

# Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę i beta-adrenolityki w leczeniu objawowej niewydolności serca

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the treatment of symptomatic heart failure

Marcin Grabowski

I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

## Abstract

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers are the main therapies used in the treatment of symptomatic systolic heart failure. In practice, those two groups are usually used simultaneously because of their complementary mechanism and effect. Current guidelines limit the list of recommended drugs to those, that were successfully tested in large randomised trials. In addition, they provide optimal dosage that was used in these studies. This article presents a summary of the current recommendations in this topic.

**Key words:** angiotensin-converting enzyme inhibitors, beta-blockers, heart failure, treatment

Kardiol Pol 2014; 72, supl. VI: 112–113

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) i beta-adrenolityki stanowią podstawę leczenia objawowej skurczowej niewydolności serca (HF). Chociaż w algorytmie leczenia inhibitory ACE stanowią pierwszy krok terapeutyczny, w praktyce zazwyczaj obie grupy są stosowane równocześnie ze względu na ich uzupełniający mechanizm i efekt działania. W przypadku inhibitorów ACE jest to zapobieganie niekorzystnej przebudowie lewej komory (tzw. remodelingowi), a w przypadku beta-adrenolityków — poprawa funkcji skurczowej, efekt przeciwniedokrwienno i efekt antyarytmiczny, włącznie z zapobieganiem nagłemu zgonowi sercowemu. Kolejne wyniki badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów ACE w skurczowej HF wykazywały zmniejszenie śmiertelności całkowitej, ryzyka hospitalizacji z powodu HF, złagodzenie objawów, poprawę wydolności fizycznej, jakości życia i zwiększenie tolerancji wysiłku. Podobnie w przypadku beta-adrenolityków udowodniono zmniejszenie śmiertelności, częstości hospitalizacji i poprawę samopoczucia.

Podsumowując aktualne zalecenia, u wszystkich pacjentów bez przeciwwskazań, u których stwierdza się frakcję wyrzutową lewej komory nieprzekraczającą 40%, zaleca się dołączenie inhibitora ACE do beta-adrenolityku lub dołączenie beta-adrenolityku do inhibitora ACE (lub antagonisty

receptora angiotensynowego przy nietolerancji inhibitora ACE), mając na celu osiągnięcie redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu HF i ryzyka przedwczesnego zgonu. Zalecenie to jest opatrzone najwyższą klasą i poziomem rekomendacji, tzn. klasą I oraz poziomem A. Należy zauważyć, że obecnie alternatywna dla inhibitorów ACE grupa terapeutyczna — antagoniści receptora angiotensynowego — nie jest traktowana jako równoważna i jest zalecana głównie w przypadkach nietolerancji inhibitorów ACE, np. z powodu kaszlu (klasa I, poziom A). Nie ma również silnych przesłanek do kojarzenia inhibitorów ACE i sartanów. Może to być uzasadnione w przypadku niemożności dołączenia antagonistów receptora mineralokortykoidowego, gdy nadal utrzymują się objawy, mimo leczenia inhibitorem ACE i beta-adrenolitykiem (klasa I, poziom A). Jest to konsekwencja ostatnich doniesień, w których wykazano istotną skuteczność kliniczną połączenia inhibitora ACE i antagonisty receptora mineralokortykoidowego (np. eplerenonu).

Ważnym elementem jest to, że w standardach ograniczono listę zalecanych inhibitorów ACE i beta-adrenolityków do tych, które były skutecznie zbadane w dużych, randomizowanych badaniach klinicznych i dodatkowo, powołując się na używane w tych badaniach schematy stosowania leków,

## Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Marcin Grabowski, I Katedra i Klinika Kardiologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1a, 02–097 Warszawa, e-mail: grabm@tlen.pl

