

Czy leczenie niewydolności serca można rozpocząć od β -bloкера?

Can β -blockers become first-line therapy in chronic heart failure?

Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. Effect on survival and hospitalisation of initiation of treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril compared to the opposite sequence: results of the randomised Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-35.

Piotr Ponikowski, Waldemar Banasiak

Klinika Kardiologii, Ośrodek Chorób Serca, Szpital Wojskowy, Wrocław

Kardiol Pol 2006; 64: 114-117

Inhibitory enzymu konwertującego (ACE inhibitory) oraz β -bloker (BB) stanowią podstawę leczenia niewydolności serca (NS). Obie te grupy leków poprawiają stan kliniczny, zmniejszają liczbę hospitalizacji oraz przedłużają życie chorym z NS i dlatego powinny być stosowane we wszystkich przypadkach NS, bez względu na etiologię oraz zaawansowanie procesu chorobowego, w maksymalnych tolerowanych dawkach. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami obowiązującymi w Europie i Stanach Zjednoczonych, terapię NS należy zacząć od ACE inhibitora, a po uzyskaniu optymalnej dawki powinno się dołączyć BB. Istnieje jednak wiele przesłanek patofizjologicznych oraz szereg aspektów praktycznych nakazujących zweryfikować taką kolejność.

W historii naturalnej rozwoju NS uogólnione pobudzenie adrenergiczne wraz z dysfunkcją równowagi w układzie autonomicznym obserwujemy wcześniej niż aktywację układu renina-angiotensyna [1]. Co więcej, BB nie tylko oddziałują na układ adrenergiczny, ale także w sposób zbliżony do ACE inhibitorów hamują aktywność układu renina-angiotensyna, obniżają poziom angiotensyny II, nie stymulując jednocześnie syntezy reniny. U wielu chorych z NS pomimo stosowania dużych dawek ACE poziom angiotensyny II pozostaje podwyższony, co prowadzi do dalszego uszkodzenia układu sercowo-naczy-

niowego, progresji NS, wiąże się z nasilonymi objawami nietolerancji wysiłku oraz pogarsza rokowanie [2]. Jednocześnie zastosowanie BB w istotny sposób obniża poziom angiotensyny II [3]. Dodatkowe właściwości BB, które mogą okazać się przydatne we wczesnej fazie rozwoju NS, to poprawa rezerw energetycznych miokardium, zablokowanie stymulowanego przez noradrenalinę przerostu mięśnia sercowego, poprawa kurczliwości mięśnia sercowego i zmniejszenie nasilenia przebudowy lewej komory, właściwości przeciwniedokrwienne i antyarytmiczne.

W tym miejscu należy wspomnieć także o ważnych aspektach praktycznych związanych z kolejnością wprowadzania leków u chorego z NS. Pierwszy lek wprowadzany do terapii NS (zgodnie z zaleceniami jest to ACE inhibitor) ma większą szansę być stosowany w odpowiednio dużych dawkach. Chory ze świeżo rozpoznaną NS po włączeniu ACE inhibitora (zwykle razem z diuretykiem) najczęściej stabilizuje się, odczuwa poprawę i satysfakcję z otrzymanego leczenia. W tej sytuacji lekarz, mając w pamięci związane z BB ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych objawów ubocznych (w tym nasilenia objawów NS i pogorszenia stanu klinicznego), z reguły nie jest entuzjastycznie nastawiony ani do szybkiego włączenia BB, ani do niewielkiego nawet zwiększania dawki leków tej klasy. Tłumaczy to, dlaczego w codziennej praktyce BB są

Adres do korespondencji:

prof. Piotr Ponikowski, Klinika Kardiologii, 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław, tel.: +48 71 766 02 37, faks: +48 71 766 02 50, e-mail: piotrponikowski@4wsk.pl

stosowane wciąż u mniej niż połowy chorych z NS, w dawkach sięgających maksymalnie połowy zalecanych. W ostatnio opublikowanym badaniu rejestrowym *EuroHeart Failure Survey* prowadzonym w latach 2000–2001 w ponad 100 szpitalach w 24 krajach Europy, jedynie 49% pacjentów z rozpoznaniem NS i potwierdzoną upośledzoną funkcją skurczową lewej komory otrzymało BB, z reguły jednak w zbyt małej dawce [4].

