

# A krónikus szívelégtelenség epidemiológiája, a kezelési lehetőségek, a bisoprolol helye a terápiás palettán

Nagy Viktor dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika, Budapest

A krónikus szívelégtelenség magyarországi prevalenciája 1,6% a felnőtt populációban. Nyolcvanéves kor felett a prevalencia már 15–20%. A szívelégtelenség kezelésének alapja a neurohumorális blokádnak. Ennek részei az angiotenzin-konvertáló enzim gátlószere (intoleranciában az angiotenzinreceptor-blokkoló), a béta-receptor-blokkoló és a mineralokortikoidreceptor-antagonista gyógyszercsoportok. A béta-receptor-blokkolókat negatív inotrop hatásuk miatt sokáig mellőzték a szívelégtelenség kezeléséből. Az elmúlt évtizedek során végzett tanulmányok azonban szívelégtelenségben igazolták a béta-receptor-blokkolók mortalitást csökkentő hatását. A bisoprolol kedvező hatékonyságát szintén számos nagy tanulmány eredménye támasztja alá. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1731–1734.

**Kulcsszavak:** szívelégtelenség, epidemiológia, neurohumorális blokádnak, béta-receptor-blokkoló, bisoprolol

## Epidemiology and treatment of chronic heart failure; use of bisoprolol

The prevalence of chronic heart failure in Hungary is 1.6% in the adult population, but it occurs in 15–20% of subjects over 80 years of age. The base of treatment of heart failure is the blockade of the neuro-hormonal system, which includes the use of angiotensin converting enzyme inhibitors (angiotensin receptor blockers in case of angiotensin converting enzyme inhibitors intolerance), beta receptor blockers and mineralocorticoid receptor antagonists. Because of their negative inotropic effect, beta blockers were neglected for a long time from the treatment of heart failure. However, during the past decades several studies have demonstrated that beta blockers decrease mortality in patients with heart failure. The effectiveness of bisoprolol in reducing mortality has also been documented in a number of studies.

**Keywords:** heart failure, epidemiology, neurohumoral blockade, beta receptor blocker, bisoprolol

Nagy, V. (2013). [Epidemiology and treatment of chronic heart failure; use of bisoprolol]. *Orv. Hetil.*, *154* (44), 1731–1734.

(Beérkezett: 2013. szeptember 7.; elfogadva: 2013. szeptember 26.)

### Rövidítések

ACE = angiotenzinkonvertáló enzim; ARB = angiotenzinreceptor-blokkoló; CIBIS = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; NYHA = New York Heart Association

A szívelégtelenség meghatározását bár minden orvosgeneráció másként tanulta meg, abban mégis mindenki megegyezett, hogy a dyspnoe és az oedemaképződés észlelése a diagnózis alapja. Az új európai irányelv (Európai Kardiológus Társaság módszertani útmutatója: Az akut és krónikus szívelégtelenség diagnosztikájának és kezelésének irányelve, 2012) a szívelégtelenséget olyan

szerkezeti és funkcionális károsodásnak tartja, amelyben a szív normális töltőnyomás mellett képtelen (vagy csak emelkedett töltőnyomással képes) elegendő oxigénnel ellátni a szövetek anyagcseréjét. A klinikum oldaláról közelítve a szívelégtelenség az a klinikai szindróma, amelyben a betegnek általában jellemző klinikai panaszai (nyugalmi vagy terhelési nehézlégzés és/vagy fáradtságérzés) vannak, valamint folyadékretencióra utaló fizikális vizsgálati jelek (pulmonalis pangás vagy lábszár-dagadás) észlelhetők, és a szív szerkezeti vagy funkcionális károsodása nyugalomban objektív, műszeres vizsgálómódszerrel kimutatható [1].

## A szívelégtelenség epidemiológiája és a cardiovascularis mortalitás helyzete Magyarországon

Az Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatbázisát felhasználó egyik kutatás szerint a szívelégtelenség átlagos hazai prevalenciája 2004 és 2010 között 1,6% volt. A betegek általában a 60 és 80 év közötti korosztályba tartoztak, a prevalencia pedig 80 év felett már 15–20% körülinek bizonyult. A betegek háromnegyedének kísérő diagnózisa a hypertonia és az ischaemiás szívbetegség volt, ezek tehát a legfőbb etiológiai tényezők. A szívelégtelenség kifejezetten malignus betegségnek tekinthető, mivel a diagnózist követő évben a halálozás megközelíti a 30%-ot, az ötéves mortalitás pedig 50% [2, 3].