Copyright © Polskie Towarzystwo Kardiologiczne

zaleca się ich dawki początkowe i docelowe. W przypadku inhibitorów ACE są to: kaptopril (dawka początkowa: 6,25 mg — 3 × dziennie; dawka docelowa: 50 mg — 3 × dziennie), enalapril (2,5 mg — 2 × dziennie; 10–20 mg — 2 × dziennie), lisinopril (2,5–5,0 mg — raz dziennie; 20–35 mg — raz dziennie), ramipril (2,5 mg — raz dziennie; 5 mg — 2 × dziennie), trandolapril (0,5 mg — raz dziennie, 4 mg — raz dziennie). W przypadku beta-adrenolityków wymienia się: bisoprolol (dawka początkowa: 1,25 mg — raz dziennie; dawka docelowa: 10 mg — raz dziennie), karwedilol 3,125 mg — 2 × dziennie; 25–50 mg — 2 × dziennie), bursztynian metoprololu (CR/XL) (12,5–25 mg — raz dziennie, 200 mg — raz dziennie), nebiwolol 1,25 mg — raz dziennie; 10 mg — raz dziennie). Zalecenie takie nie tylko precyzuje wybór konkretnych preparatów, ale także ułatwia w praktyce określenie celu terapeutycznego (osiągnięcie pełnej docelowej lub maksymalnej tolerowanej dawki) i zdefiniowanie dawek alternatywnych preparatów ze spodziewaną podobną siłą działania w obrębie grupy terapeutycznej.

Inhibitory ACE są zazwyczaj dobrze tolerowane i rzadko mogą wywoływać hipotonię, pogorszenie funkcji nerek, hiperkaliemię, kaszel i sporadycznie obrzęk naczynioruchowy. Beta-adrenolityki są również dobrze tolerowaną grupą terapeutyczną, choć mogą powodować osłabienie, zmęczenie, hipotonię, bradykardię, zaburzenia przewodzenia i nasilenia objawów HF.

Docelowa dawka powinna być osiągnięta poprzez podwajanie dawki w odstępach nie krótszych niż 2 tygodnie, choć w warunkach szpitalnych, z intensywniejszą kontrolą kliniczną, może odbywać się to szybciej. W przypadku inhibitorów ACE ostrożność należy zachować u pacjentów z upośledzoną funkcją nerek. Kontrolę parametrów nerkowych i elektrolitów zaleca się po 1–2 tygodni od rozpoczęcia terapii i po 1–2 tygodni po każdej modyfikacji dawkowania. Wzrost stężenia kreatyniny do 50% powyżej wartości

wyjściowej lub nieprzekraczającej 266  $\mu\text{mol/l}$  (3 mg/dl) (bez spadku eGFR < 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oraz zwiększenie stężenia potasu nieprzekraczającego 5,5 mmol/l mogą być akceptowalne. W przypadku nadmiernego wzrostu mocznika, kreatyniny (o 100%, > 310  $\mu\text{mol/l}$  [3,5 mg/dl]), spadek eGFR < 20 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), potasu (> 5,5 mmol/l) należy zaprzestać terapii i zlecić konsultację specjalistyczną. W takich sytuacjach zawsze trzeba rozważyć dodatkowe, często nakładające się przyczyny, takie jak równoczesne przyjmowanie leków nefrotoksycznych (np. niesteroidowe leki zapalne), suplementację potasu czy zmniejszenie dawki diuretyku pętlowego.

Kontrola leczenia beta-adrenolitykiem uwzględni ocenę tętna, ciśnienia tętniczego i objawów HF (obrzęki obwodowe, zmiana masy ciała). W przypadku łagodnego nasilenia objawów HF można podtrzymać terapię beta-adrenolitykiem lub zmniejszyć dawkowanie. W cięższych przypadkach może zaistnieć konieczność wstrzymania terapii, jednak trzeba pamiętać o jak najszybszym powrocie do leczenia, najczęściej jeszcze przed wypisem. Obniżenie się tętna do wartości < 50 uderzeń na minutę z towarzyszącymi objawami (osłabienie, hipotonia) powinno skłaniać do zmniejszenia dawki lub, przy bardziej nasilonych objawach, zaprzestania terapii.

**Konflikt interesów:** honoraria wykładowe od firm: Abbott, Actavis, Adamed, Berlin-Chemie, Polfa, Polpharma, Sanofi.

### **Zalecane piśmiennictwo**

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD 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.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: Addenda. *Eur Heart J*, doi:10.1093/eurheartj/ehs104.