

NOVÉ TRENDY V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Radovan Jirmář

Kardiologická klinika Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. LF UK, Praha

Chronické srdeční selhání (CHSS) je stále narůstající medicínský a ekonomický problém, který je spojen s častou hospitalizací a s velmi špatnou prognózou těchto pacientů. V současné době jsou základem léčby CHSS betablokátory, inhibitory ACE, ATII blokátory, diuretika a digoxin. S progresí onemocnění je však nutná stále agresivnější terapie a obvykle rehospitalizace. V tomto článku jsou zmíněny nové trendy v léčbě pacientů s pokročilým CHSS: selektivní inhibitory endotelinových receptorů A, eplerenone jako selektivní aldosteronový blokátor, pozitivně inotropní látka levosimendan, selektivní antagonisté vazopresinových receptorů V2 a některé nové formy mechanické podpory oběhu.

Klíčová slova: srdeční selhání, nové trendy.

NEW STRATEGIES IN HEART FAILURE

Heart failure (HF) is common and growing clinical and economic problem associated with frequent admission to hospital and poor prognosis. At present beta adrenoreceptor blockers, ACE inhibitors, ATII receptor antagonists, diuretics and digitalis are used extensively in the treatment of patient with chronic heart failure. However, as the disease progresses, often hospitalisation and more aggressive therapy is required to reduce congestion. In this article new strategies in the treatment of severe HF (selective endotelin receptor A blockers, eplerenone as a selective aldosterone blocker, inotropic agent levosimendan, selective antagonists of the vasopressin V2 receptor and new mechanical circulatory assistance) are reported.

Key words: heart failure, new strategies.

Interv Akut Kardiolog 2004;3:22–25

Podle některých údajů⁽¹⁾ jsme svědky epidemie chronického srdečního selhání (CHSS). Zvyšují se počty hospitalizací pro CHSS, narůstají náklady na tuto péči. Hospitalizace pro CHSS tvoří 5 % všech hospitalizací a náklady spojené s těmito hospitalizacemi dosahují 2 % celkových nákladů na zdravotní péči⁽¹⁾. Nejčastější příčinou srdečního selhání jsou ischemická choroba srdeční a hypertenze⁽¹⁾. V současné době dochází k poklesu mortality pacientů s koronární příhodou, klesá mortalita na vlastní CHSS, zlepšuje se péče o hypertoniky, to však vede paradoxně k vyšší incidenci CHSS, neboť pacienti po akutním infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory se dnes mají větší šanci dožít srdečního selhání, rovněž hypertonici přežívají déle a „dočkají“ se srdečního selhání. Tento trend tedy znamená, že pacientů s CHSS bude dále v populaci narůstat. Incidence CHSS dále poroste i proto, že se rychle zvyšuje podíl skupiny osob nad 65 let věku v populaci. Prevalence CHSS v celkové populaci se udává kolem 1–3 %, ve skupině pacientů s vysokým věkem prevalence dosahuje až 10 %⁽¹⁾. V praxi to znamená, že např. v Evropě trpí CHSS cca 6,5 milionů pacientů. Přes veškerou péči o pacienty s CHSS, která vede k příznivému trendu v mortalitě, zůstává mortalita pro CHSS vysoká. Udává se, že po první hospitalizaci pro srdeční selhání je pětiletá mortalita těchto pacientů 75 %, roční mortalita ve skupině NYHA IV dosahuje 50 %.

V současné době již považujeme za standardní medikaci v léčbě CHSS beta-blokátory,

ACE inhibitory, anhibitory AT II receptorů, diuretika a kardionika. Do obtížné situace z hlediska terapeutického se dostáváme v případech, kdy dojde ke zhoršení CHSS u pacienta, který je již komplexně léčen. Zde máme možnost zvýšení dávky podávaných léků, to lze použít obvykle v případě diuretik, problematické je to již v případě zvyšování dávky beta-blokátorů či ACE inhibitorů, a to obvykle pro přítomnou hypotenzi. Velmi sporný je přínos dalšího zvyšování dávky kardionik. Často se v těchto případech uchylujeme k podání intravenózních látek s inotropním účinkem, především katecholaminů nebo k podání inhibitorů fosfodiesterázy. Je však známo z publikovaných prací, že podání těchto látek zlepší akutně pacientův stav za cenu zhoršení dlouhodobé prognózy⁽⁶⁾. Zjevně nám chybí léky, které bychom mohli pacientům v těchto případech akutního zhoršení CHSS nabídnout a při tom nezhoršovali jejich prognózu, nebo mohli sáhnout k jiné lékové skupině v případě, že pacient stávající kombinovanou léčbu pro CHSS netoleruje z jakýchkoli důvodů.