Egy ország egészségi állapotát általában a korai (65 év előtt bekövetkező) halálozással jellemzik az epidemiológusok. Hazánkban az 1990-es évek második felében a 25–64 év között bekövetkező korai halálozás férfiak esetében meghaladta az Európai Unió átlagának két és félszeresét [4]. A Központi Statisztikai Hivatal jelentése szerint 2008-ban a cardiovascularis eredetű halálozás tette ki az összhalálozás túlnyomó többségét, hiszen aránya 53% volt [5].

## A szívelégtelenség diagnosztikájának vázlata

A szívelégtelenség háttérében álló ok felismerése döntő jelentőségű, mert akkor is alapvetően határozza meg az alkalmazandó kezelést, ha a gyógyszerelésben számos az átfedés. A vitiumokat például nyilvánvalóan szívbillentyűműtéttel kell gyógyítani, de a perioperatív időszak gyógyszeres kezelése megegyezhet a bal kamrai szisztolés funkciózavarával. A szívelégtelenség együtt járhat a bal kamra csökkent ejekciós funkciójával (szisztolés szívelégtelenség), de gyakori a megtartott ejekciós frakciójú diasztolés szívelégtelenség is. A szívelégtelenség diagnózisát ezért a típusos panaszok és tünetek felismerése után a funkciózavar (csökkent ejekciós frakció, diasztolés funkciózavar vagy mindkettő) és szerkezeti eltérések (balkamra-hypertrophia, falmozgászavar, balpitvar-dila-

táció stb.) általában echokardiográfiával történő kimutatása jelenti.

A szívelégtelenség felismerése után meg kell határozni azt, hogy a beteg életmódját mennyire korlátozza az alapbetegség.

Az 1. táblázat összefoglalja a szívelégtelenség két alapvető – funkcionális és szerkezeti – stádiumbeosztását. A New York Heart Association funkcionális osztályozása egyszerű és időtálló, a tünetek súlyosságát és a lehetséges fizikai aktivitást rendeli egymáshoz. Az American College of Cardiology/American Heart Association stádiumbeosztása a szívizom-károsodás etiológiáját, szerkezeti változásait és a panaszokat egyaránt figyelembe veszi. A stádium diagnosztikáját a teljes cardiovascularis kockázat felmérése jelenti, kezelése pedig általánosságban a kockázati tényezők úgynevezett célértékre való csökkentésével történik. A B stádium elkülönítésével nyílt lehetőség a panaszmentes és panaszos beteg, továbbá a diasztolés és szisztolés szívelégtelenség meghatározására. A segítséget az echokardiográfia vizsgálómódszerének elterjedése adta, mert a panaszos beteg élhet a szív kilököerejének (általában persze csak kezdeti) csökkenése nélkül, miközben a telődése kóros, illetve fordítva, előfordulhat viszonylag súlyos ejekciósfrakció-csökkenés – legalábbis rövid ideig – panaszmentes betegen is [1].

## A szívelégtelenség kezelésének elvei

A kezelés célja a panaszok és tünetek enyhítése, a kórházi felvétel megelőzése és a túlélés javítása. A kezelésnek szigorúan felépített protokollja van, súlyosat hibázik az, aki ettől eltér. A terápia alapját a neurohumorális antagonisták adják. Ezek az angiotenzinkonvertáló enzim (ACE-) gátlók (vagy intolerancia esetén az angiotenzinreceptor-blokkolók, ARB), béta-receptor-blokkolók és mineralokortikoidreceptor-antagonisták. Bizonyos esetekben ezek alkalmazását lehet és kell kiegészíteni diuretikumokkal, ivabradinnal, műszerekkel (szinkronizációs pacemaker, defibrillátor), olykor direkt vasodilatatorokkal, digitálisszal, egyéb ritmusszabályozókkal, véralvadásgátlókkal. Végstádiumban jön szóba a bal kamrai keringéstámogató eszköz, illetve a szívtranszplantáció.

