

OPTIMALIZACE LÉČBY CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ ACE INHIBITORY A BETABLOKÁTORY

doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.

Klinika kardiologie IKEM, Praha

ACE inhibitory a betablokátory patří k základním lékům chronického srdečního selhání. ACE inhibitory jsou doporučovány jako léky první volby, jsou však důvody k domněnce, že nejde vždy o nejlepší postup. Recentně publikované výsledky studie CIBIS III ukázaly, že zahájení léčby ACE inhibitory nemá žádné výhody proti volbě opačného pořadí léků. Zůstává na uvážení lékaře, aby po posouzení konkrétní klinické situace volil nejlepší variantu. Cílem je vždy léčba kombinovaná, která přináší nemocnému největší prospěch.

Interní Med. 2006; 3: 138–141

Úvod

Blokáda tvorby angiotenzinu II nebo jeho účinku po vazbě na receptor AT₁ je velmi efektivním způsobem léčení nemocných s chronickým srdečním selháním (CHSS). Snížení úmrtnosti zjištěné ve studii CONSENSUS (3) se opakovaně potvrdilo ve velkých randomizovaných studiích a dnes jsou ACE inhibitory považovány za základ farmakologické léčby všech stadií CHSS, asymptomatické dysfunkce LK i pacientů rizikových z hlediska rozvoje srdečního selhání (15, 18). Kontraindikací je pouze anamnéza angioneurotického edému a bilaterální stenóza ledvinových tepen. Opatrnosti je třeba u pacientů s hyperkalemií (K^+ > 5,0 mmol/l), těžší poruchou funkce ledvin (SCr > 220 μ mol/l) a symptomatickou hypotenzí (STK < 90 mmHg). V některých případech je ACE inhibitor vhodné kombinovat s AT₁ blokátory. Tato kombinace vede ke kompletnější blokádě renin-angiotenzin-aldosteronového (RAAS) systému a u některých nemocných může dále zlepšit průběh selhání srdce (10). Při léčbě ACE inhibitorem se snažíme dosáhnout dávky, která byla účinná v mortalitních studiích, v pokročilé fázi onemocnění jsme však často limitováni rozvojem hypotenze, zvláště při současném podávání vysokých dávek diuretik. Dnes máme k dispozici celou řadu léků této skupiny (16).

Betablokátory se v léčení srdečního selhání prosazovaly obtížněji. Jejich negativně inotropní účinek byl na první pohled přirozenou překážkou jejich indikace u selhávajícího srdce. Již poinfarktové studie z 80. let minulého století však naznačily, že účinky betablokátorů jsou komplexnější (6). U nemocných po infarktu se sledovalo především ovlivnění náhlé smrti, rozborů podskupin však ukázaly, že největší prospěch měli pacienti s komplikovaným průběhem infarktu a dysfunkcí LK (5). Bylo zřejmé, že nesporný kardiodepresivní účinek se po nějaké době ztrácí a projevuje se oddálený „biologický“ účinek projevující se stabilizací stavu, poklesem hladin

neurohumorálních působků v krvi a někdy i reverzní remodelací LK. Oslabení časného účinku lze dosáhnout stupňovanou titrací dávky. Tyto zkušenosti již dovolily koncipovat velké mortalitní studie, které jednoznačně prokázaly nejen zlepšení průběhu srdečního selhání, ale i snížení mortality (2, 9, 12). Zkušenosti s betablokátory u srdečního selhání byly přirozeně nejdříve získány v souborech nemocných s méně pokročilým onemocněním, při opatrné titraci snášejí však betablokátory i nemocní v pokročilé fázi srdečního selhání (NYHA IV) za předpokladu, že nejsou projevy akutní dekompenzace (11, 13). Na rozdíl od ACE inhibitorů nemůžeme efekt očekávat od celé lékové skupiny, za betablokátory s ověřeným účinkem se považuje bisoprolol, carvedilol, metoprolol a nebivolol.

Naprostá většina nemocných s CHSS ve studiích s betablokátory měla zavedenou léčbu ACE inhibitorem. Studie tak vlastně testovaly účinky kombinace ACE inhibitoru a betablokátoru proti ACE inhibitoru. Přitom je řada důvodů, které svědčí ve prospěch betablokátoru jako léku první volby:

- 1) adrenergní stimulace předchází aktivaci RAAS systému
- 2) betaadrenergní blokáda více ovlivňuje výskyt náhlé srdeční smrti
- 3) betablokátory mají větší antiremodelační účinek
- 4) blokáda sympatiku ovlivňuje i RAAS systém. Ve prospěch ACE inhibitoru lze uvést, že léčbu je možné (a vhodné) zahájit již v období neúplné kompenzace.

