

A CIBIS III ALVIZSGÁLATÁNAK EREDMÉNYEI

Zilahi Zsolt dr.,¹
Polgár Péter dr.,¹
Louis LM van de VEN dr.,²
Lőrincz István dr.³

¹Jósa András Oktató Kórház,
III. sz. Belgyógyászat, Nyíregyháza;
²Clinquest Europe, Oss, Netherland;
³DEOEC I. Belgyógyászati Klinika,
Debrecen

Célkitűzés: A CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III) vizsgálat igazolta, hogy a bisoprolollal indított (céldózis 10 mg/nap) és enalaprilal (céldózis 2×10 mg) kiegészített kombinációs terápia ugyanolyan kedvező hatású klinikailag stabil állapotú krónikus szívelégtelenségben (KSZE) szenvedőkben a túlélés és hospitalizáció tekintetében, mint a fordított sorrendű terápia. Munkánkban egy alvizsgálat keretében echokardiográfiás paramétereket vizsgálva arra kerestünk választ, hogy a különböző terápiás rezsim – a bisoprolollal vagy az enalaprilal indított kombinációs kezelés – hogyan befolyásolja a szívizom funkcióira utaló és struktúráját reprezentáló echokardiográfiás paramétereit. **Betegek és módszerek:** Az alvizsgálat során 21 bisoprolol, valamint 19 enalapril adásával kezdett beteg bal kamrai paramétereit és az ejekciós frakciót (EF) hasonlítottuk össze. Kontrollcsoportként 40 béta-blokkolót és angiotenzin-konvertáló-enzimgátlót (ACE-gátló) nem szedő stabil állapotú enyhe vagy közepes súlyosságú (NYHA II-III, BKEF≤35%) KSZE-ben szenvedő beteg paramétereit használtuk fel. Echokardiográfiás vizsgálat történt a monoterápia kezdetén, a monoterápiás fázis 6. hónapjának végén és a kombinációs terápia 6. hónapjának (a teljes vizsgálat 12. hónapja) végén. **Eredmények:** Az első 6 hónap után az BKEF növekedése 5,1±4,0 EF% (p<0,0001) volt a bisoprolol, és 4,0±4,0 EF% (p<0,0005) az enalapril csoportban (csoportok között p<0,47). A BK-i végdiasztolés térfogat (BKVDT) 8,1±4,7 ml-rel (p<0,0001) csökkent a bisoprolol, és 4,6±8,2 ml-rel (p=0,03) az enalapril kezelés során (csoportok között p=0,16). A falvastagság (FV) 0,31±0,43 mm-rel (p=0,004) csökkent a bisoprolol, és 0,18±0,48 mm-rel (p=0,11) az enalaprilal való kezdés esetén (csoportok között p=0,29). A 12. hónapra a BKEF növekedés 7,5±4,0 EF% (p<0,0001) a bisoprolol és 6,0±4,6 EF% (p<0,0001) az enalaprilal való kezdés esetében (csoportok között p=0,31). A BKVDT 12,9±6,3 ml-rel (p<0,0001) csökkent a bisoprolol, és 7,9±7,7 ml-rel (p=0,03) az enalapril terápia alatt (csoportok között p=0,16). A falvastagság (FV) 0,38±0,44 mm-rel (p=0,0008) mérséklődött a bisoprolollal és 0,59±0,54 mm-rel (p=0,0004) az enalaprilal indított terápia során (csoportok között p=0,10). **Következtetések:** A bisoprolollal vagy enalaprilal indított kombinált terápia egyaránt kedvező volt az echokardiográfiával mért strukturális és funkcionális szívizom paraméterekre, ez a jótékony hatás mind a monoterápia, mind a kombinált kezelés során érvényesült.



Az elmúlt 30 évben a KSZE háttérben álló patofiziológiai folyamatok jobb megismerésének köszönhetően a KSZE terápiája jelentős átalakuláson ment keresztül (1). Kiderült, hogy a neurohormonális rendszer és a proinflammatorikus citokinek aktiválódása fontos és alapvető szerepet játszik a krónikus szívelégtelenség kialakulásában és progressziójában (2). A fentiek miatt a neurohormonális aktivitás komplex gátlása a gyógyszeres terápia alapjává vált (3). Az intenzívebb neurohormonális aktiváció következtében számos patológias folyamat, mint pl. vazokonstrikció, nagyfokú nátriumretenció következményes bal kamrai volumen- és nyomásnövekedéssel, fokozódó falfeszülés és a miokardiumban oxigénhiány alakul ki. A fenti kóros folyamat következménye a kóros mértékű balkamra-hipertrófia. Ismertté vált továbbá, hogy a katekolaminszint emelkedése, a növekedési faktorok aktivációja és az oxidatív stressz fokozódása az apoptózis felgyorsulását indukálják. A neurohormonális rendszer működését gátló anyagok kedvezően hatnak a szív anatómiai struktúrájára és funkcióira; a szívműködés és az extracelluláris mátrix befolyásolásán keresztül javítják a beteg szívműködését, a balkamra-funkciót, illetve egyéb paramétereit.

