

BISOPROLOL - CONCOR® UN β_1 BLOCANT β_1 - SELECTIV

Anca Dalea*, V. Ghemigian**

REZUMAT

Bisoprololul este un β -blocant β_1 -selectiv cu raportul C_{i/β_1} față de C_{i/β_2} de 1:75, nu prezintă activitate simpatomimetică intrinsecă și nu are activitate stabilizantă membranară. Este un preparat atât lipofil cât și hidrofili cu un grad de metabolizare de 50%. Este legat de proteinele plasmatiche 30%. Prezintă o biodisponibilitate de 90%, absorbție de 90 și un timp de înjumătățire de 10 - 12 ore, fiind astfel posibilă administrarea într-o singură doză pe zi. Doza medie zilnică este de 10 mg. Prezintă efect inotrop negativ mic și nu prezintă afinitate clinică relevantă pentru receptorii β_2 la doze maxime. Prezintă un clearance balansat cu eliminare 50% hepatică (metabolizat) și 50% renal (ca produs nemodificat). Nu modifică fracțiile de colesterol și trigliceridele și nu influențează metabolismul glucidic. Bisoprololul are efect antihipertensiv în toate cazurile hipertensive investigate; va proteja miocardul ischemic. Bisoprololul va inhiba secreția bazală și stimulată de renină.

Studiile TIBBS și TIBBS-follow-up au demonstrat eficacitatea superioară a bisoprololului în comparație cu nifedipina cu eliberare lentă, conducând la ameliorarea bolii coronariene.

Studiile CIBIS și CIBIS II confirmă că β -blocantele cu bisoprololul ar trebui să ocupe un loc ferm în schema terapeutică a insuficienței cardiace congestive, reducând semnificativ mortalitatea pacienților cu ICC.

Cuvinte cheie: Bisoprolol, blocant β_1 -selectiv, clearance balansat.

Bisoprolol fumarat este denumirea comună internațională pentru (\pm)-1 {[α -(2-isopropoxietoxi)-p-tolil]oxi}-3-(isopropilamino)-2-propanol fumarat (2:1).

Bisoprololul este un derivat racemic de fenoxiaminopropanolol și aparține clasei terapeutice de β -blocante.

β_1 -selectivitate: S-au efectuat studii pe preparate membranare din reticulocite de șobolani (pentru receptorii β_2) și glande parotide de șobolan (pentru receptorii β_1) în plasmă umană, în scopul determinării constantelor de inhibiție (C_i) pentru bisoprolol, atenolol, betaxolol și blocantei specifici β_2 ICI 118, 551.

Raportul C_{i/β_1} față de C_{i/β_2} este 1:75 pentru bisoprolol, 1:35 pentru betaxolol, 1:35 pentru atenolol, 1,8:1 pentru propranolol și 300:1 pentru blocanții specifici β_2 (vezi fig. 1).

ABSTRACT

Bisoprolol - Concor® a β_1 -selective, β -blocker

Bisoprolol is a β_1 -selective β -blocker showing a ratio of C_{i/β_1} to C_{i/β_2} of 1:75, bisoprolol has no intrinsic β -sympathomimetic activity and no membrane-stabilising activity in the dose range relevant for β -receptor blockade. Bisoprolol is removed from the plasma via two equally effective routes of clearance - half dose is metabolised to inactive metabolites in the liver and the other half is excreted as the unchanged substance via the kidneys. Bisoprolol is both a lipophilic and hydrophilic drug with a degree of metabolism of 50%. It has a plasma protein binding of 30%. The bioavailability of bisoprolol from film-coated tablets is about 90%, an absorption of 90% and an elimination half life of 10 - 12 hours, meaning that bisoprolol can be administered once daily. The daily dosage is 10 mg. Bisoprolol shows only a small negatively inotropic effect and no clinically relevant affinity to the bronchial β_2 -receptors not even when plasma levels are at their peak. Bisoprolol generally induces no changes in cholesterol fractions, triglycerides and it doesn't affect the carbohydrate metabolism. Bisoprolol had an antihypertensive effect in all hypertension models investigated, is protecting the myocardium from ischaemia-related damage and is inhibiting the basal and stimulated renin secretion. The TIBBS and TIBBS-follow-up studies demonstrated that in patients with chronic stable angina, the number and duration of transient ischemic episodes as well as the ischemic burden were significantly more reduced than with nifedipine in a slow-release formulation.