1. táblázat | A szívelégtelenség funkcionális (NYHA: New York Heart Association) és strukturális (ACC/AHA ajánlás: American College of Cardiology/American Heart Association) stádiumbeosztása [1]

NYHA I. – a fizikai aktivitás nem korlátozott, panaszmentes	A – strukturális szívbetegség nincs, de a kialakulás rizikója nagy
NYHA II. – nyugalomban panaszmentes, önmagát ellátja, ennél nagyobb fizikai terhelés már panaszt okoz	B – panaszmentes, de a strukturális szívbetegség, +/- bal kamrai funkciózavar jelei észlelhetők
NYHA III. – nyugalomban panaszmentes, de önmagát már nem képes ellátni panasz nélkül	C – panaszokkal járó strukturális szívbetegség, + bal kamrai funkciózavar
NYHA IV. – nyugalomban is panaszos	D – végstádiumú szívelégtelenség

Az első vonal alapvető gyógyszerei minden esetben az ACE-gátlók (a mortalitást csökkentő, bizonyított hatású: captopril, enalapril, lisinopril, ramipril vagytrandolapril). Amennyiben a szívelégtelenség stabil, tehát nincs folyadékretenció, akkor gyakorlatilag párhuzamosan kerülhet sor a béta-receptor-blokkolók közül a bisoprolol, carvedilol, tartós hatású metoprolol-szukcinát és nebivolol (utóbbi az Amerikai Egyesült Államokban erre az indikációra nem adható) adására. A felsorolt béta-receptor-blokkolók szintén bizonyítottan csökkentik a mortalitást. A dózisokat hónapok alatt kell feltitálni az ACE-gátlókkal és a béta-receptor-blokkolókkal végzett nagy mortalitástanulmányokban elért dózisokig, vagy ha ez nem lehetséges, akkor a tolerált maximumig. A folyadékretenció gyors kiürítése érdekében intermittáló kardiuretikum adása is szükséges. Bár a diuretikumokkal kapcsolatosan nem számoltak be mortalitást vagy hospitalizációt csökkentő hatásról, a fulladás csökkentése és a folyadékretenció megszüntetése szempontjából mégis kulcsfontosságúak. Ha a panaszok és tünetek perzisztálnak, akkor kerülhet sor mineralokortikoidreceptor-antagonista bevezetésére, ám eközben a szérumkáliumszint rendszeres ellenőrzése elengedhetetlen. ACE-gátló-intoleranciában adható ARB, valamint akkor is, ha ACE-gátló és béta-receptor-blokkoló kezelés mellett az ejekciós frakció  $\leq 40\%$ , a beteg mineralokortikoidreceptor-antagonistára intoleráns, valamint a panaszok és tünetek perzisztálnak. Amennyiben sinusrhythmus észlelhető, de a szívfrekvencia  $\geq 70$ /perc, az ejekciós frakció  $\leq 35\%$ , a beteg panaszai és tünetei perzisztálnak, a neurohumorális blokádnak teljes, akkor kiegészítésre, béta-blokkoló-intolerancia esetén pedig a helyett ivabradin is alkalmazható. Az ivabradin a hospitalizációt csökkenti a fenti feltételek fennállásakor.

A hirtelen halál primer és szekunder prevenciójára válogatott betegcsoportban indikált az implantálható cardioverter-defibrillátor, illetve a tünetek mérséklésére, a hospitalizáció csökkentésére és a túlélés javítására az intracardialis reszinkronizációs pacemakerkezelés. Végstádiumú szívelégtelenségben megfelelő betegkiválasztás után a szívtranszplantáció elvégzése szükséges, amelyet gyakran bal kamrai keringéstámogató eszköz használata előz meg [1].

## A béta-receptor-blokkolókról általában

Bár a béta-receptor-blokkolók a kardiológia leggyakrabban rendelt gyógyszer-csoportja, tulajdonságaikat illetően annyira heterogének, hogy a velük kapcsolatos mindenféle állásfoglalást, szakmai vitát, sőt metaanalízist kellő kritikával kell értékelni.

A szimpatikus idegrendszeri aktivitást közvetítő adrenoceptorok egyik fő típusa a béta-receptor, amely azonban nem homogén, elsősorban a szervi elhelyezkedése szerint három csoportba sorolható:

– béta-1-receptorok: főként a szívizomzatban helyezkednek el;

– béta-2-receptorok: általában a simaizmok felszínén találhatóak;

– béta-3-receptorok: többnyire a zsírsejtek felszínére lokalizálhatóak.