V tomto článku se zmiňujeme o nových léčích či lékových skupinách, které se zdají přínosné pro léčbu pacientů s CHSS v nejbližší budoucnosti.

A. Selektivní blokátory endotelinových receptorů A (ET_A) v léčbě chronického srdečního selhání

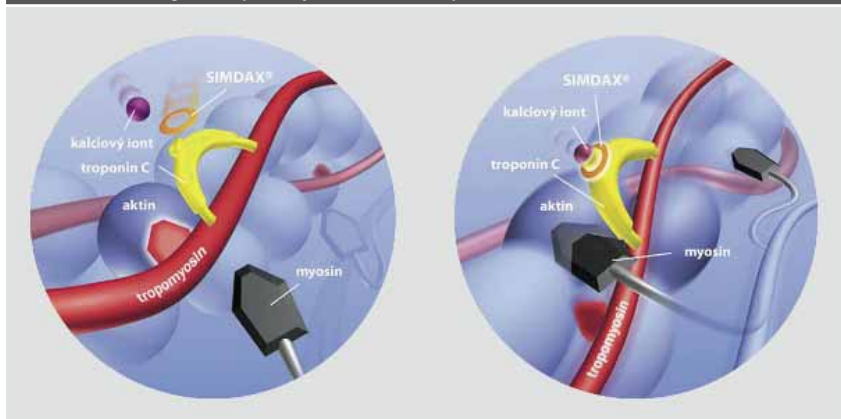
Významnou roli v patogenezi progresu srdečního selhání hraje vazokonstrikce. Její vý-

znam je zřejmý s ohledem na fakt, že terapie vedoucí ke snížení systémové a plicní cévní resistance zlepšuje kvalitu života a prognózu pacientů s CHSS. Endotelin-1 (ET) je velmi účinná látka s mohutným vazokonstrikčním a proliferačním účinkem, chemicky a biologicky je podobná hadímu jedu sarafatoxinu 6b nalezeného u zmije mole viper. Vazokonstrikční účinek na tkáň je zprostředkován receptorem pro endotelin ET_A, jeho aktivace vede ke zvýšení intracelulární koncentrace vápníkových iontů. Ukazuje se⁽²⁾, že ET-1 hraje svou negativní roli v patogenezi koronární aterosklerózy, remodelaci myokardu levé komory po infarktu myokardu, ale také v rychlosti progresu CHSS (obrázek 1). CHSS vede k aktivaci sympatiku a renin – angiotenzinového systému, dochází k významnému zvýšení hladiny ET-1 a jeho prekurzoru. Plazmatická hladina ET-1 je silným nezávislým prediktorem úmrtnosti na CHSS (graf 1), progresu dysfunkce levé komory a stupně plicní hypertenze u těchto pacientů. Nabízí se logicky, že právě inhibitory ET receptorů by mohly být přínosem v léčbě pacientů s CHSS. V klinických studiích byly dosud použity následující inhibitory ET: tezosentan, bosentan, darusentan. Poslední jmenovaný byl testován ve studii HEAT⁽²⁾, The Heart Failure ET_A Receptor Blockade Trial. Do studie bylo zařazeno 157 pacientů s CHSS a NYHA III, ejekční frakce (EF) pod 35 %, cardiac index pod 2,6 l/min/m², tlak v zaklínění (WP)

Obrázek 1. Přehled účinků endotelinu – 1 na tkáň myokardu, cévní stěny a ledvin.



