

Farmakoterapia srdcového zlyhávania

doc. MUDr. Peter Mitro, PhD.

III. interná klinika LF UPJŠ a FNLP, Košice

Srdcové zlyhávanie predstavuje závažné ochorenie s vysokou mortalitou. Cieľom farmakoterapie srdcového zlyhávania je zlepšiť prognózu pacienta a súčasne kvalitu života pacienta. Základom terapie srdcového zlyhávania sú v súčasnosti ACE inhibítory (pri ich intolerancii sartány) a betablokátory. Obidve skupiny liekov signifikantne znižujú mortalitu pacientov so srdcovým zlyháváním a sú indikované ako prvostupňová terapia. Pri pokročilejších formách srdcového zlyhávania sa do liečby pridávajú antagonisti aldosterónu (spironolaktón a eplerenón), ktoré majú tiež priaznivý vplyv na mortalitu. Okrem liekov zlepšujúcich prognózu pacienta sú k dispozícii tiež symptomaticky pôsobiace lieky. Symptomatická terapia zahŕňa najmä diuretiká a digoxín. Digoxín je vo vzťahu k mortalite neutrálny. Mortaltné štúdie s diuretikami chýbajú.

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie, terapia, betablokátory, ACE inhibítory, sartány.

Pharmacological therapy of the heart failure

Heart failure is a serious disease with high mortality. The goal of the pharmacological therapy is to improve the prognosis of patient and to improve the quality of his life. ACE inhibitors (or sartans, if ACEI are not tolerated) and beta-blockers represent the cornerstone of the heart failure management. Both groups of drugs are able to decrease the mortality and are indicated as a first line therapy. More advanced forms of heart failure require an addition of aldosterone antagonists (spironolactone, eplerenone) to the treatment, which are also able to decrease the mortality. Besides drugs improving the prognosis of the patient, also symptomatic therapy is available. Diuretics and digoxin represent symptomatic therapy. Digoxine is neutral in regard to mortality. Mortality data about diuretic therapy are not available.

Key words: heart failure, therapy, beta-blockers, ACE inhibitors, sartans.

Via pract., 2009, roč. 6 (1): 7–9

Úvod

Srdcové zlyhávanie predstavuje závažné ochorenie s vysokou mortalitou.

Cieľom farmakoterapie srdcového zlyhávania (SZ) je predovšetkým zlepšiť prognózu pacienta, t. j. **redukovať mortalitu**. Nemenej dôležitou stránkou terapie je ale snaha o **zlepšenie kvality života** pacienta so SZ, čo je možné dosiahnuť liečbou jednotlivých symptómov, predovšetkým dýchavičnosťou, retencie tekutín, opuchov, intolerancie námahy. Symptomatickou terapiou je tiež ovplyvnenie bolesti a strachu v terminálnom štádiu srdcového zlyhávania (*end of life care*).

Základ farmakoterapie

Základom terapie SZ sú v súčasnosti **ACE inhibítory** (pri ich intolerancii sartány) a **betablokátory**. Obidve skupiny liekov signifikantne znižujú mortalitu pacientov so SZ a sú (pri absencii kontraindikácií) indikované ako prvostupňová terapia SZ (t. j. v štádiách NYHA I a II). Pri pokročilejších formách SZ (NYHA III a IV) sa do liečby pridávajú **antagonisti aldosterónu** (verospirón a eplerenón), ktoré majú tiež priaznivý vplyv na mortalitu. Okrem liekov ovplyvňujúcich prognózu pacienta používame tiež symptomaticky pôsobiace lieky, ktoré redukujú dýchavičnosť a opuchy, a teda zlepšujú kvalitu života pacienta.

Ide o diuretiká a digoxín. Digoxín je vo vzťahu k mortalite neutrálny (štúdia DIG), väčšie mortaltné štúdie s diuretikami chýbajú (1).

ACE inhibítory

Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) je základným neurohumorálnym systémom regulujúcim objem extracelulárnej tekutiny a tlak krvi. Aktivácia RAS a sympatikového nervového systému je najdôležitejším patogenetickým neurohumorálnym mechanizmom SZ. Blokáda tejto neurohumorálnej aktivity dokáže priaznivým spôsobom ovplyvniť mortalitu u pacientov so SZ.

Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACEI) v súčasnosti predstavujú základ farmakoterapie SZ. Sú **indikované u každého pacienta so SZ** bez ohľadu na prítomnosť symptómov alebo ich závažnosť.

Kontraindikáciou ich podávania je obojstranná **stenóza renálnych artérií, obličkové zlyhanie** s hladinou kreatinínu nad 220 $\mu\text{mol/l}$, **hladina draslíka nad 5,0 mmol/l, anamnéza angioedému a ťažká stenóza aorty** (2).

Hlavným nežiaducim účinkom ACEI je **zhoršenie obličkových funkcií, hyperkaliémia, hypotenzia a suchý dráždivý kašeľ**. Preto je úvodná dávka u pacientov so SZ redukovaná a postupne dávku titrujeme do cieľových dávok,

ktoré sa ukázali ako účinné vo veľkých randomizovaných štúdiách.

Limitujúcim faktorom zvyšovania dávky ACEI je pokles TK a zhoršenie obličkových funkcií – je nutná ich kontrola po 1 týždni a 4 týždňoch od začatia terapie. Je ale potrebné si uvedomiť, že vzostup hladiny kreatinínu je sprievodným znakom terapie ACEI o súvisí s poklesom intraglomerulárneho tlaku. Za akceptovateľný sa považuje vzostup kreatinínu až do 50 % východiskovej hodnoty alebo do 265 $\mu\text{mol/l}$. Pri hladine nad 265 $\mu\text{mol/l}$ je nutná dávka ACEI znížiť na polovicu za dôsledného monitorovania obličkových funkcií. Dôvodom na okamžité prerušenie terapie ACEI je vzostup hladiny kreatinínu nad 310 $\mu\text{mol/l}$. Rovnako dôležitá je kontrola kaliémie, pri vzostupe hladiny nad 5,5 mmol/l redukujeme dávku na polovicu a pri hladine nad 6,0 mmol/l terapiu ACEI prerušujeme.

Priaznivý vplyv ACEI bol dokázaný pri **ťažkom srdcovom zlyhaní** (štúdia CONSENSUS) i **stredne ťažkom a ľahkom SZ** ako aj u **asymptomatickej ľavokomorovej dysfunkcie** (štúdia SOLVD). ACEI dokážu redukovať rozsah remodelácie ľavej komory (LĽK) u pacientov po infarkte myokardu (IM), ak sú podané vo včasnej fáze po IM (do 10 – 14 dní). Priaznivé účinky ACEI sú závislé na dávke, snahou je podávať maximálne tolerované dávky ACEI (3). **Cieľová dávka**

u **ramiprilu** je 2 x 5 mg denne, **trandolaprilu** 4 mg denne, **perondoprilu** 10 mg denne, **lizinoprilu** 20 – 35 mg denne a **enalaprilu** 2 x 20 mg denne.

Betablokátory

Aktivácia sympatikového nervového systému je spojená s remodeláciou ĽK a vznikom arytmií. Stupeň sympatikovej aktivácie ovplyvňuje prognózu pacienta v negatívnom zmysle. Noradrenalin má priamy toxický vplyv na kardiomyocyty (4).

Betablokátory (BB) sú **indikované u pacientov s ľahkými až ťažkými symptómami SZ** (funkčná trieda NYHA II – IV), ktorí užívajú maximálne tolerovanú dávku ACEI (alebo sartánu). Pri začatí terapie musí byť pacient klinicky stabilizovaný a nesmú byť u neho prítomné opuchy a známky retencie tekutín. Betablokátory majú **negatívne inotropný efekt**, preto začatie terapie BB môže viesť k prechodnému zhoršeniu prejavov SZ. Terapiu SZ je preto nutné začať malými dávkami a postupne ich zvyšovať v intervale 2 – 4 týždňov, za predpokladu, že sa neobjavia **nežiaduce účinky**. Najčastejšími nežiaducimi účinkami terapie BB sú **hypotenzia, bradykardia** alebo **zhoršenie SZ**. U nedávno dekompenzovaného pacienta je vhodnejšie začať terapiu BB počas hospitalizácie.

