se začne projevovat nejdříve po 1 měsíci a plný efekt nastupuje asi do 3 měsíců, kdy dochází až k úplné restauraci systolické funkce levé komory a v některých případech mohou pozitivně ovlivnit i remodelaci komory (5).

Nabízí se otázka, zda mají všechny β -blokátory stejný efekt.

Většina terapeutických účinků vyplývá z blokády β_1 -receptorů, které se vyskytují především v srdci – „kardioselektivní“, na druhou stranu většina nežádoucích specifických účinků je dána bloádou β_2 -receptorů.

β_1 receptory jsou i v ledvinách, gastrointestinálním traktu a tukových buňkách. Blokáda β -receptorů vede ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu, které je dáno snížením tepové frekvence, prodloužením trvání diastoly a tím i průtoku krve koronárním řečištěm. Betablokátory také brání toxickému působení katecholaminů na myokard a snižují aktivitu renin-angiotenzinového systému. Z těchto jejich účinků se vycházelo při testování využití β -blokátorů u nemocných se srdečním selháním.

Jedna z prvních studií s kardioselektivním β_1 blokátorem bisoprololem byla studie (CIBIS) provedená u 641 nemocných s chronickým srdečním selháním ve funkčním stádiu NYHA III nebo IV. Bisoprolol je vysoce selektivní blokátor β_1 adrenergních receptorů bez vnitřní sympatomimetické aktivity, biologický poločas 10–11 hod. Studie CIBIS byla dvojité slepá, randomizovaná, multicentrická, její výsledky byly publikovány v r. 1994 (6). Všichni nemocní byli léčeni diuretiky a téměř všichni (90%) také ACE inhibitory. Bisoprolol byl titrován do celkové dávky 5 mg. Ve srovnání s placebem vedl bisoprolol ke snížení celkové mortality o 25%, což bylo na hranici statistické významnosti. Výrazně se zlepšil funkční stav nemocných a snížil se i počet hospitalizací pro CHSS (1). Toto byly velmi nadějné výsledky. Další doklady o příznivém ovlivnění mortality u nemocných s CHSS přinesly v r. 1996 studie s neselektivním β -blokátorem carvedilem, který má navíc antioxidační a α , blokující efekt. Nicméně výsledky těchto studií stále nezodpověděly některé důležité otázky. Především zda β -blokátory opravdu snižují mortalitu a jestli je pro příznivý účinek β -blokátorů nutný antioxidační a α , blokující efekt.

Na tyto otázky pak v r. 1999 jednoznačně odpověděla další, tentokrát mortalitní studie (CIBIS II), která byla z etických důvodů předčasně ukončena pro jasné pozitivní výsledky v léčené skupině proto, aby pacientům v placebové skupině nebylo upíráno účinné léčení (tabulka 1). Jednalo se o velkou prospektivní,

Tabulka 1. Studie CIBIS II Hlavní výsledky. (9)

Snížení výskytu náhlé smrti	↓ 44 %
Snížení celkové mortality	↓ 34%
Snížení počtu všech hospitalizací	↓ 20%
Snížení hospitalizací pro zhoršení CHSS	↓ 36%

Tabulka 2. Studie CIBIS II. další výsledky (6)

Sledované cíle	Placebo	Bisoprolol	P
Celková úmrtnost	17,3 %	11,8%	0,0001
KV úmrtnost	12,0 %	9,0 %	0,005
Hospitalizace	39%	33%	0,0006
KV úmrtí +hospit.	35%	29%	0,0004

dvojité slepou, randomizovanou, multicentrickou studií, do které bylo zahrnuto 2647 nemocných s CHSS ve věku 18–80 let, funkční klasifikace NYHA III–IV, EF < 35%, trvání léčby v průměru 1,3 roku do předčasněho ukončení. Pacientům ke klasické léčbě CHSS diuretiky a ACE-I byl přidán bisoprolol a titrován do dávky 10 mg/den.

Podrobnější analýza zjistila, že bisoprolol nejvíce snižoval výskyt náhlé smrti (tabulka 1). Dále se ukázalo, že bisoprolol byl velmi přínosný u jedinců se zhoršením srdečního selhání právě tehdy, kdy nebylo jeho podávání přerušeno (4).

Lék byl velmi dobře snášen, přerušení terapie bylo zaznamenáno ve stejném počtu v obou skupinách, jak léčené, tak placebové (15%). Nadpoloviční většina užívala bisoprolol v dávce vyšší než 5 mg/den (10 mg – 43%, 7,5 mg/den – 12%). V některých zemích (D, F, UK) byla provedena také farmakoekonomická analýza léčby bisoprololem. Ve všech třech zemích byly náklady na léčbu bisoprololem o 5–10% nižší než při konvenčním léčení CHSS.