The results of the CIBIS and CIBIS II studies confirm that β -blockers such as bisoprolol should have a firm place in the treatment regimen of CHF, reducing on top of standard therapy significantly the mortality in CHF patients.

Key words: Bisoprolol, β_1 -selective-blocker, balanced clearance

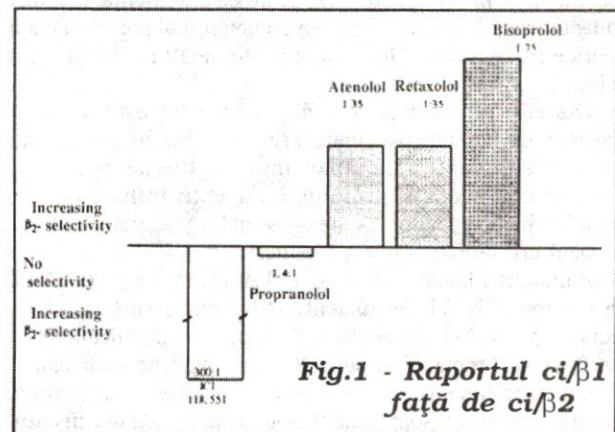


Fig.1 - Raportul c_i/β_1 față de c_i/β_2

* Anca Dalea - Medic Chimimport-export-plurinx SRL

** V. Ghemigian - Chimimport-export-plurinx SRL

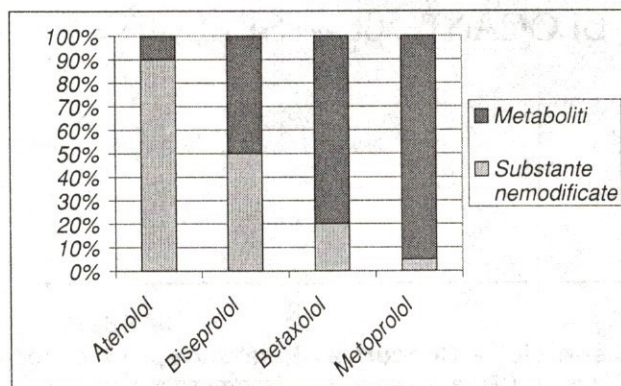


Fig. 2 - Eliminarea bisoprolol-ului din plasmă

În urma măsurătorilor de contractilitate pe atriul stâng stimulat electric la cobaii tratați anterior cu rezepină, nu s-a demonstrat prezența activității simpatomimetice intrinseci (ASI).

Bisoprololul nu are activitate stabilizantă membrară în dozele relevante pentru acțiunea β blocantă.

Farmacologia efectelor secundare: din studii efectuate pe animale, nu s-au descris efecte secundare nemenționate pentru bisoprolol sau efecte secundare majore, efectele de sedare fiind mult diminuate față de propranolol.

Toleranța la glucoză (investigată la șobolani) este doar puțin redusă la doze mari de bisoprolol față de propranolol.

Toxicologie: Studiile toxicologice efectuate nu au demonstrat leziuni organice ireversibile induse de bisoprolol. În experimentele pe animale nu a produs efecte citotoxice sau mutagenice. Bisoprololul, în doze mari, nu este embriotoxic sau teratogen, iar la șoarece și șobolan nu are efecte carcinogene.

Farmacocinetică: Proprietățile farmacocinetice favorizează administrarea într-o singură doză, asigurând o variabilitate inter- și intraindividuală foarte mică a concentrațiilor plasmatice.

Bisoprololul este atât lipofil (cu rată de absorbție crescută >90%) cât și hidrofili (timp de înjumătățire mare și efect de prim pasaj mic), ocupând cu un grad de metabolizare de 50% o poziție intermediară printre β blocantele lipofile și hidrofile.

Biodisponibilitatea pentru o tabletă filmată de bisoprolol este de 90%. Absorbția de bisoprolol este >90% (maxim 10% este inactivat prin metabolizare) și nu este influențată de nici un factor, astfel că administrarea de bisoprolol poate fi făcută în orice parte a zilei. Doza medie este de 10 mg/zi în priză unică.