Kontraindikáciami podania BB je **AV blokáda II. a III. stupňa, choroba sínusového uzla, sínusová bradykardia pod 50/min a bronchiálna astma**. Stabilizovaná chronická obštrukčná choroba pľúc (CHOP) nie je kontraindikáciou podávania malej dávky BB u pacientov so SZ.

Terapiu SZ **zvyčajne** začíname podaním ACEI. Po hemodynamickej stabilizácii pacienta a ústupe prejavov SZ **pridávame k optimálnej dávke ACEI betablokátor**.

U hemodynamicky stabilného pacienta je však **možné v určitých situáciách terapiu začať betablokátorom**. Ide najmä o **pacientov s výraznou tachykardiou a hypertenziou**. V štúdií CIBIS III sa dokázal trend k nižšiemu počtu hospitalizácií u pacientov, u ktorých sa terapia začala podaním BB a neskôr bol pridaný ACEI v porovnaní s pacientmi, ktorým sa lieky podali v opačnom poradí (5, 6).

Teoretickým dôvodom pre začatie terapie SZ betablokátorom je skutočnosť, že adrenergický systém je pri SZ aktivovaný skôr ako renín-angiotenzínový systém a je súčasne stimulom pre aktiváciu renín-angiotenzínového systému. U pacientov predliečených BB dochádza k menšiemu vzostupu kreatinínu pri terapii ACEI.

Terapia BB znižuje mortalitu u pacientov s **ľahkým a stredne ťažkým SZ** (štúdie CAPRICORN, CIBIS II, Merit HF, COMET), ako aj u pacientov s **ťažkým SZ** (štúdia COPERNICUS). Napriek jasným klinickým dôkazom je používanie BB v terapii SZ stále nedostatočné. Zvlášť dôležité je včasné podanie BB u pacientov po IM, kedy v dôsledku priaznivého vplyvu na remodeláciu ĽK spomaľujú progresiu SZ (7).

Klinické dôkazy účinnosti existujú pre **bisoprolol** (cieľová dávka 10 mg denne), **carvedilol** (2 x 25 – 50 mg denne), **metoprolol** (200 mg denne), **nebivolol** (10 mg denne)

Antagonisti aldosterónu

Antagonisti aldosterónu (spironolaktón a eplerenón) sa podávajú **pacientom vo funkčnom štádiu NYHA III a IV**, ktorí sú **symptomatickí napriek optimálnej dávke betablokátorov a ACE inhibítorov (alebo sartánov)**. Pre riziko hyperkaliémie však nie je vhodná ich aplikácia u pacientov, ktorí súčasne užívajú ACE inhibítor a sartán.

Eplerenón je indikovaný predovšetkým u pacientov po infarkte myokardu s prejavmi srdcového zlyhávania a u pacientov so vznikom gynekomastie po podávaní spironolaktónu. Kontraindikáciou ich podávania je hladina kreatinínu nad 220 $\mu\text{mol/l}$ a hladina kálie nad 5,0 mmol/l . Používame malé dávky – **cieľovou dávkou** je 25 – 50 mg **spironolaktónu** a 50 mg **eplerenónu** za pravidelnej kontroly renálnych funkcií a kaliémie.

Dôkazy o účinnosti antagonistov aldosterónu pochádzajú u dvoch veľkých štúdií – RALES (**spironolaktón** redukoval mortalitu o 30 %) a EPHEBUS (**eplerenón** redukoval mortalitu u pacientov s dysfunkciou ĽK po IM o 15 % a riziko náhleho úmrtia o 21 %) (8, 9).

Blokátory angiotenzínového receptora

Blokátory receptorov All (**angiotensin-2 receptor blockers** – ARB), čiže **sartány** sú **indikované ako alternatíva u pacientov**, ktorí **netolerujú ACEI**, alebo u pacientov, ktorí **sú symptomatickí napriek terapii ACEI a BB** (pokiaľ súčasne neužívajú antagonisti aldosterónu).

Kontraindikované sú podobne ako ACEI **u pacientov s renálnym zlyhaním a hyperkaliémiou**.