A fenti kedvezőtlen hatások egy része bisoprolol terápiával jelentősen csökkenthető, a céldózis elérésekor a kóros mértékű szimpatikus aktivitás gátlás elérheti az optimális szintet. Bizonyított ma már, hogy a szimpatikus tónus csökkentésével a KSZE-ben szenvedő betegek esetén a hirtelen szívhalál incidenciája is mérsékelhető (4). Ismert továbbá, hogy a béta-blokkoló kezelés a szívfrekvenciát csökkentő hatásuktól függetlenül is csökkenti a globális a szívműködést, tehát feltételezhető, hogy béta-blokkoló terápia bal kamrai funkciót közvetlenül befolyásolja (5). A CIBIS III (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) igazolta, hogy a NYHA (New York Heart Association) II-III-as stádiumú csökkent BK ejekciós frakcióval élő KSZE-ben szenvedő betegekben a bisoprolollal elkezdett, majd enalaprillal kiegészített, kombinált terápia ugyanolyan kedvező hatású a mortalitás és a hospitalizáció vonatkozásában, mint az enalaprillal indított és bisoprolollal folytatott, tehát fordított sorrendű kezelés (6, 7). Ismert ugyanis, hogy az ACE-gátlóval indított terápia kedvezően befolyásolja a balkamra-funkciót (8, 9), azonban egyes vizsgálatokban az is felmerült, hogy a béta-blokko-

lóval kezdődő gyógyítás is a globális balkamra-funkciók és -volumenek javulásához vezetnek (10). Tankönyvi adat ma már az is, hogy az EF a mortalitás és a hospitalizáció megbízható előrejelzője (11). A CIBIS III ezen echokardiográfiával végzett részvizsgálatában arra keresünk választ, hogy vajon melyik terápiás rezsim – a bisoprolollal vagy az enalaprillal indított kombinációs kezelés – javítja (őrzi-e meg jobban) a szívműködés utaló és struktúráját reprezentáló echokardiográfiás paramétereit.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

BETEGEK

Az alvizsgálatban résztvevő betegek alapadatait az első táblázat tartalmazza.

Összesen 40 egyén került bevonásra és átlagban $0,98 \pm 0,07$ évig (maximum 1 év) követtük a betegeket. A két csoport kezdeti klinikai adatai – életkor, nemi arány, NYHA klasszifikáció, EF%, szívfrekvencia a randomizáció során, vérnyomásértékek, a szívelégtelenség etiológiája, kezdeti diuretikus és tromboticaggregáció-gátló kezelés – nem különböztek lényegesen. A beteget átlagéletkora 70,3 év volt, 53%-uk férfi. Az elsődleges etiológia 85%-ban hipertónia volt, a többi páciens koronáriabetegségben szenvedett. Az átlagos BKEF 28,7% volt, és a betegek egyenlően oszlottak meg a NYHA II. és III. osztálya között. Jelen alvizsgálat a CIBIS III multicentrikus, prospektív, randomizált, nyílt, vak végpontú, két párhuzamos betegcsoportban végzett vizsgálat része. A beválasztási kritériumoknak megfelelően stabil állapotú, enyhe vagy közepes súlyos KSZE-ben (NYHA II-III) szenvedő, 65 év feletti férfi- és nőbetegeket vizsgáltunk. Beválasztáskor a betegek echokardiográfiával igazolt BKEF 35% vagy 35% alatti volt, s korábban nem részesültek béta-blokkoló vagy ACE-gátló kezelésben. A betegek stabil klinikai állapotban voltak, jelentős folyadékretenciót a randomizáció előtti hét napon alkalmazott diuretikus terápia akadályozta meg. Kizárási kritériumok alapján nem kerültek a vizsgálatba azok, akik a randomizációt megelőző 3 hónapon belül több mint egy héttig tartó ACE-gátló, angiotenzinreceptor-blokkoló vagy béta-blokkoló kezelés alatt álltak; kizáró ok volt az akut koronáriszindróma, a tervezett vagy elvégzett perkután koronária-intervenció vagy a koronária-



	BISOPROLOL- KEZDŐK (N=21)		ENALAPRIL- KEZDŐK (N=19)	
	MEAN/N	SD/%	MEAN/N	SD/%
Életkor	69,7	3,6	71,1	5,0
Nemi arány	13	61,9%	8	42,1%
NYHA II.	11	52,4%	10	52,6%
NYHA III.	10	47,6%	9	47,4%
Bal kamrai ejekciós frakció-%	28,5	3,0	28,9	2,7
Pulzusszám (/perc)	72,9	6,1	80,1	8,0
Szisztolés vérnyomás (Hgmm)	137,1	10,6	135,6	12,2
Etiológia – iszkémia	3	14,3%	3	15,8%
Etiológia – hipertónia	18	85,7%	16	84,2%
Miokardiális infarktus	1	4,8%	2	10,5%
Alap diuretikus kezelés	19	90,5%	16	84,2%
Trombocitaaggregáció-kezelés	16	76,2%	15	78,9%

SD STANDARD DEVIÁCIÓ; NYHA NEW YORK HEART ASSOCIATION OSZTÁLYOZÁS, VÉRNYOMÁS

1. táblázat:
Alapadatok

bypass műtét a randomizációt megelőző 3 hónapban. Ezekon kívül a stroke, az egy hónapon belüli vagy perzisztáló neurológiai tünet a randomizációt megelőző 6 hónapban, ha a nyugalmi szívfrekvencia <60, vagy ha az EKG-n II-III fokú AV-blokk igazolódott, ha a nyugalmi szisztolés vérnyomás <100 Hgmm, valamint a vizsgáló által szignifikánsnak tartott elektrolitzavar, szérum kreatinin ≥ 220 $\mu\text{mol/l}$, valamint olyan obstruktív tüdőbetegség, amely a vizsgáló szerint kontraindikációja lehet a bisoprolol kezelésnek.