A béta-receptor-blokkolók főbb tulajdonságai a következők: szelektivitás, lipidoldékonyság, intrinszik szimpatikus aktivitás (a szer a nyugalmi szívfrekvenciát és perctérfogatot alig csökkenti, a terhelésre adott választ viszont már erőteljesen), membránstabilizáló hatás (speciális antiaritmiás tulajdonság, de csak farmakológiai dózisok alkalmazása esetén érvényesül). A szelektív szerek a béta-1-receptort viszonylag szelektíven gátolják. Ez azt jelenti, hogy körülbelül 60/perc szívfrekvenciát eredményező béta-blokkoló-dózis érdemben nem gátolja a béta-2-receptorokat. A dózis emelésével sajnos a béta-2-receptorok is gátlódnak. A nem szelektív béta-blokkolók egyaránt gátolják a béta-1- és a béta-2-receptort. Az első generációs vegyületek még nem voltak szelektívek, a második generációsak kardioszelektívek, míg a harmadik generáció már járulékos hatásbővülést (a carvedilol például alfa-receptor-blokkoló hatással, a nebivolol pedig nitrogén-monoxid-szintézist fokozó hatással egészül ki) is jelent. A lipidoldékony szerek gyorsan szívódnak fel a gyomor-bél rendszerből és plazmafelezési idejük rövid. A vér-agy gáton könnyen átjutnak, alvászavart és rémálmokat okozhatnak. A vízdoldékonyság a tapasztalatok szerint hosszabb felezési időt eredményez. A hatástartamot azonban az oldékonyságon kívül a metabolitok vagy a vivóanyagok (például metoprololok kontrollált kioldódási technológiája) tulajdonságai alapvetően befolyásolják.

A béta-blokkolók számos kardiológiai kórképben előnyösen alkalmazhatók, például a hipertónia kezelésében vagy szívinfarktus után, és különösen kiemelkedő a jelentőségük szívelégtelenségben, mert akiknek az ejekciós frakciója  $\leq 40\%$ , a szívelégtelenség miatti hospitalizációját és korai halálozását csökkentik. A folyadékretenció kiürítése természetesen a kezelés feltétele [6].

## A bisoprolol alkalmazása szívelégtelenségben

A bisoprolol szelektív béta-receptor-blokkoló, nincs sem intrinszik szimpatomimetikus, sem membránstabilizáló tulajdonsága. Maximális hatását az orális bevételtől számított három–négy óra múlva éri el, felezési ideje 10–12 óra, emiatt csak napi egyszeri adagolása szükséges [1, 6].

1994-ben közzétették a CIBIS-I vizsgálatot (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study). Az átlagos követési idő 1,9 év volt, és 641 NYHA III–IV. stádiumú szívelégtelen beteg (ejekciós frakció  $< 40\%$ ) kapott 5 mg bisoprololt vagy placebót. A mortalitáscsökkenés nem volt szignifikáns (53 vs. 67,  $p = 0,22$ ), ám a szívelégtelenség progressziója miatti kórházi felvételek számát a placebohoz képest a bisoprolol 34%-kal ( $p < 0,01$ ) csökkentette [7].

2. táblázat | A bisoprolollal szívelégtelenségben végzett, placebóval kontrollált mortalitástanulmányok főbb adatai [7–9] (B: bisoprolol, E: enalapril)

Tanulmány	Kezdő – céldózis	Betegszám	NYHA-stádium	EF (%) bevonási	Összhalálozás-csökkenés (%)	p
CIBIS-I	1×1,25–1×5 mg	641	III–IV.	<40	20	0,22
CIBIS-II	1×1,25–1×10 mg	2647	III–IV.	≤35	34	0,0001
CIBIS-III	1×10 mg B	505	II–III.	≤35	12	0,44
	2×10 mg E	505				

A CIBIS-II vizsgálatban már 2647 szívelégtelenségben szenvedő beteg vett részt (NYHA III–IV. stádium, ejekciós frakció ≤35%). A betegek bisoprololt vagy placebót kaptak. A CIBIS-I tapasztalatai alapján a bisoprolol céldózisát 10 mg-ra növelték. A bisoprolol olyan nagymértékben csökkentette a mortalitást (primer végpont), hogy a tervezett 2,5 év helyett a vizsgálatot 1,3 év után megszakították. Az összhalálozást a bisoprolol a placebohoz képest 34%-kal ( $p < 0,0001$ ), a hirtelen halált 44%-kal ( $p = 0,0011$ ) mérsékelte. 36%-kal lett kevesebb a szívelégtelenség progressziója miatti hospitalizáció ( $p < 0,0001$ ) is [8]. A CIBIS-I és -II tanulmányokban a szívelégtelen betegeket előzetesen már ACE-gátlóval és diuretikummal („konvencionális” terápia) kezelték, a bisoprololt csak ezt követően alkalmazták, kombinációként.