Sartány znižujú kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov so srdcovým zlyháváním. Sú rovnako účinné ako ACEI (10). Pridanie k ACEI má priaznivý vplyv na symptómy srdcového zlyhávania a v jednej zo štúdií aj na mortalitu.

Kombinácia ACEI a sartánov však zvyšuje pravdepodobnosť nežiaducich účinkov (hyperkaliémie, renálne zlyhanie).

Klinické dôkazy o účinnosti sú k dispozícii pre kandesartán (CHARM Added a CHARM Alternative) a valsartán (Val-HeFT) (11, 12).

Digoxín

Digoxín je indikovaný ako **liek prvej línie iba u pacientov so zlyháváním srdca a fibriláciou predsieni**. Digoxín samotný alebo v kombinácii s betablokátorom je vhodný na kontrolu komorovej odpovede pri fibrilácii predsieni v pokoji. Menej efektívny je pri kontrole komorovej odpovede pri námahe.

Digoxín zlepšuje funkciu ľavej komory a znižuje počet hospitalizácií na SZ. Nemá vplyv na mortalitu (neznižuje je, ani ju nezvyšuje) u pacientov so srdcovým zlyháváním. Je preto indikovaný ako **liek druhej línie u pacientov bez fibrilácie predsieni**, ktorí už užívajú lieky prvej línie s priaznivým vplyvom na mortalitu (ACEI, BB, sartány a antagonisti aldosterónu).

Je kontraindikovaný u pacientov s **AV blokádou II. a III. stupňa a preexitačných syndrómov**, opatrnosť je nutná pri chorobe sínusového uzla.

Nežiaducim efektom liečby digoxínom môžu byť **arytmie**, najmä u pacientov s hypokaliémiou.

Diuretiká

Diuretiká sú indikované pri prejavoch **retencie tekutín**. Po ústupe opuchov je vhodné zníženie ich dávky, prípadne je možné ich podávanie prerušiť. Dávkovanie diuretik si môže pacient sám upravovať (väčšinou na podklade sledovania telesnej hmotnosti). Pre vyššiu účinnosť sú preferované **slučkové diuretiká**, pri nedostatočnom účinku je vhodná kombinácia s **tiazidovými diuretikami**. Vzhľadom na skutočnosť, že diuretiká aktivujú renín-angiotenzínový systém, je vhodné súčasne podávanie ACEI, sartánov alebo antagonistov aldosterónu. Pri použití týchto liekov je riziko hypokaliémie menšie a zvyčajne nie je nutná suplementácia kálie (2).

Ďalšia farmakoterapia

Pri intolerancii ACEI i sartánov predstavuje alternatívu podávanie **kombinácie hydralazínu a izosorbitdinitrátu (H-ISDN)**. Je možná tiež **kombinácia H-ISDN s ACEI**. H-ISDN terapia redukuje mortalitu u pacientov so SZ. Nežiaducimi účinkami sú hypotenzia a liekmi indukovaný **lupus erythematosus**, teploty, artralgie, artritídy, perikarditída, pleuritída).

Podávanie statínov neznižuje mortalitu (štúdia CORONA). Antiagreganciá ani warfarín samé o sebe nie sú súčasťou terapie srdcového zlyhávania (2).

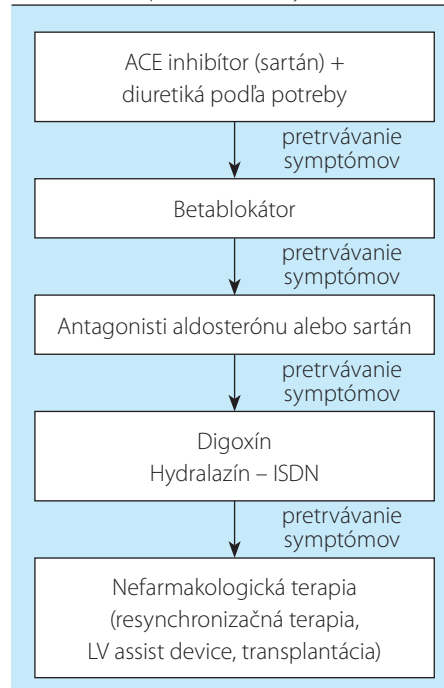
Terapia akútneho zhoršenia chronického SZ

Epizódy akútneho zhoršenia pokročilého SZ sa liečia agresívnou **intravenóznou terapiou zahŕňajúcou nitráty, furosemid a inotropné látky**.