MÓDSZEREK

A GYÓGYSZERDOZÍROZÁS MÓDJA

A CBIS III protokollnak megfelelően, randomizált módon indítottunk kezelést bisoprolollal (1,25 mg/nap) vagy enalaprillal (2 \times 2,5 mg/nap), ezt követően a kezdő dózist kéthetes időközönként folyamatosan növeltük a céldózis eléréséig, ami a bisoprolol esetén 10 mg/nap, az enalapril esetén pedig 2 \times 10 mg/nap volt. A titrálási fázis után a fenntartó kezelés következett. Ez a bisoprolollal induló kezelés esetén maximum 16 hétig, az enalaprillal kezdődő csoportban pedig 22 hétig tartott. A monoterápiás periódust azonnal követte a kombinált gyógyszeres kezelés. Ha a beteg állapota indokolta – a vizsgáló döntése alapján – a második gyógyszert korábban is el lehetett kezdeni. A kombinált terápia elején a kiegészítő gyógyszer dózisének növelése ugyanúgy történt, mint az első szer eseteiben. A céldózis elérését követően

a továbbiakban e fenntartó dózissal folytattuk a kombinált terápiát. A kombinációs periódus jelen alvizsgálatunkban hat hónap volt. A terápia beállítása előtt a randomizációt megelőző héten az előírtaknak megfelelően standard dózisban diuretikumot alkalmaztunk. A spironolakton és a gyógyszervizsgálat protokolljában szereplő bizonyos pozitív inotróp szerek alkalmazása kizáró ok volt. A bisoprolol dózisének emelése során előfordult, hogy a beteg panaszai és tünetei fokozódtak, a szívelégtelenség átmenetileg progresszív, folyadékretenció alakult ki. A következő dózisemelésre csak akkor került sor, ha az alacsonyabb dózis alkalmazásánál jelentkező mellékhatások elmaradtak és a beteg állapota stabilizálódott (1).

ECHOKARDIOGRÁFIÁS VIZSGÁLAT

Az első echokardiográfiás vizsgálat a monoterápia kezdetén, a második a monoterápiás fázis 6. hónapjának végén, a harmadik pedig a kombinációs terápia 6. hónapjának (ami a vizsgálat 12. hónapjának felel meg) végén történt. A BK-ról nyugalmi standard parasternális és apicalis felvételeket ESAOTE MEGAS GPX típusú echokardiográfia készítettük. A BK-i végdiasztolés (EDV) és végszisztolés (ESV) térfogatokat a kétsíkú lemez módszerrel, a módosított Simpson-szabály szerint mértük, a BKEF kiszámítására pedig a következő képletet használtuk: (EDV-ESV)/EDV \times 100(%) (12, 13). Az átlagos falvastagságot a septum és a hátsó fal falvastagságának számtani közepeként határoztuk meg.

STATISZTIKAI ELEMZÉS

A mért adatokat átlagérték \pm standard deviáció (SD) formában adtuk meg. Az enalaprillal indított csoportban két beteg 12. havi adatai nem álltak rendelkezésre, mert az egyik a 6. és 12. hónap közötti időszakban elhunyt, a másik pedig ugyancsak a 6. és 12. hónap közötti időszakban kialakuló tüdőgyulladás miatt exitált. Az echokardiográfia mért paraméterek változását a kezdéstől a 6. hónapig, a 6. hónaptól a 12. hónapig, illetve a kezdéstől a 12. hónapig a kovariancia elemzésével (ANCOVA) vizsgáltuk. A csoporton belüli különbségeket kétmintás T-próbával vizsgáltuk. A randomizált csoportok NYHA osztálybeli változását Wilcoxon-tesztjével végeztük.



	N	II.	III.
0. hónap	40 (100%)		
Bisoprolol	21 (52,5%)	11 (52,4%)	10 (47,6%)
Enalapril	19 (47,5%)	10 (52,6%)	9 (47,4%)
6. hónap	40 (100%)		
Bisoprolol	21 (52,5%)	12 (57,1%)	9 (42,9%)
Enalapril	19 (47,5%)	9 (47,4%)	10 (52,6%)
12. hónap	38 (100%)		
Bisoprolol	21 (55,3%)	13 (61,9%)	8 (38,1%)
Enalapril	17 (44,7%)	10 (58,8%)	7 (41,2%)

2. táblázat:
New York Heart
Association osztá-
lyozás megoszlása

EREDMÉNYEK

A vizsgálat indulásakor, a betegek 87,5%-a részesült diuretikus (furosemid) kezelésben, 10% szedett szívglükozidot, 78% pedig trombotikaaggregáció-gátló szert. A hipertónia miatt túlnyomó részt perifériás alfa-receptor-blokkolót (doxazozin) kaptak, ezen kívül a betegek 38%-a antidiabetikumokat is szedett. Spironolaktont vagy Koenzim Q₁₀-et egy beteg sem alkalmazott.