Obrázek 2. Princip pozitivního inotropního účinku levosimendanu (Simdax). Levosimendan zvyšuje afinitu Ca iontů k troponinu C, tím zefektivňuje interakci mezi aktinem a myosinem bez nárůstu energetické potřeby během tohoto procesu.



nad 12 mmHg. Pacienti standardně léčení pro CHSS byli randomizováni mezi p. o. darusentan v různém dávkování a placebo. Po třech týdnech bylo pozorováno signifikantní zvýšení indexovaného srdečního výdeje v závislosti na dávce darusentanu oproti placebo. Došlo k signifikantnímu snížení periferní systémové a plicní cévní rezistence při léčbě darusentanem oproti placebo. Tento příznivý hemodynamický účinek nebyl provázen aktivací sympatického nervového systému; plazmatická hladina katecholaminů zůstávala stabilní při hemodynamickém zlepšení. Tato studie nebyla primárně studií mortalitní, nebyl sice zaznamenán statisticky významný nárůst mortality ve skupině pacientů s darusentanem, ale byl zaznamenán trend k vyšší četnosti závažných nežádoucích jevů (kardiogenní šok, maligní arytmie). Mezi nejčastější další nežádoucí účinky ve skupině s nejvyšší dáv-

kou darusentanu patřily bolesti hlavy a zhoršení srdeční nedostatečnosti. Při nižších dávkách se nežádoucí účinky nevyskytovaly signifikantně častěji ve srovnání s placebem. Vzhledem k tomu, že např. iniciální zhoršení srdeční nedostatečnosti bylo pozorováno i v dalších studiích REACH-1, ENABLE, lze předpokládat potenciální vliv inhibitorů ET na retenci vody a sodíku. V současné době jsou prováděny další klinické studie s inhibitory ET, např. VERITAS-1, VERITAS-2 (tezosentan i. v. verus placebo), které by měly přinést další informace o možnosti léčby CHSS těmito preparáty.

B. Nové blokátory aldosteronových receptorů

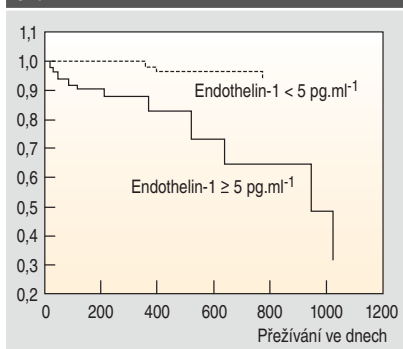
Význam léčby neselektivním blokátorem aldosteronových receptorů (AR) spironolaktonem byl již prokázán v řadě prací^(3, 4). Bylo prokázáno snížení kardiální mortality, zpomalení progresu dysfunkce levé komory v důsledku preventivního účinku spironolaktonu na remodelaci myokardu a formaci kolagenu. Vedlejší účinky spironolaktonu v důsledku neselektivnosti blokády AR (zejména gynekomastie) vedly k vývoji selektivního blokátoru mineralokortikoidních receptorů eplerenonu, který nemá efekt na glukokortikoidní, progesteronové či androgenní receptory. Studie EPHEsus⁽⁵⁾ randomizovala pacienty mezi 3.–14. dnem po infarktu myokardu s dysfunkcí levé komory s EF pod 40

% či známkami srdečního selhání mezi eplerenon 25 mg/den, po jednom měsíci léčby 50 mg/den (3 313 pacientů) nebo placebo (3 319 pacientů). Studie prokázala u těchto pacientů 15% redukci celkové mortality, 21% redukci mortality v důsledku náhlého úmrtí kardiální příčiny ve skupině léčené eplerenonem. Signifikantně častěji byla zaznamenána hyperkalemie ve skupině léčené eplerenonem, ve skupině léčené placebem byla naopak signifikantně častěji hypokalemie. Celkově lze říci, že přínos léčby eplerenonem v této studii byl nepochybný, je však nutno zdůraznit, že tento příznivý efekt na celkovou mortalitu byl prokázán pouze u komplexně léčených pacientů, tedy pacientů léčených ACE inhibitory nebo blokátory AT II a betablokátory, monoterapie eplerenonem či kombinace eplerenonu pouze s betablokátory nebo pouze s ACE inhibitory k signifikantní redukci mortality nevedla. Zdá se, že příznivý efekt eplerenonu, kromě renálního mechanismu (redukce plazmatického volumu, exkrece sodíku), je způsoben ještě extrarenálním mechanismem (např. potlačením zánětlivé reakce v ateroskleroticky postižených cévách, redukcí oxidativního stresu, regresí endoteliální dysfunkce, snížením agregability destiček, snížením aktivity tkáňových metalloproteináz, potlačením remodelace levé komory).