Klasické **inotropné látky** sú **beta-adrenergní agonisti** (dobutamín, dopamín) alebo **inhibitory fosfodiesterázy III** (amrinón, milrinón, xamoterol, enoximón). Ich účinkom dochádza k vzostupu hladiny intracelulárneho kalcia, ktoré väzbou na troponín C prispieva k zosilneniu kontraktility myokardu (pozitívne inotropný efekt). Na druhej strane zvýšená koncentrácia kalcia pôsobí kardiotoxicky a arytmogénne. Dlhodobé užívanie inotropných látok dokázateľne zvyšuje mortalitu. Milrinón zvyšuje riziko náhlej smrti o 69 % a celkovú mortalitu o 28 % (štúdia PROMISE). Zvýšená mortalita bola popísaná aj po xamoterole, dobutamíne a vesnarinóne (inhibitor fosfodiesterázy s kalcium senzitivizačnými vlastnosťami). Zvýšená mortalita sa pripisuje vzniku závažných komorových arytmií (13).

Kalciové senzitivizéry (levosimendan, pimobendan) zvyšujú kontraktilitu myokardu bez vzostupu spotreby kyslíka v myokarde. Nepozoruje sa u nich zvýšený výskyt arytmií. Účinkujú odlišným mechanizmom – pri danej hladine kalcia v cytoplazme zvyšujú citlivosť myofilamentov na kalcium. Levosimendan okrem inotropného účinku spôsobuje tiež vazodilatáciu v systéme, pľúcnom a koronárnom riečišti otvorením ATP-dependenčných káliových kanálov, čím znižuje *preload* a *afterload* a zlepšuje perfúziu myokardu. V štúdií LIDO (*Levosimendan Infusion versus Dobutamine*) sa dokázala nižšia mortalita v priebehu 180 dní pri aplikácii levosimendanu v porovnaní s dobutamínom. V štúdií RUSLAN

Obrázok 1. Použitie jednotlivých skupín liekov vo farmakoterapii srdcového zlyhávania.



(*Randomized Study on Safety and Effectiveness of Levosimendan in Patients with Left Ventricular Failure Due to an Acute Myocardial Infarction*) bola porovnaná účinnosť levosimendanu oproti placebo pri srdcovom zlyhaní po akútnom infarkte myokardu. Mortalita v skupine pacientov liečených levosimendanom bola nižšia v porovnaní s placebo (13).

Záver

Praktický postup pri terapii chronického srdcového zlyhávania znázorňuje schéma (obrázok 1).

Literatúra

1. McMurray JJ, Pfeffer MA. Heart failure. *Lancet* 2005; 365: 1877–1889.
2. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and 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 the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.

3. Poole-Wilson PA, Uretsky BF, Thygesen K, et al. Mode of death in heart failure: findings from the ATLAS trial. *Heart* 2003; 89: 42–48.
4. Abraham WT, Greenberg BH, Yancy CW. Pharmacologic therapies across the continuum of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2008; 102: 21G–28G.
5. 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 Fail* 2004; 6: 493–500.
6. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, 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.
7. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004; 109: 201–206.
8. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
9. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–1321.
10. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
11. Solomon SD, Wang D, Finn P, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2004; 110: 2180–2183.
12. Mielniczuk L, Stevenson LW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type I receptor blockers in the management of congestive heart failure patients: what have we learned from recent clinical trials? *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 250–255.
13. Perrone SV, Kaplinsky EJ. Calcium sensitizer agents: a new class of inotropic agents in the treatment of decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2005; 103: 248–255.

doc. MUDr. Peter Mitro, PhD.
III. interná klinika LF UPJŠ a FNLP
Rastislavova 43, 041 90 Košice
peter.mitro@upjs.sk

Viac informácií nájdete na

www.viapracticna.sk