Két beteg – az enalaprillal indított csoportból – nem tudta befejezni a kísérletet súlyos, nem kívánatos esemény miatt, ami a monoterápiás fázis idején következett be. Egyikük szívleállásban (kamrafibrilláció) hunyt el, a másik pedig pneumónia miatt került kórházba, majd exitált. Három beteg esetében a bisoprolollal és egy betegnél az enalaprillal indított csoportban történt nemkívánatos esemény. A betegek compliance megfelelő volt.

3. táblázat:
Vérnyomás és
pulzus

	FIZIKÁLIS PARAMÉTEREK		
	BISOPROLOL	ENALAPRIL	ÖSSZES
Szívfrekvencia	n pulzus(SD)	n pulzus (SD)	n pulzus (SD)
0. hónap	21 72,9 (6,1)	19 80,1 (8,0)	40 76,3 (7,9)
6. hónap	21 74,2 (5,8)	19 73,5 (6,8)	40 73,9 (6,2)
12. hónap	21 71 (10,0)	17 73,1 (8,0)	38 71,9 (9,1)
Szisztolés vérnyomás	Hgmm (SD)	Hgmm (SD)	Hgmm (SD)
0. hónap	21 137,1 (10,6)	19 135,6 (12,2)	40 136,4 (11,3)
6. hónap	21 134,7 (9,1)	19 130,5 (6,9)	40 132,7 (8,3)
12. hónap	21 132,4 (8,3)	17 134,6 (10,3)	38 133,4 (9,2)
Diasztolés vérnyomás	Hgmm (SD)	Hgmm (SD)	Hgmm (SD)
0. hónap	21 86,5 (4,8)	19 83,9 (6,1)	40 85,3 (5,5)
6. hónap	21 82 (5,4)	19 82 (3,9)	40 82 (4,7)
12. hónap	21 85 (6,0)	17 86 (5,7)	38 85,4 (5,8)
Súly	kg (SD)	kg (SD)	kg (SD)
0. hónap	21 77,1 (12,1)	19 71,74 (10,5)	40 74,55 (11,5)
6. hónap	21 77,02 (11,3)	19 72,12 (9,4)	40 74,69 (10,6)
12. hónap	21 76,69 (10,2)	17 73 (8,3)	38 75,04 (9,5)

A NYHA OSZTÁLYOZÁS, VÉRNYOMÁS, TESTSÚLY, SZÍVFREKVENCIA

A NYHA osztályozás szerint egyik betegcsoportban sem történt számottevő változás, sem a monoterápiás fázis, sem a kombinációs kezelés végére (2. táblázat). A testsúly sem változott (3. táblázat). A 6. hónap végére a szisztolés vérnyomásérték mindkét csoportban csökkent. Ez a csökkenés a következő hat hónap során is fennmaradt (3. táblázat). Az enalaprillal kezdő csoportban szívfrekvencia 6,6/perccel vált alacsonyabbá a 6. hónap végére, és további 0,4/perc csökkenést mértünk a 12. hónap végén (3. táblázat). Ezzel ellentétben a bisoprolollal indított csoportban 1,3/perc emelkedést mértünk a 6. hónapban, ami a 12. hónap végére visszaállt (-1,3/perc).

ECHOKARDIOGRÁFIÁS PARAMÉTEREK – A BALKAMRA-FUNKCIÓK ÉS PARAMÉTEREK

MONOTERÁPIA

Az átlagos BKEF hasonló volt a két csoportban a vizsgálat kezdetén, ami a bisoprolollal kezdő betegeknél 28,5%-nak, míg az enalaprillal kezdő betegeknél 28,9%-nak adódott. A 6 hónapos monoterápia végén mindkét csoportban nagyobb BKEF mértünk (2. ábra). A monoterápia végére 18,5%-os ($p < 0,0001$) relatív javulás történt a bisoprolollal induló csoportban, ami $5,1 \pm 4,0$ EF-% és $33,6 \pm 4,2$ % közötti abszolút növekedésnek felel meg. Az enalaprillal indított csoportban 14,2%-os ($p = 0,0006$) relatív, valamint $4,0 \pm 4,1$ EF% és $32,9 \pm 4,3$ % közötti abszolút növekedést találtunk (csoportok között $p = 0,47$).