Evidence pro užití betablokátoru jako léku první volby byla doposud zcela nedostatečná. Problémem se zabývala pouze studie CARMEN (14), kde byl hodnocen echokardiografický parametr – index systolického objemu LK. U nemocných s méně pokročilým srdečním selháním byla zahájena léčba enalapilem, carvedilem nebo kombinací obou těchto

láték. V průběhu 18měsíčního sledování došlo k významnému poklesu uvedeného ukazatele srdeční dilatace a funkce pouze ve skupinách s betablokáto-rem. Efekt kombinace byl přitom nejvýraznější.

Nedostatek informací se promítá i do doporučení pro diagnostiku a léčbu CHSS, jak v evropských, tak v amerických textech jsou ACE inhibitory uváděny jako první volba léčby (4, 7). Stejně doporučení nalezneme i v posledních platných doporučeních České kardiologické společnosti (16).

Studie CIBIS III

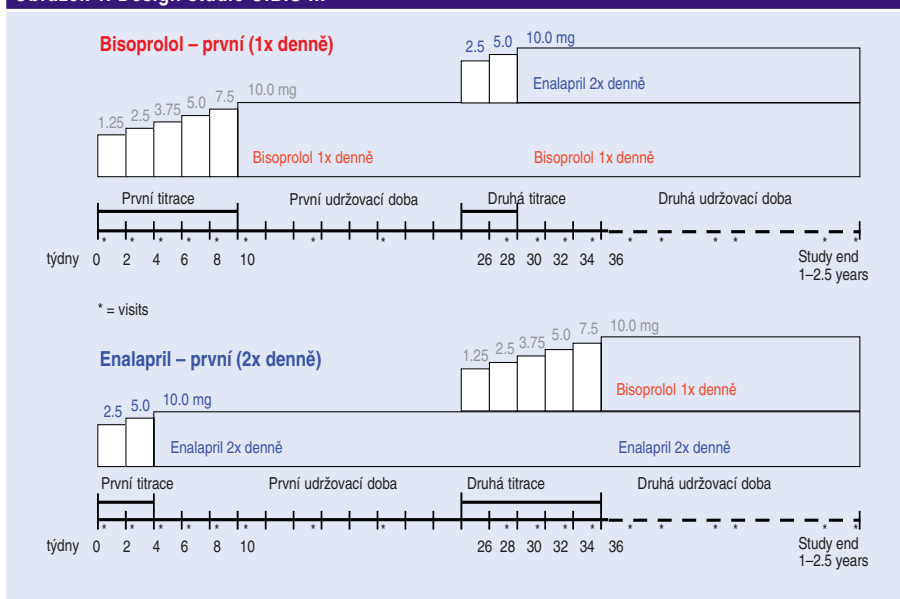
Na pozadí této úrovně znalostí byla koncipována a provedena studie CIBIS III (17). Je to první velká mortalitní studie, která zkoumala bezpečnost a účinnost zahájení léčby CHSS ACE inhibitorem nebo betablokáto-rem. Záměrem bylo prokázat, že zahájení léčby bisoprolelem následované kombinací bisoprolol a enalapril je srovnatelné se zahájením léčby enalapilem následované kombinací léčbou enalapril a bisoprolol. Jako primární cíl byl stanoven vliv na celkovou mortalitu a počet hospitalizací. Tento složený „end point“ a několik dalších ukazatelů bylo hodnoceno na konci monoterapie a při ukončení studie.

