

Béta-blokkoló kezelés szívelégtelenségben – gyakorlati szempontok, saját tapasztalatok

Frigy Attila, Kocsis Ildikó, Carașca Emilian

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, 4. sz. Belgyógyászati Klinika

Tratamentul betablocant în insuficiența cardiacă – considerații practice, experiența noastră

Utilizarea betablocantelor în tratamentul insuficienței cardiace se bazează pe evidențe clinice solide. În același timp, în practica de zi cu zi, apar o serie de probleme legate de acest tratament – alegerea medicamentului cel mai potrivit, dozajul, relația cu alte tratamente, cu bolile asociate, etc. Lucrarea – pe baza unor evidențe clinice – prezintă recomandări practice privind aspectele principale ale tratamentului betablocant, cu accent special pe alegerea drogului optim. În același timp, este prezentată experiența (obiceiurile) clinicii noastre în acest domeniu utilizând datele obținute retrospectiv la 115 pacienți (99 bărbați, vârstă medie 66 ani, stadii NYHA II-IV) internați cu insuficiență cardiacă sistolică.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, tratament betablocant

Beta blocker treatment in heart failure – practical aspects, our experience

Usage of beta blockers (BB) in the treatment of heart failure is based on solid clinical evidences. However, in the daily practice several issues related to this treatment appear – selection of the right drug, dosage, relationship with other treatments, with comorbid conditions, etc. Our study – on the basis of clinical evidences – presents practice guidelines concerning the main aspects of BB treatment, with special accent on the selection of the optimal drug. In the same time, the experience/customs of our clinic in this area is presented using retrospective data obtained in 115 patients (99 men, mean age 66 years, stage NYHA II-IV) admitted with systolic heart failure.

Keywords: heart failure, beta blocker treatment

Orvostudományi Értesítő, 2008, 81 (4): 248-250

www.orvtudert.ro

A béta-blokkoló (BB) kezelés hosszú ideig ellenjavallt volt szívelégtelenségben, elsősorban a jól ismert negatív inotrop hatás miatt [14, 19]. Ugyanakkor, a 70-es évek közepétől, a szívelégtelenség (SzE) neurohumorális hátterének tisztázásával párhuzamosan, egyre inkább logikusnak tűnt a BB-k hosszú távú alkalmazásának terápiás haszna [8]. Számos kisebb-nagyobb, különböző tervezésű tanulmányt követően három nagy (randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollált) vizsgálat véglegesen tisztázta, hogy a metoprolol-szukcinát (MERIT-HF), a bisoprolol (CIBIS II) valamint a carvedilol (COPERNICUS) az SzE hatékony gyógyszerei. Mindhárom szer kb. 35%-al csökkentette az ösztimuláció típusú (csökkent bal-kamrai ejekciós frakcióval járó) szívelégtelenségben, párhuzamosan a kórházi felvételek számának, valamint a hirtelen halál előfordulásának szignifikáns csökkentésével [5, 13, 15].

Amellett, hogy javallata mára már egyértelmű [7], a BB kezelés számos problémát vet fel a mindennapi gyakorlatban: a gyógyszer megválasztása, adagolási taktikája, együtt hatása más cardiovascularis gyógyszerekkel, hatása különböző társbetegségekre stb. Többek között ezen gyakorlati kérdések, gondok következtében a BB használat a „való világban” még mindig elmarad az elvárttól.

Betegek és módszer

Irodalmi adatokra, vizsgálatok eredményeire támaszkodva igyekeztünk irányelveket szolgáltatni a BB megválasztásához különféle klinikai szituációkban. Ugyanakkor, a klinikánkra 2006-2007-ben beutalt 115 (99 férfi, 16 nő, átlagéletkor 66 év, NYHA II-IV stádium), szisztolés SzE-ben szenvedő beteg terápiás adatainak retrospektív feldolgozásával képet próbáltunk adni a BB kezelés mindennapjairól.

Melyik legyen az elsődleges: a béta-blokkoló vagy az ACE-gátló?

Gyakori és fontos kérdése a BB kezelésnek az ACE-gátló terápiához való viszonya elsősorban olyan betegeknek, akiknél az alacsonyabb vérnyomás gondot okozhat társítás esetén. A felmerülő kérdések: (1) a BB megelőzheti-e az ACE-gátlót, (2) preferáljuk-e inkább a korán megkezdett kombinációs terápiát (kisebb dózisokban) mint az ACE-gátló feltitrálását céldózisig.

