

Novšie pohľady na liečbu chronického srdcového zlyhávania – čo priniesla najnovšia štúdia CIBIS III

Súčasná odporúčania pre začatie liečby u pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním (CHSZ) odporúčajú iniciovať liečbu ACE inhibítorom s následným pridaním betablokátoru. Bisoprolol získal svoje pevné miesto pri štandardnej terapii CHSZ na základe prelomovej štúdie CIBIS II (1). V tejto štúdii v skupine pacientov liečených bisoprololom došlo k signifikantnej redukcii v:

- mortalite zo všetkých príčin o 34 % ($p < 0,0001$)
- náhlej smrti o 44 % ($p < 0,0011$)
- hospitalizácii zo všetkých príčin o 20 % ($p < 0,0006$)
- hospitalizácii z dôvodu zhoršenia SZ o 36 % ($p < 0,0001$)

Avšak žiadna veľká prospektívna štúdia doteraz neporovnávala stratégiu začatia liečby s betablokátorom ako prvým liekom so začatím liečby s ACE inhibítorom ako prvým liekom. Štúdia CIBIS III (2) (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) bola prvou veľkou prospektívnou štúdiou, ktorá:

- porovnávala začatie liečby β_1 -selektívnym blokátorom bisoprololom so začatím liečby enalaprilom
- použila ukazovateľ efektivity, ktorý zahŕňa prežívanie na konci úvodnej monoterapie na porovnanie bisoprololu a enalaprilu (po šiestich mesiacoch), po ktorej nasledovala kombinácia oboch liekov

Výsledky štúdie CIBIS III boli po prvýkrát prezentované na Kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti v septembri 2005 v Štokholme. Ako uviedol Prof. P. Lechat z Univerzitetnej nemocnice Pitié-Salpêtrière v Paríži, chronické srdcové zlyhávania sa spája s vysokou morbiditou a mortalitou, ako aj významnými nákladmi na zdravotnú starostlivosť. Štandardná terapia ACE inhibítormi účinne odďaľuje progresiu CHSZ a redukuje mortalitu o 25 % (3). Pridanie betablokátoru ďalej redukuje morbiditu a znižuje mortalitu o približne ďalších 35 % (1). Súčasná odporúčania na liečbu CHSZ (4) odporúčajú, aby sa liečba začala ACE inhibítorom a betablokátor sa pridal neskôr. Táto sekvencia je založená na chronologickej postupnosti skúmania jednotlivých tried liečiv. Vzhľadom na EBM sa všeobecne považovalo za neetické nepodávať ACE inhibítory pri CHSZ, a každá nová liečba CHSZ, vrátane betablokátorov, sa hodnotila spolu s ACE inhibítormi. V súčasnosti je kombinácia oboch tried liekov odporúčanou štandardnou liečbou CHSZ.

Poradie začatia podávania týchto liekov však môže byť dôležité. Väčšina pacientov s CHSZ nedostáva obojvo lieky v primeraných dávkach a v mnohých prípadoch pacienti užívajú dlhšie obdobie iba jeden liek, kým dostanú ten druhý. Prvý liek, s ktorým sa začala liečba CHSZ, t. j. ACE inhibítor, je s väčšou pravdepodobnosťou up-titrovaný na svoju cieľovú dávku, kým druhý liek, t. j. betablokátor, sa často podáva v suboptimálnych dávkach, ak sa vôbec podáva. Navyše je známe, že sympatický nervový systém (SNS) je aktivovaný skôr ako renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS), pričom betablokátor okrem inhibície SNS efektívne inhibujú aj RAAS (5).

V súčasnosti existujú len limitované dôkazy, že ACE inhibítory zabraňujú náhlej smrti u pacientov s CHSZ. Betablokátor sú však v tomto ohľade dobre dokumentované. Klinické štúdie CIBIS II (1) a MERIT-HF (7) preukázali redukcii rizika náhlej smrti pri terapii betablokátorom o viac ako 40 % (tabuľka 1).

Doposiaľ iba dve malé štúdie zisťovali význam poradia iniciácie liekov u pacientov s CHSZ. Štúdia CARMEN (8) a novšia štúdia Sliwu a spol. (9), ktoré naznačili trend v prospech betablokátoru. V súčasnosti neexistujú dostatočné údaje o optimálnom poradí začatia liečby CHSZ. To bol dôvod iniciácie štúdie CIBIS III.