Zařazování byli pacienti ve věku 65 let a více s kompenzovaným srdečním selháním při systolické dysfunkci LK (EF $\leq$ 35 %). Vylučovací kritéria jsou uvedena v tabulce 1. Nemocní byli náhodně rozdě-

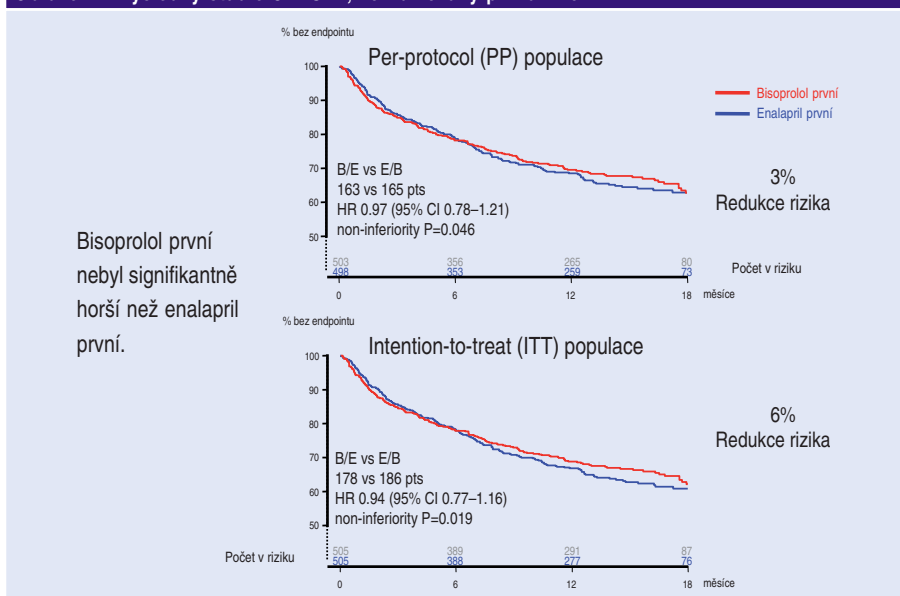
Tabulka 1. Studie CIBIS III, vylučovací kritéria

- > 7 dní ACE-I, ARB či betablokátor v posledních 3 měsících
- PTCA či CABG v posledních 3 měsících
- CMP v posledním měsíci, či CMP s následky v posledních 6 měsících
- Klidová TF < 60 tepů za minutu (bez KS)
- Klidový TKs < 100 mm Hg
- Kreatinin > 220 μ mol/l
- > 1st AV-blok bez kardiostimulátoru
- Chronická obstrukční porucha průduchů, která je kontraindikací podání bisoprololu