Distribuție: Numai 30% din bisoprolol este legat în plasmă de proteinele plasmatice. Astfel în caz de interacțiuni cu alte substanțe, nu apar mutații de pe proteine. Farmacocinetica bisoprololului nu este influențată de modificările fiziopatologice ale proteinelor plasmatice, de ex. în cazul creșterii α_1 -glicoproteinelor.

Eliminarea bisoprololului din plasmă are loc pe două căi de clearance la fel de eficiente: - hepatică, sub formă de metaboliti inactivi și renală, sub formă nemodificată (vezi fig. 2: seria 1-metaboliti, seria 2 - substanță nemodificată).

Cinetica bisoprololului nu este dependentă de vârstă, biotransformarea bisoprololului nefiind accelerată nici în cazul pacienților hipertiroizi.

Timpul de înjumătățire al bisoprololului este de 10 - 12 ore,

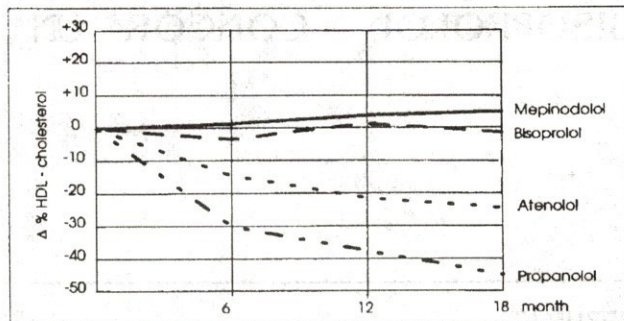


Fig. 3 - Modificări procentuale al HDL-cholesterol după tratament timp de 18 luni cu propranolol, atenolol, bisoprolol, sau mepindolol

ceea ce face posibilă administrarea unică, zilnică a medicamentului. Nivelele plasmatice maxime sunt atinse la 1 - 3 ore de la administrare.

Interacțiuni: Substanțele cu acțiune asupra enzimelor hepatice vor modifica în mod neglijabil eliminarea bisoprololului. Rifampicina (un inductor enzimatic hepatic puternic), administrată simultan, va scurta numai cu 35% timpul de înjumătățire al bisoprololului; ca regulă, nu este necesară ajustarea dozelor. Cimetidina, un inhibitor enzimatic hepatic puternic, nu va influența timpul de înjumătățire al bisoprololului. Astfel, nu s-au constatat interacțiuni între bisoprolol și inhibitorii enzimatici hepatici. Administrarea concomitentă de bisoprolol și teofilină nu a afectat proprietățile farmacocinetice ale acesteia din urmă. Administrarea concomitentă de bisoprolol și droguri anticoagulante nu a condus la modificarea timpului de protrombină.

Farmacologie clinică

Hemodinamică: În studii hemodinamice, s-a demonstrat că bisoprololul are un efect inotrop negativ minim.

Electrofiziologie: β -blocantele inhibă efectul stimulant electrofiziologic al adrenalinei. Frecvența centrilor de automatism primar și secundar va fi redusă, conducerea AV întârziată, iar perioada refractară a nodului AV va fi prelungită. Acțiunea bisoprololului asupra parametrilor electrofiziologici va corespunde acțiunii β blocantelor.

β_1 -selectivitate: Gradul de ocupare a receptorilor β_1 și β_2 poate fi determinat printr-un test specific receptorilor β_1 și β_2 , folosind serul voluntarilor/pacienților cărora li s-au administrat β -blocante. Datele obținute au demonstrat corelația directă dintre ocuparea procentuală a receptorilor β_1 și reducerea tahicardiei induse de efort. Administrarea de 5 sau 10 mg de bisoprolol nu a condus la blocarea receptorilor β_2 la acest model ex vivo/in vitro.

Funcția respiratorie: Bisoprololul este un blocant β_1 -selectiv fără afinitate clinică relevantă față de receptorii β_2 la concentrații maxime.

Circulația periferică: În cazul bisoprololului, efectele secundare manifestate prin fenomene de insuficiență circulatorie periferică, ca extremități reci sau sindromul de picioare grele, sunt rare.

În cazul apariției acestor efecte secundare, ele sunt atribuite apariției reducerii debitului cardiac.

Metabolism: În general, în cazul unui tratament prelungit, bisoprololul nu va conduce la modificarea fracțiilor de

colesterol, inclusiv a HDL-colesterol; nu va influența metabolismul glucidic.