Tabuľka 1 Náhla smrť je najčastejšou príčinou smrti vo včasnom štádiu CHSZ (modifikované podľa 6)

Funkčná trieda NYHA	Ročná mortalita (%)	Náhla smrť (%)
II	5 – 15	50 – 80
III	20 – 50	30 – 50
IV	30 – 70	5 – 30

CHSZ – chronické srdcové zlyhávania

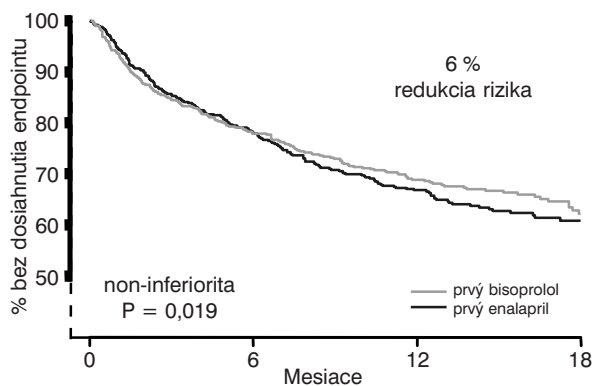
Čo priniesla štúdia CIBIS III?

CIBIS III bola iniciovaná ako multicentrická, prospektívna, randomizovaná, otvorená štúdia s dvoma paralelnými skupinami so zaslepeným vyhodnotením ukazovateľov (PROBE). Prebiehala v 128 centrách v 20 krajinách – na Slovensku deväť centier (spolu 56 pacientov) v čase od októbra 2002 do mája 2005. Celkovo do štúdie zaradili 1 010 pacientov s ľahkým až stredne závažným srdcovým zlyháváním s ejekčnou frakciou ľavej komory ≤ 35 %. Pred zaradením do štúdie pacienti neužívali ACE inhibítor, betablokátor alebo blokátor receptora pre angiotenzín. Po zaradení do sledovania pacientov nastavili na „open-label“ monoterapiu, a to alebo bisoprololom (cieľová dávka 10 mg raz denne, $n = 505$) alebo enalaprilom (cieľová dávka 10 mg dvakrát denne, $n = 505$) v trvaní šesť mesiacov, po ktorej nasledovala ich kombinácia počas trvania 6 – 24 mesiacov. Tieto dve stratégie boli zaslepené porovnávané vzhľadom na kombinovaný primárny ukazovateľ, a to mortality zo všetkých príčin alebo hospitalizácie, ako aj vzhľadom na každý z týchto komponentov ukazovateľa samostatne.

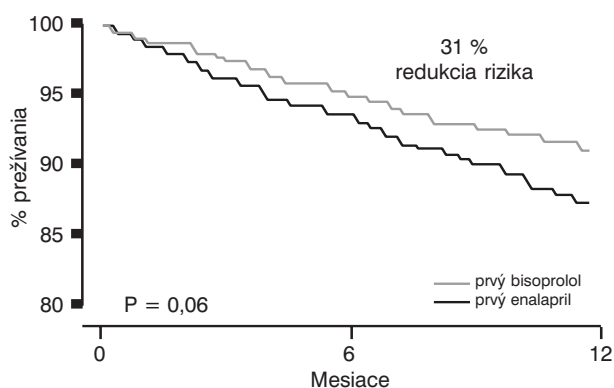
Po úvodnom skríningu lekárom pacientov stratifikovali podľa triedy NYHA (II alebo III) a randomizovali na užívanie bisoprololu v iniciálnej dávke 1,25 mg raz denne alebo enalaprilu v dávke 2,5 mg dvakrát denne. Lieky v štúdii boli progresívne up-titrované v dvojtyždňových intervaloch. Titrácia bola povinná, mohla však byť pomalšia podľa individuálnej tolerancie. Cieľová udržiavacia dávka bisoprololu bola 10 mg raz denne a enalaprilu 10 mg dvakrát denne. Po titračnej fáze nasledovalo maximálne udržiavacie obdobie 16 týždňov v skupine s liečbou bisoprololom ako prvým liekom a 22 týždňov v skupine s liečbou enalaprilom ako prvým liekom. Po skončení fázy s monoterapiou bezprostredne nasledovalo obdobie s kombinovanou liečbou. Fáza s kombinovanou liečbou trvala od šiestich mesiacov (u posledného zaradeného pacienta) do 24 mesiacov (u prvého zaradeného pacienta). Pretože pacientov postupne zaradovali v priebehu 18 mesiacov, celkové trvanie štúdie bolo od 1 do 2,5 roka.