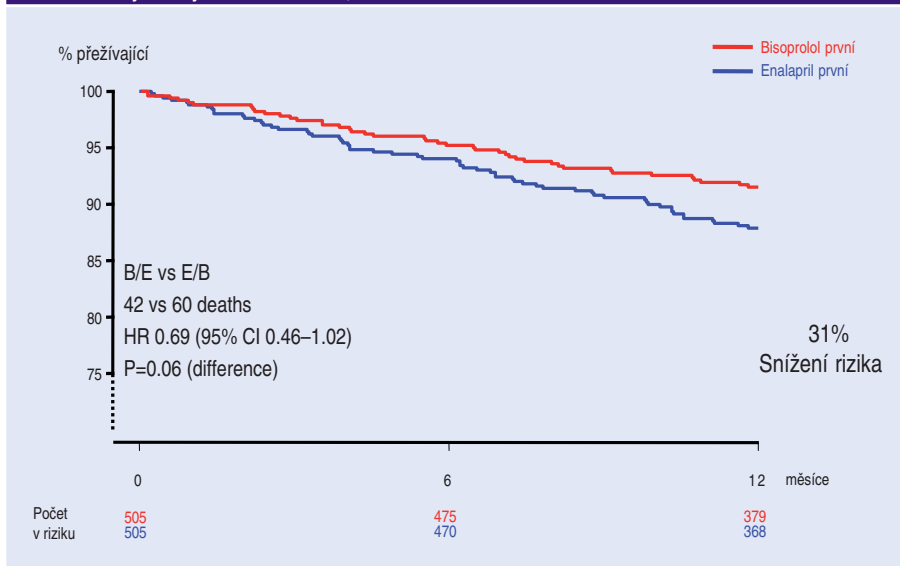
Obrázek 1. Design studie CIBIS III



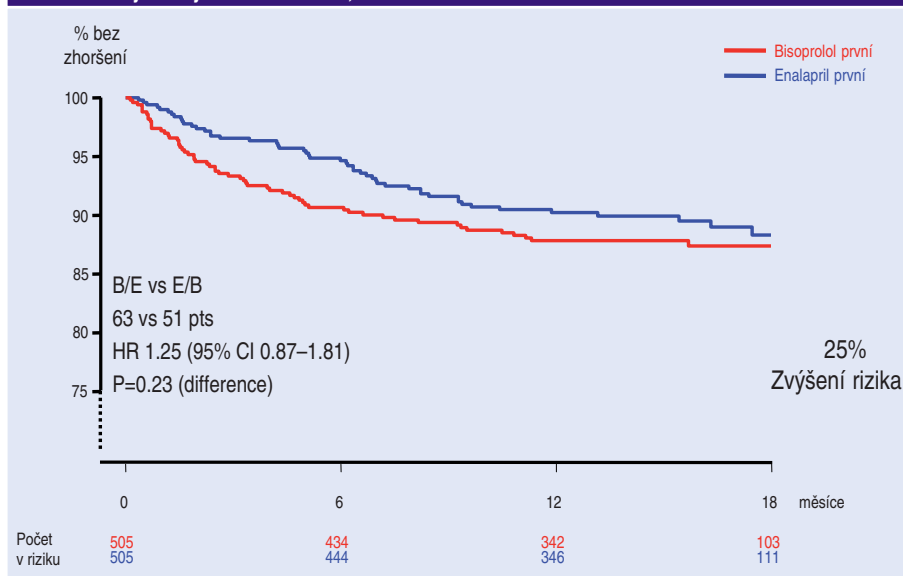
Obrázek 2. Výsledky studie CIBIS III, kombinovaný primární cíl



Obrázek 3. Výsledky studie CIBIS III, celková mortalita



Obrázek 4. Výsledky studie CIBIS III, zhoršení srdečního selhání



Tabulka 2. Studie CIBIS III, vstupní charakteristika

	Bisoprolol první (n=505) Mean / n	% / SD	Enalapril první (n=505) Mean / n	% / SD
Věk (roky)	72,4	5,8	72,5	5,7
Muži	333	65,9	356	70,5
NYHA II/III	245 / 260	48,5/51,5	250 / 255	49,5 / 50,5
LVEF (%)	28,8	4,8	28,8	5,2
TF / min	78,8	13,8	79,5	13,2
TK (mm Hg)	134/80	17/10	134/81	17/10
Etiologie				
ICHHS	309	61,2	321	63,6
Hypertenze	197	39,0	172	34,1
Diabetes	95	18,8	113	22,4
Diuretika	430	85,1	421	83,4
Klíčková	361	71,5	338	66,9
Verospiron	72	14,3	62	12,3
Digitalis	166	32,9	155	30,7

leni do dvou skupin lišících se podle léku, kterým byla terapie zahajována (obrázek 1). Cílová dávka bisoprololu byla 10 mg/d. titrační fáze trvala 10 týdnů. Cílová dávka enalaprilu byla 20 mg/d. titrační fáze 4 týdny. Po 6 měsících monoterapie byla zavedena kombinovaná léčba a nemocní byli dále sledováni nejméně 1 rok (1–2,5 roku). Vstupní charakteristiky obou souborů byly srovnatelné (tabulka 2).

Studie potvrdila, že bisoprolol jako první volba (B/E) nebyl signifikantně horší než enalapril (E/B). Kombinovaného primárního cíle dosáhlo 178 pacientů ve skupině B/E a 186 pacientů ve skupině E/B (n.s.) (obrázek 2). Při rozboru podskupin byl nalezen statisticky významný rozdíl u nemocných s EF LK < 28 %, kde se skupina B/E ukázala významně lepší.

Při hodnocení celkové mortality (jeden ze sekundárních cílů) bylo doloženo 31 % snížení rizika ve skupině B/E: do 12 měsíců zemřelo 42 nemocných, oproti 60 nemocným ve skupině E/B (HR

0,69, $p = 0,06$) (obrázek 3). Naproti tomu však byla ve skupině B/E tendence k vyššímu výskytu srdečního selhání vyžadujícího hospitalizaci: 63 vs. 51 nemocných, HR 1,25, $p = 0,23$ (obrázek 4). Oba léky byly dobře tolerovány. Více než 50 % cílové dávky bisoprololu dosáhlo 82–86 % nemocných, více než 50 % cílové dávky enalaprilu 72–90 %, vždy významně více u léku, který byl podáván jako první.