Időközben a carvedilol és a metoprolol-szukcinát adása mellett hasonló szívelégtelenségmortalitás-csökkenést tapasztaltak. A béta-receptor-blokkolók tehát bevonultak a szívelégtelenség terápiás fegyvertárába. Számos esetben felmerült a kérdés, hogy önállóan alkalmazhatók-e vagy csak ACE-gátlóval együtt.

A CIBIS-III tanulmányban ezért éppen azt a kérdést vizsgálták meg, hogy vajon béta-receptor-blokkolóval vagy ACE-gátlóval kell megkezdeni a kezelést szívelégtelenségben? Az 1010 beteg az előzőektől eltérően NYHA II–III. funkcionális stádiumba tartozott, az ejekciós frakciójuk ≤35% volt. A betegek vagy béta-blokkoló, vagy ACE-gátló monoterápiát kaptak, majd hat hónapos kezelés után a két szer kombinációját. A két kezelési stratégia között a hatékonyság és a biztonságosság tekintetében nem volt szignifikáns különbség. A három CIBIS tanulmány főbb adatait a 2. táblázat tartalmazza. A CIBIS-III tanulmány alapján szívelégtelenségben, amennyiben nincs jelentős mennyiségű folyadékretenció, akkor ACE-gátlóval vagy béta-receptor-blokkolóval egyaránt el lehet kezdeni a kezelést, a betegek ezt követően amúgy is gyógyszer-kombinációt kapnak majd, de a dózisok feltittrálása az individuális gyógyszerválasztás miatt egyszerűbbé válik [1, 9].

## Következtetés

A cardiovascularis megbetegedések, ezen belül a szívelégtelenség kimenetele gyakran rosszabb, mint a malignus daganatoké. Magyarország a nagy cardiovascularis

kockázatu országok közé tartozik, lakossága miközben öregszik, rövidebb ideig él, mint az Európai Unió átlaga, és a mortalitás több mint 50%-a cardiovascularis eredetű. A megfogyatkozott idősebb népesség viszonylag nagy százaléka szívelégtelenségben (is) szenved, ezért a kezelés során sürgősen alkalmazni kellene a módszertani ajánlásokban szereplő előírásokat, többek között a megfelelően feltittrált dózisú béta-receptor-blokkoló kezelést.

## Irodalom

- [1] McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., et al.: ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur. Heart J., 2012, 33, 1787–1847.
- [2] Tomcsányi, J., Tóth, E.: Epidemiology and treatment of heart failure at the beginning of the 21. century in Hungary. [Szívelégtelenség epidemiológiája és terápiája Magyarországon a XXI. század elején.] Cardiologia Hungarica, 2012, 42, 155–162. [Hungarian]
- [3] Jhund, P. S., MacIntyre, K., Simpson, C. R., et al.: Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. Circulation, 2009, 119, 515–523.
- [4] Vargáné, H. P., Ádány, R.: Trends of premature mortality from cardiovascular diseases in Hungary and the European Union, 1970–1997. [A keringési rendszer betegségei okozta korai halálozás trendjei Magyarországon és az Európai Unióban, 1970–1997.] Orv. Hetil., 2000, 141, 601–607. [Hungarian]
- [5] Balogh, S., Papp, R., Jozan, P., et al.: Continued improvement of cardiovascular mortality in Hungary – impact of increased cardio-metabolic prescriptions. BMC Public Health, 2010, 10, 422.
- [6] Czurgiga, I., Édes, I.: Beta-adrenerg receptor blockers in clinical practice. [Béta-adrenerg receptor blokkolók a klinikai gyakorlatban.] Orv. Hetil., 2004, 145, 1951–1960. [Hungarian]
- [7] A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. Circulation, 1994, 90, 1765–1773.
- [8] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet, 1999, 353, 9–13.
- [9] 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.

(Nagy Viktor dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 46., 1088  
e-mail: nagyviktor@med.semmelweis-univ.hu)