Într-un studiu randomizat comparativ, 129 de pacienți hipertensivi au primit timp de 36 de luni, propranolol (160 mg/zi), atenolol (100 mg/zi), mepindolol (10 mg/zi) sau bisoprolol (10 mg/zi), urmate de o lună de medicație placebo.

Rezultatele studiului au demonstrat că bisoprololul modifică mai puțin trigliceridele decât propranololul sau atenololul, iar pe perioada celor 36 de luni de tratament nu s-au observat modificări semnificative statistic ale HDL-colesterolului. Nu au fost modificate nici colesterolul total și nici LDL-colesterolul (vezi fig. 3). Acest studiu confirmă ipoteza că selectivitatea mai mare conduce la o acțiune scăzută asupra lipidelor plasmatiche.

În cazul pacienților hipertensivi cu diabet zaharat tip II care necesită tratament, administrarea de bisoprolol nu face necesară monitorizarea pacientului, respectiv modificarea medicației antidiabetice orale.

Tensiunea arterială: Bisoprololul are efect antihipertensiv în toate cazurile hipertensive investigate; va proteja miocardul ischemic.

Tensiunea arterială în repaus: - Administrarea în doză unică de bisoprolol va normaliza tensiunea arterială pentru 24 de ore.

Tensiunea arterială în timpul efortului: Bisoprololul va controla peak-urile tensionale din timpul efortului pe o perioadă de 24 de ore. Astfel sunt evitate creșterile tensionale care pot apare în diversele situații cât și complicațiile cardiovasculare.

Bisoprololul va inhiba secreția bazală și stimulată de renină.

Rata de normalizare: Administrat ca monoterapie în hipertensiunea esențială, bisoprololul s-a dovedit a fi util la peste 80% din pacienți (scăderea tensiunii arteriale diastolice la 90 mmHg sau mai puțin la 24 de ore de la prima administrare). Efectul pe 24 de ore a fost garantat chiar și în condiții de stress.

Regresia hipertrofiei ventriculare stângi: Tratamentul cu bisoprolol conduce atât la reducerea hipertrofiei ventriculare stângi cât și la ameliorarea rezervei coronariene. Bisoprololul reduce valorile tensiunii arteriale și la pacienții în vârstă. Rezultatele unor studii deschise pe termen lung, în directă legătură cu vârsta, au demonstrat că bisoprololul este la fel de eficient la toate grupele de vârstă.

Calitatea vieții: Calitatea vieții a devenit o măsură relevantă a eficacității studiilor clinice. Informații referitoare la acest parametru pot fi obținute evaluând starea de sănătate generală sau măsuri specifice raportate la boală. Sub tratamentul cu bisoprolol calitatea vieții nu este afectată.

Boala coronariană: Bisoprololul are acțiune antianginoasă și antiischemică timp de 24 de ore după administrare; îmbunătățește evident simptomele pacienților cu angină pectorală.

Studiul TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) a demonstrat că pacienții cu angină stabilă sub tratament cu bisoprolol față de cei cu tratament cu nifedipin cu eliberare lentă, au prezentat un număr de episoade ischemice tranzitorii și o durată a acestora reduse semnificativ, precum și ameliorarea întregului tablou ischemic.

TIBBS-follow up a demonstrat că reducerea ischemiei a condus la o îmbunătățire a calității vieții pacienților.

Studii actuale: Insuficiență cardiacă congestivă (ICC). Studiul CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study) a

cuprins 641 de pacienți. CIBIS este un studiu european randomizat, controlat placebo, al cărui scop principal este evaluarea impactului bisoprololului comparativ cu placebo (ambele sunt administrate în asociere cu o medicație preexistentă) asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă de diverse etiologii. Rezultatele acestui studiu au arătat o reducere a mortalității cu 21% la grupul tratat cu bisoprolol, cu toate că nu a atins o semnificație statistică. Anumite subgrupe de pacienți au beneficiat de bisoprolol, ca de ex. pacienții cu etiologie neischemică, cu cardiomiopatie dilatativă și alură ventriculară > 80 bătăi/minut. De asemenea, bisoprololul a condus la o ameliorare în clasa NYHA, a redus episoadele de insuficiență cardiacă acută ce necesită spitalizare și a fost bine tolerat în comparație cu placebo.