Podobně příznivé výsledky s použitím selektivních β -blokátorů u CHSS zjistila i studie MERIT-HF, která testovala metoprolol CR/XL. U nemocných se srdečním selháním bylo provedeno celkem 26 studií s β -blokátory (9). Bylo konstatováno, že β -blokátory vedly ke snížení relativního rizika úmrtí v průměru o 36%. V současné době tak máme **jednoznačné důkazy pro to, že:**

1) Beta blokátory opravdu snižují celkovou mortalitu nemocných s CHSS. Tyto schopnosti byly jasně prokázány pro β_1 selektivní preparáty bisoprolol, retardovaný metoprolol a neselektivní β -blokátor carvedilol.

2) Nebylo prokázáno, že k příznivému efektu β -blokátorů je třeba antioxidační a α , blokující účinek.

Na Evropském kardiologickém kongresu v září 2005 se očekává, že budou prezentovány výsledky další studie s bisoprololem – CIBIS III. Tyto výsledky by měly dát odpověď na otázku, zda je lepší zahájit léčbu CHSS nejdříve kardioselektivním β_1 -blokátorem bisoprololem a následně přidat ACE-inhibitor enalapril, nebo naopak (8). Teoretických argumentů, proč zahájit léčbu CHSS betablokátory, je několik.

Betablokátory:

- mají podstatně větší vliv na mortalitu a přežití nemocných s CHSS než ACE-I a diuretika (30–35 % versus 25 %)
- náhlá srdeční smrt je nejčastější příčinou úmrtí nemocných s CHSS. V prevenci náhlé smrti jsou β -blokátory efektivnější než ACE-I
- při rozvoji srdečního selhání nejdříve dochází k sympatoadrenální aktivaci, následně je aktivován RAAS a další systémy. Proto je větší opodstatnění zahájit léčbu CHSS β -blokátory a až následně přidávat ACE-I (7).

Zda se tyto teoretické předpoklady potvrdí i v klinické praxi, bychom mohli znát již v letošním roce. V jakém pořadí bude léčba zahajována, může být v klinice za určitých okolností velmi důležité.

Častou komorbitou u nemocných s CHSS je diabetes mellitus, který přispívá k horší prognóze těchto nemocných. Na základě metaanalýzy

velkých klinických studií byl u diabetiků s CHSS prokázán výrazný efekt terapie β -blokátory na snížení celkové úmrtnosti (2).

Strategii léčby betablokátory u pacientů se srdečním selháním doporučila evropská kardiologická společnost. Počáteční dávka bisoprololu 1×1,25 mg/den by měla být vždy po 1–2 týdnech zdvojnásobena za předpokladu, že je lék dobře tolerován. Cílová dávka je 1×10 mg bisoprololu/den, titraci můžeme provádět ambulantně (9). Pokud jsou β -blokátory podávány opatrně v pomalu se zvyšujících dávkách, byl zaznamenán jen malý vzestup rizika vedlejších účinků u pacientů s CHSS. Jednalo se o závratě, hypotenzi a bradykardii, pro něž byla léčba vysazena jen několika málo pacientům (3).

Pro vysokou selektivitu je možné používat bisoprolol u nemocných s CHSS také u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí, diabetem nebo ischemickou chorobou dolních končetin (9). Nejsou proto namístě obavy předeepisovat β -blokátory u těchto nemocných.

Jak prokázaly velké studie, je použití β_1 -blokátoru bisoprolol u nemocných s CHSS důležitým a nezbytným krokem k optimální léčbě těchto nemocných. Je důležité zdůrazňovat prospěšnost β -blokátorů u nemocných s CHSS proto, aby se dosáhlo jejich aplikace pokud možno u všech pacientů s CHSS, není-li jasná kontraindikace jejich použití.

Přesvědčivým argumentem pro použití bisoprololu u nemocných s CHSS je jejich delší přežití, snížení počtu hospitalizací, snížení nákladů na léčbu a malý výskyt vedlejších účinků.

Literatura

1. Bisoprolol Cardioselective Beta-Blocker, Merck, 2001, 128 s.
2. Haas SJ, Vos T, Gilbert R, Krum H. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A metaanalysis of large-scale clinical trials. *Amer. Heart J.*, 2003; 146: 5.
3. Ko DT, Herbert PR, Coffey CHS, et al. Avers effects beta-blocker therapy for patients with heart failure: a quantitative overview of randomized trials. *Archives Intern. Med.*, 2004; 164, 13: 1389–1394.
4. Lechat P. Chronic Heart Failure: further options with beta-blocker. ESC Kongres 2003, Vlna, Austria.
5. Proper GS, Lee RW. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Arch. Intern Med* 1999; 159: 225–234.
6. Špinar J, Vitovec J, et al. Klinické studie v kardiologii. Grada Publishing Praha, 2001: 488.
7. Willenheimer R. New option for treatment of CHF with bisoprolol. Heart Failure Symposium, Madrid November 2004.
8. Willenheimer R, Erdmann E, Folkach F, et al. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. Enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS III. *Europ J. of Heart Failure*, 2004; 6, 4: 493–500.
9. Widimský J. a kol. Srdeční selhání, Triton, Praha, 2003: 556 s.