Dotychczas problem kolejności wprowadzania leków do terapii NS był przedmiotem niewielu badań [5–7]. W badaniu CARMEN wykazano, iż w grupie chorych z łagodną NS monoterapia BB (karwedilol) jest bardziej skuteczna niż monoterapia ACE inhibitorem (enalapril) w kontekście zapobiegania niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego. Największą skuteczność wykazywało jednak połączenie obu leków [5]. Bezpieczeństwo i tolerancja monoterapii karwedilem i enalaprilem okazały się podobne [6]. Sliwa i wsp. [7] w grupie chorych ze świeżo rozpoznaną NS (dotychczas nieleczonych) w przebiegu kardiomiopatii rozstrzeniowej wykazali, iż rozpoczęcie leczenia od BB (karwedilol), który stosowano przez 6 mies., a następnie dołączenie ACE inhibitora (perindopril) przynosi większe korzyści kliniczne w porównaniu z odwrotną kolejnością wprowadzenia leków (najpierw perindopril, potem karwedilol). W grupie leczonej najpierw BB autorzy obserwowali zmniejszenie objawów nietolerancji wysiłku ocenianych jako niższa klasa NYHA, poprawę funkcji lewej komory (istotny wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory) oraz redukcję stężenia BNP we krwi [7]. Oba te badania nie zostały jednak zaplanowane w sposób pozwalający odpowiedzieć na zasadnicze z praktycznego punktu widzenia pytanie, czy wprowadzenie BB jako leku pierwszego rzutu do terapii NS wpłynie na śmiertelność i chorobowość w tej grupie chorych.

Dlatego z dużym zainteresowaniem przyjęto wyniki omawianego badania CIBIS (*Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*) III, którego celem było zweryfikowanie hipotezy, iż rozpoczęcie leczenia NS od bisoprololu (β_1 -selektywnego BB), do którego jako drugi dołączony jest ACE inhibitor (enalapril), jest równie skuteczne i bezpieczne jak uznawane dotychczas za standard rozpoczęcie leczenia od ACE inhibitora (enalapril), do którego następnie jest dołączony BB (bisoprolol).

Schemat badania zakładał monoterapię bisoprololem lub enalaprilem przez 6 mies., a następnie terapię skojarzoną obydwojema lekami przez 6–24 mies. Leczenie rozpoczynano od małej dawki (bisoprolol 1,25 mg 1 raz dziennie; enalapril 2,5 mg 2 razy dziennie), które stopniowo i powoli zwiększano (bisoprolol przez 10 tygodni; enalapril przez 4 tygodnie) aż do dawki maksymalnej (bisoprolol 10 mg 1 raz dziennie; enalapril 10 mg 2 razy dziennie). Do badania kwalifikowano stabilnych klinicznie chorych z NS w klasie NYHA II–III (bez objawów retencji płynów oraz konieczności zmiany dawki diuretyku w okresie 7 dni

przed włączeniem do badania), w wieku ≥ 65 lat, z frakcją wyrzutową lewej komory $\leq 35\%$. Kryteria wyłączenia stanowiły m.in. leczenie ACE inhibitorem, BB lub blokerem receptora angiotensyny przez ponad 7 dni w ciągu 3 mies. przed badaniem (stosowanie spironolaktonu było dozwolone), utrzymująca się bradykardia ($< 60/\text{min}$) lub hipotonia (ciśnienie skurczowe < 100 mmHg), istotnie zaburzona czynność nerek (kreatynina w surowicy ≥ 220 $\mu\text{mol/L}$). Pierwszorzędnym punktem końcowym badania (połączonym) był zgon lub hospitalizacja z dowolnej przyczyny do chwili zakończenia badania (analiza – czas do wystąpienia zdarzenia). Analizowano także wiele punktów drugorzędowych, w tym bezpieczeństwo fazy monoterapii, m.in. w aspekcie pogorszenia stanu klinicznego z hospitalizacją, konieczności przerwania leczenia lub wprowadzenia drugiego leku ze względu na złą tolerancję NS [8].