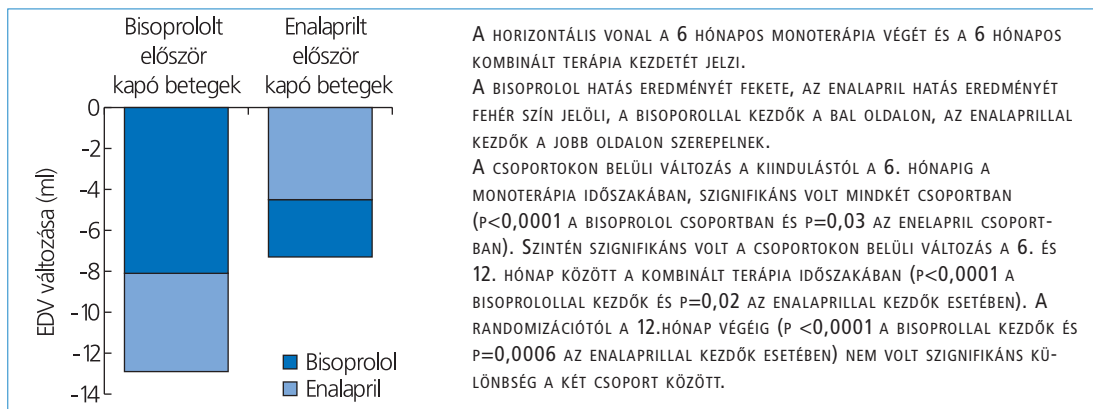
A 6 hónapos monoterápiás fázis alatt a BKEDV $8,1 \pm 4,7$ ml-rel ($p < 0,0001$) csökkent a bisoprolollal kezdő csoportban, szemben a $4,6 \pm 8,2$ ml-es ($p = 0,03$) csökkenéssel az enalaprillal indítóknál (csoportok között $p = 0,16$) (1. ábra). Az átlagos falvastagság (FV) $0,31 \pm 0,43$ mm-rel ($p = 0,004$) csökkent a bisoprolol, és $0,18 \pm 0,48$ mm-rel ($p = 0,11$) az enalapril kezdetű terápia során (csoportok között $p = 0,29$).

KOMBINÁLT KEZELÉS

A 6-tól a 12. hónapig a bisoprolol csoportban az átlagos BKEF további $2,4 \pm 2,0$ EF%-ot



1. ábra:
A bal kamrai végdi-
asztolás volumen
változása a kezelés
hatására

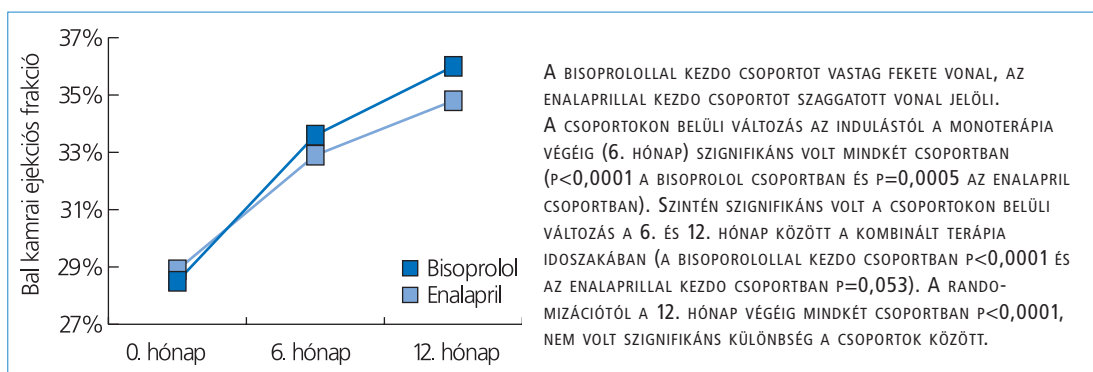


($p < 0,0001$) javult $36,0 \pm 4,1\%$ -ra az enalapril hozzáadása után. Az enalapril csoportban ugyanez $1,5 \pm 3,0$ EF%-ot ($p = 0,11$) javult, $34,8 \pm 4,3\%$ -ra a bisoprolol párhuzamos adagolását követően (2. ábra). A kezdéstől a 12. hónapig a BKEF $7,5 \pm 4,0$ EF%-ot ($p < 0,0001$) növekedett a bisoprolollal kezdőkénél és $6,0 \pm 4,6$ EF%-ot ($p < 0,0001$) az enalaprillal kezdő csoportban (csoportok között $p = 0,31$). A 6-tól a 12. hónapig az átlagos BKEDV további $4,8 \pm 3,8$ ml-rel ($p < 0,0001$) javult az enalapril hozzáadása után, míg a bisoprolol hozzáadása az enalaprilhoz további $2,9 \pm 4,7$ ml ($p = 0,02$) javulást eredményezett (1. ábra). A kezdéstől a 12. hónapig az átlagos BKEDV csökkenés $12,9 \pm 6,3$ ml ($p < 0,0001$) volt a bisoprolol, és $7,9 \pm 7,7$ ml ($p = 0,0006$) az enalapril csoportban (csoportok között $p = 0,16$). A 6-tól a 12. hónapig az átlagos falvastagság tovább csökkent $0,07 \pm 0,29$ mm-rel ($p = 0,27$) a bisoprolol csoportban az enalapril bevezetése után, és $0,38 \pm 0,45$ mm-rel ($p = 0,003$) a másik csoportban a bisoprolol bevezetése után (csoportok között $p = 0,014$). A kezdéstől a 12. hónapig az átlagos FV csökkenés $0,38 \pm 0,44$ mm-nek adódott ($p = 0,0008$) a bisoprolollal indítók, és $0,59 \pm 0,54$ mm-nek ($p = 0,0004$) az enalaprillal kezdők körében (csoportok között $p = 0,10$).