C. Kalciové senzitivizéry – levosimendan

Levosimendan představuje relativně nový lék ze skupiny senzitivizérů kalcia, který byl vyvinut pro léčbu srdečního selhání. Tento lék má duální účinek – pozitivně inotropní a periferní vazodilatační. Levosimendan působí pozitivně inotropně zvýšením citlivosti troponinu C (obrázek 2) ke kalciovým iontům, a to v závislosti na koncentraci kalcia v buňce. To znamená, že dominantní pozitivně inotropní efekt je rozvinut pouze během systoly, v období diastoly dochází k poklesu jeho efektu až k jeho vymizení, fáze relaxace tak již není lékem ovlivněna. Na rozdíl od jiných pozitivně inotropních látek s adrenergickým účinkem samotný levosimendan nezvyšuje koncentraci kalcia v myocyty a nevede tedy ke zvýšení energetických nároků myocyty. Periferní vazodilatační účinek je způsoben otevřením ATP-senzitivních káliových kanálů. V důsledku kombinace výše zmíněných účinků dochází po jeho podání ke zvýšení srdečního výdeje bez zvýšení spotřeby kyslíku v myokardu. Levosimendan se metabolizuje na aktivní metabolit s biologickým poločasem 80 hodin, který zajišťuje dlouhodobý efekt podání této látky. Účinnost levosimendanu byla zkoušena v klinických studiích LIDO, RUSSLAN^(6, 7). Do studie LIDO bylo zařazeno celkem 203 pacientů, převážně šlo o pacienty s CHSS akutně

Graf 1.



Tabulka 1. Nežádoucí účinky některých pozitivně inotropních látek. Porovnání s levosimendanem.

	Levosimendan	Dobutamin	Milrinon
zvýšení cAMP	ne	ano	ano
zvýšení spotřeby energie v myokardu	ne	ano	ano
antagonistické působení vůči β-blokátorům	ne	ano	ne
arytmogenní efekt?	ne	ano	ano

zhoršené, kteří byli randomizováni mezi dobutamin a levosimendan. Levosimendan byl podán v dávce 24 $\mu\text{g/kg}$ i. v. během 10 minut jako bolus, dále kontinuální infuze 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ po dobu 24 hodin. Signifikantně častěji byl ve skupině léčené levosimendanem dosažen primární ukazatel hemodynamického zlepšení než ve skupině léčené dobutaminem (29 vs. 15 %, $p=0,022$). Studie nebyla koncipována primárně jako mortalitní studie, ale při prospektivním sledování během 180 dnů byla signifikantně nižší mortalita ve skupině s levosimendanem (38 % vs. 26 %, $p=0,049$). Ve skupině s levosimendanem byl také signifikantně nižší výskyt arytmií. Mezi nejčastější nežádoucí účinky levosimendanu patřila bolest hlavy, hypotenze. Důležitým závěrem této studie bylo zjištění, že účinek levosimendanu není antagonistován podání beta blokátorů na rozdíl od dobutaminu. To je samozřejmě důležité s ohledem na možnost současné léčby betablockátory. Studii LIDO lze vytknout, že nebyla placebem kontrolovaná, měla poměrně malý počet pacientů, nebyli zařazováni pacienti v kardiogenním šoku. Do studie RUSSLAN byli zařazováni pacienti s akutním infarktem myokardu a levostranným srdečním selháním. Levosimendan byl podáván ve čtyřech různých dávkovýcháních, pátá skupina byla léčena placebem. Celkem bylo zařazeno 504 pacientů. Primárním endpointem byl výskyt hypotenze nebo ischemie s klinickou významností. Nebyl zaznamenán signifikantní rozdíl v dosažení primárního endpointu mezi oběma skupinami. Vyšší riziko hypotenze bylo zaznamenáno pouze ve skupině s nejvyšší dávkou levosimendanu. Levosimendan však snížil incidenci zhoršení srdečního selhání a redukoval krátkodobou i dlouhodobou mortalitu.