Az első kérdésre a választ a CIBIS III [21] vizsgálat adatai szolgáltatták. Ebben a szívelégtelen betegeket két stratégia szerint kezelték – egyeseknél a BB (bisoprolol), míg másoknál az ACE-gátló (enalapril) volt az első választandó gyógyszer, majd mindenik páciens kombinációs terápiában részesült. Nem találtak szignifikáns különbséget a betegek túlélésében a monoterápiás periódusok végén, a bisoprolol hatékony alternatívája az ACE-gátlónak, sőt egy alcsoport analízis során a bisoprolol jobbnak bizonyult az enalaprilnál 28% alatti ejekciós frakció esetén.

Már kezdettől teljes volt az egyetértés abban, hogy a kombinációs terápia hatékonyabb mint bármilyen monoterápia, ugyanakkor kérdés volt sokáig, hogy a BB bevezetése már korán megtörténjen-e, vagy szükséges előbb az ACE-gátló feltitrálása a céldózisig. A CARMEN vizsgálat [17] adatai illetve az ATLAS és MERIT-HF vizsgálatok kombinált analízise [11] egyértelműsítette: minél korábban kell társítani a BB-t az ACE-gátlóhoz, az ACE-gátló céldózis elérése jóval kisebb előnyt jelent az elhalálozás valamint a kórházi felvételek csökkenése szempontjából, mint a kombinációs terápia.

Saját betegeinket tekintve elmondható, hogy csupán 49%-uk (68 beteg) részesült BB kezelésben, ezek közül 16 kapott BB monoterápiát, 4-en érték el a maximális ajánlott BB adagot és 18-an az előírt maximális ACE-gátló dózist. A leggyakrabban adott gyógyszer a carvedilol volt (48 beteg), amit a metoprolol-tartarát (12!) illetve a bisoprolol (5) és a metoprolol-szukcinát (3) követett.



A BB megválasztása I: általános preferencia szerint és a kardiális patológia függvényében

A három elfogadott BB – carvedilol, bisoprolol, metoprolol-szukcinát – közül nyilván a leghatékonyabb választása kellene legyen az általános preferencia, amit megnehezít, hogy nem léteznek olyan vizsgálatok, melyek közvetlenül hasonlították őket össze. A carvedilolt metoprolol-tartarattal összehasonlító COMET tanulmány [16] ilyen szempontból nem releváns. Az általános preferencia szempontjai tehát a különböző vizsgálatok adatainak részben spekulatív összehasonlításán alapulnak. Ezek az adatok azonban egyöntetűen a carvedilolnak kedveznek – a legkisebb NNT (15, „number needed to treat” – a kezelendő betegek száma, hogy egy halálesetet megelőzzünk egy évnyi kezeléssel), a legjobb tolerálhatóság és legnagyobb arányú céldózis elérés (80%) illetve kedvező adatok megléte NYHA IV stádium esetére is [3, 8, 15].

Az SZE etiológiája – iszkémiás vagy non-iszkémiás – egy fontos megválasztási kritérium. A bevezetőben említett három nagy vizsgálat alapján a carvedilol egyértelműen hatékonyabbnak bizonyult noniszkémiás eredet esetén, míg a bisoprolol és a metoprolol-szukcinát iszkémiás eredet esetén volt eredményesebb. Infarktus esetén az anamnézisben a CAPRICORN, egy carvedilollal végzett pozitív vizsgálat áll a rendelkezésünkre referenciaként. Ebben a BB 23%-al csökkentette az ösztörtalitást. A MERIT-HF vizsgálat post-hoc analízise ugyanakkor a metoprolol-szukcinát ennél nagyobb hatékonyságát igazolta posztinfarktusos betegek esetén (40%-os mortalitáscsökkenés) [4, 5, 13, 15].

Szívelégtelenségben a halálesetek nagy hányada malignus kamrai ritmuszavarok miatt következik be. A három szer hatékonysága a hirtelen szívhalál megelőzésében sem teljesen egyforma. Addig amíg a metoprolol-szukcinát és a bisoprolol a hirtelen szívhalál rizikóját mintegy 40%-al csökkentették, addig a carvedilol hatékonysága 25 és 35% között mozgott [5, 13, 15, 20].