MEGBESZÉLÉS

A renin–angiotenzin–aldoszteron-rendszer ACE-gátlóval folytatott gátlása késlelteti a KSZE progresszióját és javítja a kórkép klinikai lefolyását (14–17). A fenti kedvező hatás tovább növelhető béta-blokkoló terápia kiegészítésével (16, 17). A béta-blokkolóval folytatott kombináció csökkenti a BK-i térfogatokat és javítja a BKEF-t is (18, 19). Az ACE-gátlóval elkezdett terápiának kedvező, balkamra-ürülést fokozó hatása van (9, 20, 21), hasonlóan a béta-blokkolóval indított kezelés is javítja a BKEF-t (10), azonban a CIBIS III-vizsgálatban a bisoprolol monoterápia során a szívelégtelenség rosszabbodását figyelték meg bizonyos esetekben (22). Jelen tanulmányban a bisoprolollal, illetve az enalaprillal indított KSZE terápia is hasonló kedvező hatást igazolt. A BKEDV, a FV és a BKEF mindkét csoportban, mind a hat hónapos monoterápiás, mind a teljes 12 hónapos periódus alatt – beleértve a hat hónapos kombinált kezelést is – kedvező irányú változást eredményezett. Eredményeink alapján kijelenthetjük, hogy a bisoprolollal vagy az enalaprillal kezdett terápia, majd a két gyógyszer kombinációja hasonló kedvező hatású. Azonban a klinikai jelek alapján (folyadékretenció, gyengeség, fáradékonyság, nya-

2. ábra:
A bal kamrai funkció
változása
a kezelés hatására





	BISOPROLOL		ENALAPRIL	
	n	%	n	%
Bal kamrai funkció				
0. hónap	21	28,5	19	28,9
6. hónap	21	33,6	19	32,9
12. hónap	21	36,0	17	34,8
Végdiasztolés térfogat	ml		ml	
0. hónap	21	156,6	19	145,9
6. hónap	21	148,5	19	141,4
12. hónap	21	143,7	17	138,6
Falvastagság	mm		mm	
0. hónap	21	14,0	19	14,0
6. hónap	21	13,7	19	13,8
12. hónap	21	13,6	17	13,4

4. táblázat:
Bal kamrai funkció
és struktúra

ki vénás teltség fokozódása), a gondos, elővigyázatos dózisztitrálás elengedhetetlen. Tekintettel arra, hogy a KSZE-ben szimpatikus hiperaktivitás előbb jelentkezik, mint a RAAS aktiválódása, ezért ha a BK szisztolés diszfunkció jelei mutatkoznak, a hiperadrenerg stá tus káros hatásait és következményeit a lehető leghamarabb meg kell szüntetni (23). Ennek ellenére, a vizsgálatunk a csoportok között semmilyen szignifikáns különbséget nem igazolt a BK-i struktúrák, vagy szisztolés funkciók változásában, ami alátámasztaná a fenti hipotézist.

A KSZE kezelésében a kialakult kóros funkcionális és strukturális elváltozások helyreállítása (fordított remodeling) fontos tényezője a betegség hosszú távú prognózisának (24). Ismeretes, hogy mind az ACE-gátlók, mind a béta-blokkolók képesek visszafordítani a szívizom kóros átrendeződését (remodellinget) (9, 25, 26). A remodeling hátterében különféle kórképek állhatnak; többek közt miokardiális infarktus, hipertónia, vagy miokarditisz. Bár a feni szívbetegségek különböző okok miatt alakulnak ki, hasonló módon vezetnek kamrai remodelinghez. Betegeink 80%-ában a hipertenzió állt a KSZE hátterében.

Az eredmények hasonló fordított remodeling hatást igazoltak, s e tekintetben lényeges, szignifikáns különbség a két gyógyszer között nem igazolható. Tekintettel azonban a jelen tanulmány relatíve alacsony mintaszámára, nem zárható ki a kétféle kezelési csoport közötti különbség. Bár statisztikailag bizonyítható eltérés nem igazolható, a bisoprolollal indított terápia számszerűleg mégis hatásosabban javította a BKEDV-ot és a BKEF-t is, mind a hat hónapos monoterápia,

mind a teljes 12 hónapos periódus alatt. Az 6-7%-kal emelkedett EF-érték összhangban áll az irodalomban közölt 5-10%-os növekedéssel (26).

A FV csak a bisoprolollal induló csoportban csökkent szignifikánsan a monoterápiás fázis alatt, míg az enalaprillal kezdő csoportban számszerűleg jobban csökkent a falvastagság a teljes 12 hónapos kezelés alatt, köszönhetően az erőteljesebb falvastagság-csökkenésnek a bisoprolol hozzáadásakor a 6. és 12. hónap között, összehasonlítva a bisoprolollal kezdőkkel, akik később kapták az enalapril. A csoportok közötti statisztikai különbség hiánya valószínűleg az alacsony mintaszámnak tulajdonítható.