Badanie prowadzono w 128 ośrodkach w 20 krajach, w tym także w Polsce (w naszym kraju w badaniu wzięło udział 12 ośrodków). Łącznie do badania włączono 1010 chorych (w Polsce 93 chorych, co dało nam 2. miejsce w liczbie zrandomizowanych pacjentów) z NS o etiologii w większości niedokrwiennej (62%), w średnim wieku 72 lat, spośród których 68% stanowili mężczyźni ze znacznie upośledzoną funkcją skurczową lewej komory (średnia wartość LVEF 29%). Wszyscy chorzy mieli objawy NS w klasie NYHA II (49%) lub III (51%), w 20% NS towarzyszyła cukrzyca, a w 18% niewydolność nerek. W leczeniu przed rozpoczęciem badania znaczna większość (84%) otrzymywała diuretyk (71% diuretyk pętłowy), 68% leki przeciwplatekcyjne, 32% chorych naparstnicę, a 13% spironolakton. Okres obserwacji wyniósł średnio 1,2 roku, przy czym zgodnie z protokołem wszyscy, którzy przeżyli, byli leczeni co najmniej przez 12 mies. [9].

Przed skomentowaniem wyników badania CIBIS III czytelnikowi zapewne należy się kilka słów wyjaśnienia dotyczącego zastosowanej w tym badaniu analizy statystycznej. W dużych badaniach klinicznych wykorzystuje się z reguły dwa rodzaje analiz: tzw. *intention-to-treat* (czyli zgodną z zaplanowanym leczeniem) obejmującą wszystkich chorych włączonych do badania i zrandomizowanych do określonego sposobu leczenia oraz tzw. *per-protocol*, do której włącza się wszystkich chorych, ale leczonych zgodnie z protokołem badania (odrzucając np. tych, którzy choć zostali zrandomizowani do określonego sposobu leczenia, nigdy go nie stosowali lub stosowali niewłaściwie, np. przyjmując lek zbyt rzadko, złamali protokół badania, stosując niedozwolone inne formy terapii). Badanie CIBIS III zaplanowano jako tzw. *non-inferiority trial*, bowiem hipoteza zerowa, którą należało odrzucić w pierwszym etapie, brzmiała: leczenie rozpoczęte od bisoprololu jest mniej skuteczne od leczenia rozpoczynanego od enalaprilu w aspekcie wystąpienia pierwotnego punktu końcowego [8]. W takich przypadkach preferuje się analizę zgodną z protokołem

badania. Natomiast w badaniach typu *superiority trial*, w których weryfikuje się hipotezę o wyższości jednego sposobu leczenia nad innymi, preferowana jest analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem.

Na zakończenie badania liczba chorych, którzy zmarli lub byli hospitalizowani (pierwotny punkt końcowy), nie różniła się istotnie pomiędzy grupami i wynosiła w analizie *per-protocol*: 163 (32,4%) vs 165 (33,1%) i w analizie *intention-to-treat* 178 (35,2%) i 186 (36,8%) odpowiednio u chorych leczonych najpierw bisoprololem lub najpierw enalaprilem. Choć liczby te i w związku z tym częstości punktu końcowego wydają się identyczne w obu grupach, to jednak wg założonej analizy *per-protocol* zakres 95% przedziału ufności wyniósł -6,6% do +5,1% i przekroczył (nieznacznie, bo o 0,1%) zakładaną granicę maksymalnego wzrostu ryzyka o 5% dla nie mniejszej skuteczności leczenia rozpoczynanego od bisoprololu [9]. W analizie *intention-to-treat* zakres 95% przedziału ufności wyniósł -7,6% do +4,4%, czyli poniżej zakładanych 5%. Osobiście uważam, że te niewątpliwie ważne rozważania statystyczne nie powinny przestąpić praktycznego wydzwiku wyników badania CIBIS III. Zarówno kształt nakładających się praktycznie przez cały okres badania krzywych Kaplana-Meiera, jak i praktycznie identyczna częstość punktów końcowych w obu grupach pozwalają w pełni zasadnie i uczciwie stwierdzić, iż oba sposoby leczenia okazały się podobnie skuteczne w zapobieganiu wystąpieniu zgonu i hospitalizacji u chorych w wieku podeszłym z łagodną i umiarkowaną NS.