A klinikánkon a BB-használatot a kardiális patológia függvényében nagyban befolyásolta az általános carvedilol-preferencia, illetve a metoprolol-tartarát – helytelen – használata. Meglepő volt ugyanakkor, hogy iszkémiás eredetű szívelégtelenségben csak 3 beteg kapott metoprolol-szukcinátot vagy bisoprololt, míg kamrai ritmuszavar társulása esetén csupán egy.

A BB megválasztása II: a non-kardiális társpatológia függvényében

A nem-kardiális társpatológia befolyásolásában elsősorban a három szer szelektivitása illetve additív tulajdonságai játszanak szerepet.

A számos cardiovascularis gyógyszer között a BB-k „hírhedtek” kedvezőtlen metabolikus hatásai miatt, hiszen csökkentik az inzulin-érzékenységet, emelik a vércukrot, diszlipidémiát idéznek elő [12, 14]. A bisoprolol és a

metoprolol-szukcinát ilyen szempontból nem kivételek, bár a bisoprolol nagyobb béta1-szelektivitása [14] miatt – elvileg – kedvezőbb lehet. A carvedilol, mely alfa-blokáns is, metabolikus szempontból kivételnek számít, amit számos vizsgálat (pl. a GEMINI, melyben metoprolol-tartarattal hasonlították össze, diabeteszes, hipertóniás betegekben) is igazolt – javítja az inzulinérzékenységet, hosszú távon csökkenti a vércukrot és a különböző lipidfrakciókat [2, 9, 10].

Nem ritka a beszűkült vesefunkció (veseelégtelenség) társulása szívelégtelenségben. Ilyen esetben a carvedilol alkalmazására vannak bizonyítékaink. A szer javítja a veseperfúziót szívelégtelenségben, illetve dializált dilatatív cardiomyopathiás betegeknél javította a túlélést [1, 6].

A bisoprolol, a legnagyobb béta1-szelektivitású a három szer közül, obstruktív tüdőbetegség illetve súlyos perifériás érbetegség társulása esetén ajánlható elsőként [14, 19].

Saját anyagunkban az általános carvedilol-preferencia helyesnek bizonyult metabolikus társpatológia (17 beteg a 25-ből), illetve veseérintettség (6 beteg a 8-ból) esetén. Ugyanakkor perifériás érbetegségben (2), illetve krónikus obstruktív tüdőbetegség (6) esetén egy beteg sem kapott bisoprololt.

Megbeszélés. Következtetések

A feldolgozott adatok alapján világosan körvonalazódnak olyan irányvonalak, melyek segítenek a mindennapi tájékozódásban (szisztolés) szívelégtelen betegek BB kezelése terén.

Egyértelműen törekedni kell a BB kezelés mielőbbi megkezdésére. A maximális ACE-gátló dózis előzetes elérése nem jelent előnyt, ugyanakkor a mindennapi praxisban gyakran nehezen valósítható meg. Bizonyos esetekben a BB kezelés (bisoprolol) bevezetése megelőzheti illetve helyettesítheti az ACE-gátló kezelést, pl. aktív iszkémia, aritmia, hipotenzió esetén.

Ami a BB megválasztást illeti, elsősorban azt kell szemelőtt tartani, hogy alapján véve hasonló hatékonyságú a három szer az ösztörtalitás, a kardiális mortalitás, a hirtelen halál, valamint a hospitalizációk csökkentése szempontjából. Az alapszabály tehát, hogy „bármilyen BB jobb mint a BB hiánya”. Nem léteznek közvetlen összehasonlító vizsgálatok, nehéz az „evidence-based” összevetés, egy adott BB ajánlásának kritériumai gyakran spekulatívok, közvetettek (a különböző vizsgálatokban más-más volt a betegpopuláció, beválasztási kritériumok stb.).

Tény, hogy a carvedilol a legjobban tanulmányozott a három szer közül, vele kapcsolatban rendelkezünk a legtöbb referencia-adattal. Ezek alapján elektíven javasolható carvedilol non-iszkémiás eredet esetén, NYHA IV stádiumban valamint diabetesz, metabolikus szindróma, jelentős diszlipidémia illetve veseelégtelenség társulása esetén.