A szívfrekvencia, mint a mortalitás és morbiditás ismert előrejelzője, ebben a tanulmányban nem magyarázza a béta-blokkoló terápia EF-ra vonatkozó előnyös hatásait, mert jelentős frekvenciacsökkenést nem észleltünk. Ez kissé meglepő, bár korábban kimutatták már, hogy a béta-blokkoló kezelés és a szívfrekvencia-csökkenés és a BK-funkció javulása közötti kapcsolat összetettebb, mint gondolták (26, 27). SZE esetén több alternatív mechanizmus lehetősége is felmerült a béta-blokkolók hatékonyságának igazolására (26, 28). A szívfrekvencia-csökkenés, a renin kibocsátó mechanizmusok, a gyulladá s os citokinek csökkenése mellett, a csökkent szubendokardiális iszkémia és még néhány más mechanizmus is hozzájárulhat a béta-blokkolók kedvező hatásához.

Irodalmi adat, hogy KSZE-ben a béta-receptor-blokkoló kezelés javíthatja a szívteljesítményt (19). Sliwa és munkatársai frissen diagnosztizált szívelégtelenségben szenvedő betegekből összeállított csoportban mutatták ki, hogy a béta-blokkolóval kezdett terápia jobban csökkenti a szívremodellinget, mint az ACE-gátlóval indított kezelés (10). A CARMEN-vizsgálat szerint az ACE-gátlók és béta-blokkolók kombinációja visszafordíthatja a kardiális remodelinget enyhe és közepes súlyos KSZE-ben, és csökkent BK-i szisztolés diszfunkcióban szenvedőkben, akiket már előzőleg optimális dózisu ACE-gátló kezelésben részesítettek (18). A CIBIS III-ban a betegek idősebbek voltak a Sliwa és mtsai által készített vizsgálatban résztvevőknél (10). Ez fontos lehet a fordított remodeling tekintetében, ami kevésbé volt kedvező a béta-blokkolóval indított csoportban, mint az ACE-gátlóval indítókkal a CIBIS III tanulmányban. A CARMEN-tanulmánnyal ellen-



tétben, a CIBIS III populáció nem volt korábban ACE-gátlóval kezelve (vagy angiotenzin-receptor-blokkolóval vagy béta-blokkolóval). Bár jelen tanulmányunkban a csoportok közötti különbségek statisztikailag nem voltak szignifikánsak, megfigyeléseink nem állnak szükségszerűen ellentmondásban a Sliwa eredményeivel, azaz, hogy a béta-blokkolóval indított terápiának kedvezőbb hatása lehet a szív struktúrájára, mint az ACE-gátlóval indított kezelésnek.

A korábbi megfontolások alapján a béta-blokkolók, a szív teljesítményére gyakorolt potenciális káros hatásuk miatt, kontraindikáltak voltak KSZE-ben. A jelenlegi új ESC ajánlás KSZE-ben az optimális dózisban beállított ACE-gátló kezelés mellé megfelelő dózisban adott béta-blokkolók alkalmazását javasolja (16). Az ajánlás szerint a kezelést alacsony dózissal béta-blokkolóval kell indítani, és a dózist lassan kell emelni, mivel potenciálisan károsan hathatnak a szív teljesítményére (16, 17). Ennek a ténynek a figyelembevétele még inkább fontos az idősebb betegek kezelésében. Jelen tanulmányban hasonló béta-blokkoló kezelési és dózistitrálási stratégia kedvezőnek igazolódott a szív struktúrájára és teljesítményére, még ACE-gátló bázisterápia nélküli csoportban is.

A TANULMÁNY KORLÁTAI

A populáció homogenitása, az a tény hogy, egy vizsgáló volt, az alacsony mintaszám és a KSZE etiológiája (85% hipertenzió az alvizsgálatban, szemben a 36%-os hipertenzió aránnyal a teljes CIBIS III-vizsgálatban) nyilvánvaló limitáló tényezői az adatok extrapolációjának. Következésképpen megállapít-

ható, hogy a fő CIBIS III-tanulmány megmutatta, hogy a kezdeti KSZE terápia bisoprolollal, majd kiegészítve enalaprilal enyhe és közepes, stabil szisztolés KSZE-ben hasonlóan hatékony a mortalitás és hospitalizáció vonatkozásában, mint a fordított sorrendű kezelés.

Echokardiográffal végzett alvizsgálatunkban a két kezelési stratégia hasonlóan hatásos volt a fordított remodelling és a BKEF szempontjából, mind a monoterápia, mind a kombinált kezelés alatt. A KSZE gyógyszeres kezelésében már törzskönyvezett, és még különféle klinikai kutatási fázisban levő számos gyógyszertől (eplerenon, vazopresszin-antagonisták, direkt renin-inhibitorok (aliskiren), nátriuretikus peptid analógok (BNP)) várható, hogy még kedvezőbben befolyásolja a KSZE-ben szenvedő hatalmas betegcsoport túlélését és életminőségét.