Studiul **CIBIS II** este un studiu european extins. Obiectivul principal al acestui studiu a fost de a evalua efectul pe termen lung (mai mare sau egal cu 2,5 ani) a diferitelor doze de bisoprolol în comparație cu placebo, asupra mortalității de toate cauzele. Ambele tratamente au fost asociate cu tratamentul standard (diuretice și inhibitori ai enzimei de conversie) și administrate la 2647 de pacienți cu insuficiență cardiacă congestivă simptomatică și cu fracție de ejeție mai mică sau egală cu 35%. Studiul a fost terminat prematur la data de 5 martie a.c., deoarece o analiză interimară a demonstrat că mortalitatea de toate cauzele - obiectivul principal al studiului - a fost semnificativ redusă la grupul de pacienți tratați cu bisoprolol. Acest lucru a fost confirmat de Prof. Dargle de la Universitatea din Glasgow, Marea Britanie - din parte Comitetului Științific al CIBIS II. Rezultatele acestui studiu cu β -blocantul β_1 -selectiv bisoprolol sunt încurajatoare: ele confirmă că β -blocantele ca bisoprololul ar trebui să ocupe un loc ferm în schema terapeutică a insuficienței cardiace congestive.

Studiul CIBIS II a demonstrat cu succes faptul că bisoprololul, asociat cu tratamentul standard a redus semnificativ mortalitatea la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă.

Prin acestea bisoprololul este singurul β -blocant care și-a demonstrat eficacitatea într-un studiu al ICC extins, controlat placebo, al cărui scop principal a fost mortalitatea de orice cauză.

Bisoprololul este sintetizat de Merck KGaA, Darmstadt, Germania și este un produs de elită în clasa sa terapeutică.

BIBLIOGRAFIE

1. **Cruickshank J.M.:** The clinical importance of cardioselectivity and lipophilicity in beta blockers. *Amer. Heart. J.* 1980; 100: 160
2. **Lohmann FW:** Die beeinflussung des Stoffwechsels durch Beta-Rezeptoren-Blocker, *Klin. Wschr.* 1981; 59:49
3. **Von Arnim Th.:** The efficacy of bisoprolol in the treatment of coronary artery disease. In: *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*, 1997, 8, 69
4. **Von Arnim Th. et al.:** Medical Treatment to Reduce Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a Multicenter Trial Comparing Bisoprolol and Nifedipine. *JACC* 1995; 1:231
5. **Von Arnim Th.:** Prognostic Significance of Transient Ischemic Episodes; Response to Treatment Shares Improved Prognosis. *Results of the TIBBS-follow-up.* *JACC* 1995; 44th, Annual Scientific session: 88A.
6. **Bethge H. et Al.:** 24-Stunden-Wirkung von Bisoprolol

auf Ruhe- und Belastungsblutdruck. *Fortschr. Med.* 1989, 107: 153

7. **Brodde:** The pharmacology of bisoprolol. In: *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*, 1997, 8, 21

8. **Wellstein et al.:** Reduction of exercise tachycardia in man after propranolol, atenolol and bisoprolol in comparison to beta-adrenoceptor occupancy. *Eur Heart J.* 1989, 8 (Suppl. M), 3

9. **Wellstein et al.:** Affinity and selectivity of β -adrenoceptor antagonists in vitro. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986, 8, (Suppl. 11), 41

10. **Fogari et al.:** The clinical benefits of β_1 -selectivity. In: *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*, 1997, 8, 45

11. **Fogari et al.:** β -blocker effects on plasmalipids in antihypertensive therapy. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16 (Suppl. 5), 76;

12. **Leopold et al.:** Bisoprolol: pharmacokinetics and metabolism of bisoprolol. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1986, 8 (Suppl. 11), 16

13. **Hoffler et al.:** age dependence of therapy result and risk in the treatment of arterial hypertension? *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16 (Suppl. 5), 184

14. **Bethge et al.:** Bisoprolol in Angina pectoris. *Cardiovasc Drug Reviews* 1991, 2, 110.

15. **CIBIS, Investigators and Committees:** Lechat et al: A randomised trial of β -blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994, 90, 1765

16. **The CIBIS II Scientific Committee:** Design of the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Fundam. Clin. Pharmacol.* 1997, 11, 138.