Metoprolol-szukcinátot illetve bisoprolol a válsztandó szer iszkémiás eredet, posztinfarktusos állapot (elsősorban a metoprolol), illetve kamrai ritmuszavarok, obstruktív tüdőbetegség és jelentős verőérbetegség (elsősorban a bisoprolol) fennállása esetén.

Saját adataink alapján elmondható, hogy a mindennapi

gyakorlatban a BB kezelés, bár határozott az előrehaladás, még mindig elmarad a várttól, úgy mennyiségi (a kezelt betegek aránya, az alkalmazott dózisok) mint minőségi szempontból. Dolgozatunkkal ez utóbbi javulásához, a BB-k racionálisabb, árnyaltabb alkalmazásához, megválasztásához, kívántunk néhány támpontot adni.

Irodalom

1. Abraham W.T., Tsvetkova T., Lowes B.D. et al. – *Carvedilol improves renal hemodynamics in patients with chronic heart failure*, *Circulation*, 1998, 98: I378-I379.
2. Bakris G.L., Fonseca V., Katholi R.E. et al. for the GEMINI investigators – *Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension*, *JAMA*, 2004, 292:2227-2236.
3. Böhm M. – *Therapiehandbuch Carvedilol*, Thieme Verlag, Berlin, 2001, 114-117.
4. CAPRICORN investigators – *Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial*, *Lancet*, 2001, 357: 1385–1390.
5. CIBIS-II Investigators and Committees – *The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial*, *Lancet*, 1999, 353:9–13.
6. Cice G., Ferrara L., D'Andrea A. et al. – *Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial*, *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1438-1444.
7. Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al. – *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*, *Eur Heart J*, 2008, 29:2388-2442.
8. Gheorghide M., Colucci W.S., Swedberg K. – *Beta-Blockers in Chronic Heart Failure*, *Circulation*, 2003, 107:1570-1575.
9. Giugliano D., Acampora R., Marfella R. et al. – *Metabolic and cardiovascular effects of carvedilol and atenolol in non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertension*, *Ann Intern Med*, 1997, 126: 955-959.
10. Jacob S., Rett K., Wicklmayr M. et al. – *Differential effect of chronic treatment with two beta-blocking agents on insulin sensitivity: the carvedilol-metoprolol study*, *J Hypertens*, 1996, 14:489-494.
11. Klein L., O'Connor C.M., Gattis W.A. – *Pharmacologic therapy for patients with chronic heart failure and reduced systolic function: review of trials and practical considerations*, *Am J Cardiol*, 2003, 91, 9 (Supplement 1): 18-40.
12. Lithell H.O. – *Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism*, *Diabetes Care*, 1991, 14: 203-209.
13. MERIT-HF Study Group. – *Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)*, *Lancet*, 1999, 353: 2001–2007.
14. Opie L.H., Gersh B.J., Camm A.J. et al. – *Gyógyszeres kezelés a kardiológiában*, B+V Kiadó, Budapest, 2003, 19-61, 269-315.
15. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. – *Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure*, *N Engl J Med*, 2001, 344:1651–1658.
16. Poole-Wilson P.A., Swedberg K., Cleland J.G.F. et al. for the COMET Investigators. – *Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial*, *Lancet*, 2003, 362: 7–13.
17. Remme W.J., 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 remodeling mild heart failure evaluation trial (CARMEN)*, *Cardiovasc Drugs Ther*, 2004, 18:57-66.
18. Seguchi H., Nakamura H., Aosaki N. et al. – *Effects of carvedilol on serum lipids in hypertensive and normotensive subjects*, *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, 38: S139-142.
19. Stroiescu V. – *Bazele farmacologice ale practicii medicale*, ed. IV, Editura Medicală, Bucureşti, 1995, 350-357.
20. Wikstrand J., Wedel H., Ghali J. et al. – *How should subgroup analyses affect clinical practice? Insights from the Metoprolol Succinate Controlled-Release/Extended-Release Randomized Intervention Trial in Heart Failure (MERIT-HF)*, *Card Electrophysiol Rev*, 2003, 7:264-275.
21. Willenheimer R., Van Veldhuisen D.J., Silke B. et al. – *Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence*. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III, *Circulation*, 2005, 112:2426–2435.