Jelen alvizsgálatunk eredményének figyelembe vétele, összhangban a teljes CIBIS III eredményével, bizonyos fokú terápiás szabadságot biztosít a kezelőorvos számára a stabil állapotú, enyhe és középsúlyos KSZE-ben szenvedő betegek ellátásában. A kezelőorvos egyéni döntése alapján kezdheti a kezelést akár béta-blokkolóval, akár ACE-gátlóval vagy a két szer kombinációjával. A két szer alacsony dózissal kombinációjával lehet kezdeni, fokozatosan kell a dózist az optimális szintig emelni. Ha KSZE átmenetileg progrediál, és folyadékretenció lép fel, a diuretikum adagjának növelése válhat szükségessé. Ha ez nem segít, akkor kerülhet sor a béta-blokkoló dózisének csökkentésére. Rendkívül fontos az egyénre szabott optimális béta-blokkoló dózis megtalálása és annak fenntartása.

IRODALOM

1. Zilahi Zs. A CIBIS III-vizsgálat eredményeinek jelentősége a háziorvosi gyakorlat számára. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 427–429.
2. Singh RB, Demeester F, Juneja, L, et al. New risk factors of heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 138–139.
3. Fuchs M, Drexler h. Pharmacotherapy of chronic heart failure: current status and future aspects. *Eur Heart J* 2002; 4 (Suppl 1): 181–187.
4. Zilahi Zs. Bisoprolol terápia szívelégtelen betegeknél háziorvosi szemszögből. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 2006; 11: 198–199.
5. Klinkle WP, Christie LG, Nichols WW, et al. Use of catheter-tip velocity pressure transducer to evaluate the left ventricular function. In man effects of intravenous propranolol. *Circulation* 1980; 61: 946–954.
6. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. on behalf of the CIBIS-III Investigators. Effects 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 trial. *Circulation* 2005; 112: 2426–2435.
7. Willenheimer R, Erdmann E, Follath F, et al. on behalf of the CIBIS-III investigators. Comparison of treatment initiation with bisoprolol versus enalapril in chronic heart failure patients: Rationale and Design of CIBIS-III. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 493–500.
8. Murray DR, Dugan J. Overview of recent clinical trials in heart failure: what is the current standard of care? *Cardiol Rev* 2000; 8: 340–347.
9. Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systemic review:



- Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Failure* 2007; 9: 129–135.
10. Sliwa K, Norton GR, Kone N, et al. Impact of initiating carvedilol before angiotensin inhibitor therapy on cardiac function in newly diagnosed heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1825–1830.
 11. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65–75.
 12. Reinschek NJ, Sutton MJ, et al. Non invasive determination of left ventricular enddiastolic stress. Validation of the method and initial application. *Circulation* 1982; 65: 99–108.
 13. Schmaizl KJG, Ormerod O. *Ultrasound in Cardiology*. Blackwell Science; 1994. 672–673. ISBN 0-86542-802-6.
 14. Francis GS, Benedict C, Johnston DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure: a sub study of the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 724–729.
 15. Greenberg B, Quinones MA, Koipillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction: results of the SOLVD echocardiographic sub study. *Circulation* 1995; 91: 2573–2581.
 16. The taskforce the diagnosis and treatment of acute chronic heart failure 2008 of the European society of cardiology. Developed in collaboration with the heart failure association of the ESC (HFA) and endorsed by European society of intensive care medicine (ESICM). *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008*. *EHJ* 2008; 29: 2388–2442.
 17. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Committee to update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure; *Circulation* 2005; 108: 1825–852.
 18. Gottlieb SS, Fischer ML, Kjekshus J, et al. Tolerability of beta-blocker initiation and titration in the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Circulation* 2002; 105, 1182–1188.
 19. 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.
 20. Sharpe N, Doughty RN. Left ventricular remodelling and improved Long-term outcomes in chronic heart failure. *Eur Heart J* 1998; 19 (SupplB): B36–B39.
 21. Massie BM, Kramer BL, Topic N. Acute and long term effects of captopril on left and right ventricular volumes and function in chronic heart failure. *Am Heart J* 1982; 104: 1197–1203.
 22. Dobre D, van Velthuisen DJ, Goulder MA, et al. Clinical effects of initial 6 months monotherapy with bisoprolol versus Enalapril in the treatment of patients with mild to moderate chronic heart failure. Data from the CIBIS III Trial. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 399–405.
 23. Doughty RH, Whalley GA, Gamble G, et al. Left ventricular remodelling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease: Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060–1066.
 24. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. on behalf of the international forum on cardiac remodeling. Cardiac remodeling Concept and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *JACC* 2000; 35: 569–582.
 25. Packer M, Antolopoulos GV, Berlin JA, et al. Comparative effects of carvedilol and metoprolol on left ventricular ejection fraction in heart failure: Results of a meta analysis. *Am Heart J* 2001; 141: 899–907.
 26. Waagstein F. *Betablockers in congestive heart failure*. (In: *Chronic Heart Failure*, eds: van Velthuisen DJ, Pitt B.) Beneke NI; Amsterdam: 2002.
 27. Lechat P, Escolano S, Golmard JL. Prognostic value of bisoprolol induced hemodynamic effects in heart failure during the cardiac insufficiency bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1997; 96: 2197–2205.
 28. de Grootte P, Delour P, Lamblin N, et al. Effects of bisoprolol in patients with stable congestive heart failure. *Annals de Cardiologie et Angéologie* 2004; 53: 167–170.