Spośród licznych informacji zawartych w publikacji wyników badania [9] na szczególną uwagę zasługują następujące:

1. W grupie leczonej najpierw bisoprololem zanotowano 65 zgonów, a grupie leczonej najpierw enalaprilem 73 zgony, co daje 12% redukcję ryzyka zgonu podczas całego badania ($p=0,44$). Gdy jednak analizowano okres pierwszych 12 mies. leczenia (minimalny okres, w którym w badaniu uczestniczyli wszyscy zrandomizowani chorzy, którzy przeżyli), redukcja była znacznie większa i wynosiła 31%, osiągając graniczną istotność statystyczną ($p=0,065$).
2. Liczba hospitalizacji wynosiła odpowiednio: 151 (grupa bisoprolol pierwszy) vs 157 (grupa enalapril pierwszy), redukcja ryzyka o 5% ($p=0,66$).
3. Pogorszenie NS, które wymagało hospitalizacji lub zdarzyło się w szpitalu, obserwowano w 63 przypadkach w grupie leczonej najpierw bisoprololem w porównaniu z 51 przypadkami w grupie leczonej najpierw enalaprilem. Daje to z kolei 25% wzrost ryzyka pogorszenia NS ($p=0,23$) w grupie leczonej najpierw BB, zwłaszcza w okresie kilku pierwszych miesięcy [9]. Niewątpliwie konieczna jest więc bardzo dokładna kontrola kliniczna chorych, u których leczenie NS rozpoczyna się od BB.
4. Podczas 6-mies. monoterapii zanotowano praktycznie identyczną łączną liczbę hospitalizacji i zgonów w obu grupach: 109 (bisoprolol pierwszy) vs 108 (enalapril pierwszy; $p=0,90$).
5. Działania uboczne będące przyczyną wyłączenia z badania wystąpiły u podobnej liczby osób w obu grupach: 48 (bisoprolol pierwszy) vs 51 (enalapril pierwszy).
6. Potwierdziło się założenie, że lek, od którego zaczyna się terapię, ma większą szansę osiągnąć maksymalną zalecaną dawkę. I tak w grupie bisoprolol pierwszy 86% chorych otrzymywało na zakończenie co najmniej połowę optymalnej maksymalnej dawki bisoprololu (10 mg) w porównaniu z jedynie 71% w grupie enalapril pierwszy ($p<0,05$).

Niewątpliwie najbliższe miesiące przyniosą kolejne analizy wyników badania CIBIS III. Jedną z najbardziej ciekawie zapowiadających się dotyczyć będzie częstości występowania nagłych zgonów w obu grupach. Już dzisiaj można jednak stwierdzić, iż wyniki badania CIBIS III pokazują, że w grupie stabilnych chorych z łagodną i umiarkowaną NS lekiem, od którego bezpiecznie można zaczynać leczenie NS, może być bisoprolol, do którego po uzyskaniu optymalnej dawki należy dołączyć ACE inhibitor.

Piśmiennictwo

1. Anker SD. Catecholamine levels and treatment in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl. F): F56-61.
2. Roig E, Perez-Villa F, Morales M, et al. Clinical implications of increased plasma angiotensin II despite ACE inhibitor therapy in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 53-7.
3. Campbell DJ, Aggarwal A, Esler M, et al. Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure. *Lancet* 2001; 358: 1609-10.
4. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart Failure Survey programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464-74.
5. Komanda M, Lutiger B, Madeira H, et al. Tolerability of carvedilol and ACE-inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol and ACE-inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation). *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 467-75.
6. Remme WJ, Riegger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18: 57-66.
7. Sliwa K, Norton GR, Kone N, et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1825-30.
8. Willenheimer R, Erdmann E, Follath F, et al. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS III. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 493-500.