Diskuze a praktické dopady studie

Hlavním závěrem studie je, že u nemocných s kompenzovaným CHSS II-III zůstává na rozhodnutí klinika, zda jako lék první volby použije ACE inhibitor nebo betablokátor. Cílem je vždy léčba kombinovaná, která má zřejmě největší „antiremodelační“ potenciál. Jednou z kritických připomínek ke studii CIBIS III může být příliš dlouhá fáze monoterapie. Dá se předpokládat, že časnější podání ACE inhibitoru by zabránilo některým z případů zhoršení srdečního selhání, ke kterému do-

šlo během terapie bisoprololem. V praxi se budeme snažit kombinace ACE inhibitoru a betablokátoru dosáhnout rychleji než ve výše uvedené studii.

Při léčbě konkrétního pacienta, při vědomí výsledku studie CIBIS III, budeme mít více volnosti při volbě léku podle klinické situace. U nemocného s asymptomatickou dysfunkcí LK bude lékem první volby spíše betablokátor, od kterého můžeme očekávat větší účinek na velikost a funkci komory (8). Naproti tomu u nemocných s recentní nebo odeznívající dekompenzací srdečního selhání bude logickou volbou ACE inhibitor následovaný betablokátozem po plné kompenzaci stavu. Z léčby ACE inhibitory mohou mít prospěch i nemocní s rizikem vzniku diabetu a akutních koronárních příhod (18).

Při úvaze o zahájení léčby CHSS neurohumorálními blokátory se často intuitivně řídíme stupněm dysfunkce LK. U nemocných s výrazně sníženou EF LK se zdá logická volba ACE inhibitoru jako prvního léku. Výsledky studie CIBIS III však tuto prvoplánovanou úvahu nepotvrzují. Naopak – při analýze podskupin se ukázalo, že nemocní s EF LK < 25 % mě-

li větší prospěch z postupu, kdy léčba byla zahájena betablokátozem. Tento náález není v rozporu s výsledky předchozích studií u nemocných po IM nebo s pokročilým srdečním selháním (1). Design studie

CIBIS III neumožňuje bližší rozbor příčiny, můžeme pouze spekulovat, že u těchto pacientů je nejzřetelnější účinek betablokátoru na ovlivnění remodelace LK a/nebo výskyt náhlé smrti.

Literatura

- Berger R, Strecker K, Hülsmann M. et al.: Experience with β -blocker therapy in patients with advanced heart failure evaluated for HTx. *J Heart Lung Transpl.* 2000; 19: 1081–1088.
- The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *LANCET* 1999; 353, 9–13.
- The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316: 1429–1435.
- ESC Guidelines. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: full text (update 2005). The task force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.*, 2005; 26: 2473–2474.
- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1998; 339: 489–497.
- Hjalmarson Å, Herlitz J, Målek I. et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. *Lancet* 1981; 2: 823–827.
- Hunt SA, et al. ACC/AHA 2005. guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *ACC Current Journal Review* 2005; 14: 41–45.
- Lowes BD, Gill EA, Rodrigue-Larain J, et al. Carvedilol is associated with a reversal of remodelling in chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 1–407.
- MERIT-HF Study Group: Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure; Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001.
- McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function treated with an ACE inhibitor: the CHARM-Added Trial. *Lancet* 2003; 362: 767–771.
- Otterstad JE, Ford I. The effects of carvedilol in patients with impaired left ventricular systolic function following an acute myocardial infarction. How do the treatment effects on total mortality and recurrent myocardial infarction in CAPRICORN compare with previous beta-blocker trials? *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 495–499.
- Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. for the US carvedilol heart failure study group: The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349.
- Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1651–1658.
- Remme WJ. The Carvedilol and ACE-inhibitor Remodelling Mild heart failure Evaluation trial (CARMEN) – rationale and design. *Cardiovascular Drugs and Therapy* 2001; 15: 69–77.
- The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325: 292–302.
- Špíňar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001; 43: K123–137.
- Willenheimer R, Erdmann E, Follath F, et al. Comparison of treatment initiation with bisoprolol vs. enalapril in chronic heart failure patients: rationale and design of CIBIS-III. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 493–500.
- Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342: 145–153.

doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.
Klinika kardiologie IKEM
Víteňská 1958, 140 21 Praha 4
e-mail: ivan.malek@medicon.cz