Výsledky štúdie CIBIS III ukázali, že bisoprolol podávaný ako prvý liek bol porovnateľný (non-inferior) s enalaprilom podávaným ako prvým liekom v intention-to-treat (ITT) populácii ($p = 0,019$) (obrázok 1). Teda stratégia „bisoprolol first“ bola porovnateľne efektívna a bola aj rovnako dobre tolerovaná ako úvodná terapia ACE inhibítorom. Začatie liečby bisoprololom ukázalo trendy k redukcii úmrtia zo všetkých príčin vo včasnej fáze štúdie (-28 %, $p = 0,24$), ktoré pokračovali aj počas kombinovanej terapie v prvom roku štúdie (-31 %, $p = 0,06$) (obrázok 2) (2).

Analýza podskupín však ukázala, že bisoprolol podávaný ako prvý liek bol štatisticky signifikantne účinnejší ako enalapril podávaný ako prvý liek u pacientov s nízkou ejekčnou frakciou ľavej komory ($EF < 28$ %) ($p = 0,001$).



Obrázok 1 Primárny endpoint
Bisoprolol podávaný ako prvý bol porovnateľný (non-inferior) s enalaprilom podávaným ako prvým v intention-to-treat (ITT) populácii ($p = 0,019$). (Modifikované podľa 2)



Obrázok 2 Mortalita zo všetkých príčin
Stratégia „bisoprolol first“ bola porovnateľne efektívna a dobre tolerovaná ako úvodná terapia ACE inhibítorom a ukázala trendy k redukcii úmrtia zo všetkých príčin vo včasnej fáze štúdie (28 %, $p = 0,24$), ktoré pokračovali aj počas kombinovanej terapie v prvom roku štúdie (31 %, $p = 0,06$). (Modifikované podľa 2)

Výsledky štúdie CIBIS III vyvolávajú otázky o všeobecných odporúčaníach stratégie podávania ACE inhibítorov ako prvých pri iniciácii liečby srdcového zlyhávania. Výsledky štúdie CIBIS III nasvedčujú, že bisoprolol podávaný ako prvý liek môže zvyšovať prežívania vo včasnej fáze liečby a umožňuje väčšiemu počtu pacientov prínos z kombinácie betablokátor + ACE inhibítor. Tento prínos možno ďalej zvýšiť väčšími skúsenosťami s upitraciou betablokátoru podávaného ako prvý liek.

Literatúra

1. CIBIS II. Investigators and Committees. Lancet 1999;353:9–13.
2. Willenheimer R, Veldhuisen DJ, Silke B. 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) study. Circulation 2005;112:2426–2435.
3. Garf and Yusuf: Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. JAMA 1995;273:1450–1456.
4. Swedberg K, Cleland J, et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005;26:1115–1140.
5. Campbell DJ, Aggarwal A, Esler M, et al. Beta-blockers, angiotensin II, and ACE inhibitors in patients with heart failure. Lancet 2001;10:1609–1610.
6. Uretsky BF, Sheahan RG. Primary prevention of sudden cardiac death in heart failure: will the solution be shocking? J Am Coll Cardiol 1997;30:1589–1597.
7. MERIT HF. Investigators and Committees. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet 1999;12:2001–2007.
8. Komajda M, Lutiger B, et al. CARMEN investigators and co-ordinators. Tolerability of carvedilol and ACE-Inhibition in mild heart failure. Results of CARMEN (Carvedilol ACE-Inhibitor Remodelling Mild CHF EvaluationN). Eur J Heart Fail 2004;6:467–475.
9. Sliwa K, 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;2:1825–1830.

Doc. MUDr. Gabriel Kamenský, CSc.
ONKD, FN Bratislava, pracovisko Ružinov