Komentarz redakcyjny

prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasierski

Oddział Kardiologii, Centralny Szpital Kolejowy, Warszawa



Badanie CIBIS III jest jednym z ważniejszych badań dotyczących farmakoterapii NS, a publikowany komentarz jest szczególnie cenny z uwagi na fakt, że prof. Piotr Poniowski był jednym z autorów badania. Badanie to podejmuje problem nieuchronnej polipragmazji w leczeniu NS. Mając w arsenale dwie skuteczne grupy leków – inhibitory konwertazy i β -bloker – stajemy dziś często przed logistycznymi trudnościami wynikającymi z ich łącznego stosowania oraz kolejności stosowania leków. Badanie CIBIS III wykazało, że w grupie względnie stabilnych pod względem klinicznym chorych z NS w klasie NYHA II i III kolejność ta nie ma znaczącego wpływu na rokowanie i tolerancję leczenia.

Osoby, które leczymy z powodu NS, w praktyce są jednak istotnie starsze niż osoby obserwowane w badaniu CIBIS III. U części z nich nie możemy włączyć leczenia inhibitorem konwertazy z uwagi na hipotonię, niewydolność nerek i hiperkaliemię [1]. Często nie wiemy też, jak postępować, gdy po włączeniu inhibitora ciśnienie obniża się na tyle, że włączenie β -adrenolityku i stosowanie go w zalecanej dawce staje się trudne. Czy zdecydować się na windowanie dawki inhibitora konwertazy, czy raczej na włączenie β -blokeru i potraktowanie go jako głównego oręcza w walce z NS? Idea taka jest również interesująca z uwagi na coraz częściej napływające doniesienia o korzystnym wpływie β -blokerów na przebudowę lewej komory, prawdopodobnie większym niż obserwujemy przy stosowaniu inhibitorów konwertazy [2, 3].

Warto również pamiętać, że u części chorych po włączeniu inhibitora konwertazy dochodzi do przemijającego nasilenia upośledzenia czynności nerek, co wiąże się z mniejszą skutecznością terapeutyczną tej klasy leków. Duży rejestr chorych z NS pokazał, że u osób z 3. i 4. stadium niewydolności nerek stosowanie inhibitorów konwertazy nie miało korzystnego wpływu na rokowanie, natomiast taki korzystny wpływ obserwowano w tej grupie chorych, którzy leczeni byli β -blokerem [4]. Istnieje już szereg przesłanek wskazujących na to, że dla upośledzonych nerek β -bloker mogą być bezpieczniejsze niż inhibitory konwertazy, jednak nie znalazło to odzwierciedlenia w analizie podgrup chorych uczestniczących w badaniu CIBIS II. Grupa ta obejmowała jednak z założenia osoby z niewielką jedynie dysfunkcją nerek.

Celem badania była ocena dwóch różnych sposobów inicjacji leczenia, ale pozwala ono również na wnioskowanie co do znaczenia osiągnięcia maksymalnych zalecanych dawek leków. W grupie, w której leczenie rozpoczynano od bisoprololu, jego zalecaną dawkę (10 mg) osiągnięto u 65% chorych, a zalecaną dawkę enalaprilu (10 mg 2 razy dziennie) u 67%. Z kolei w grupie, w której leczenie rozpoczynano od enalaprilu, rekomendowaną dawkę bisoprololu osiągnięto u 54%, a enalaprilu u 76%. Osiągnięcie zalecanych dawek u ok. jednej trzeciej chorych nie jest możliwe, lecz równoważność obydwu sposobów leczenia wskazuje na to, że prawdopodobnie nie ma znaczenia, w której klasie leków uda nam się osiągnięcie zalecanej dawki. Dlatego badanie CIBIS III daje podstawę do równoprawnego traktowania β -blokerów i inhibitorów konwertazy w farmakologicznym leczeniu NS i usprawiedliwia większą niż do tej pory indywidualizację leczenia. Warto jednak zauważyć, że na horyzoncie pojawia się już problem logistyki potrójnego leczenia – inhibitorem konwertazy, β -blokerem i antagonistą receptora angiotensyny, do którego upoważniły nas wyniki badania CHARM [5]. Leczenie takie jest jednak wciąż bardzo rzadko stosowane, prawdopodobnie dlatego, że w życiu codziennym problemy związane na przykład z hipotonią są znacznie częstsze niż w badaniach klinicznych.

Piśmiennictwo

1. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2029-35.
2. Palazzuoli A, Bruni F, Puccetti L, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling and systolic function in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 765-70.
3. Groenning BA, Nilsson JC, Sondergaard L, et al. Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2072-80.
4. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1587-92.
5. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.