V současné době není jednoznačný konsenzus, že katecholaminy jsou přínosné z dlouhodobého pohledu v léčbě těžkého srdečního selhání (tabulka 1), ale samozřejmě jsou velmi často používány s cílem zlepšit hemodynamiku a udržet krevní tlak. Metaanalýza publikovaných randomizovaných studií⁽⁸⁾ s pozitivně inotropními látkami ukázala nesignifikantní vzestup mortality při srovnání s placebem. Avšak do těchto studií bylo randomizováno pouze 100 pacientů pro léčbu dobutaminem a 80 pacientů pro léčbu inhibitory fosfodiesterázy. Levosimendan představuje tedy novou pozitivně inotropní látku, která se

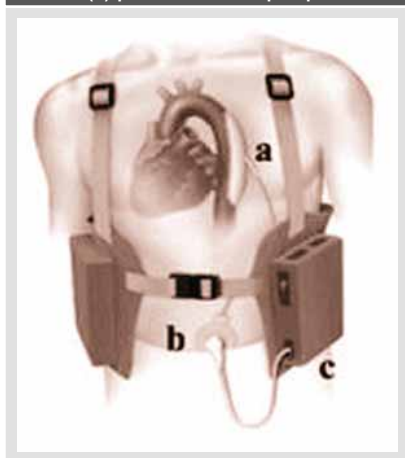
zdá perspektivní zejména s ohledem na její protektivní účinek na myocyt a dlouhodobost působení jejího metabolitu, má tak šanci zaujmout místo v klinické praxi. Nevýhodou může být potenciální možnost dalšího poklesu krevního tlaku u pacientů se srdečním selháním a hypotenzí. Levosimendan je dostupný i u nás pod firemním názvem Simdax®.

D. Antagonisté vazopresinových receptorů

Pacienti s pokročilým CHSS jsou často rehospitalizováni pro známky retence vody i přes komplexní terapii s cílem redukce celotělové tekutiny zvýšením dávky diuretik. Dlouhodobé podávání diuretik či jejich vysoké dávky mohou vést k depleci elektrolytů, klíčková diuretika mají rovněž negativní efekt vedoucí k redukcí glomerulární filtrace a k aktivaci renin-angiotenzinový systém (RAS), toto má negativní dopad na srdeční insuficienci. Na základě dosavadních zkušeností se ukazuje, že podání inhibitorů vazopresinových receptorů (VR) spolu s diuretiky vede ke zvýšení diurézy v důsledku ztráty vody bez ztráty elektrolytů. To by mohlo vést k rychlejšímu zmírnění symptomů, redukcí dávek diuretik a zmírnění rizika vzniku minerálové dysbalance. Vzhledem k tomu, že není popisována u těchto inhibitorů aktivace RAS, lze přepokládat i příznivý dopad léčby inhibitory VR na morbiditu a mortalitu pacientů s CHSS. Léky jsou zatím ve stadiu klinického zkoušení.

E. Mechanické podpory oběhu

U pacientů s CHSS může dojít k progresi srdeční insuficience do takového stadia, ve kterém již nevystačíme pouze s medikamentózní léčbou. Tito pacienti se stávají kandidáty pro transplantaci srdce. Nedostatek dárců, indikační a kontraindikační kritéria příjemců i dárců způsobují, že tato léčba je dostupná jen omezenému počtu nemocných. Často jde o to, aby pacient s CHSS mohl překlenout období kritického srdečního selhání a dočkal se transplantace či jiného kardiocirurgického výkonu, nebo došlo ke zlepšení jeho stavu (např. po odeznění reverzibilních faktorů, které zhoršení CHSS způsobily) natolik, aby mohla být dostačující pouze medikamentózní léčba. Takovou léčbou, kterou je možno překlenout kritické období CHSS, jsou mechanické srdeční podpory. Nejjednodušší a nejčastěji použí-

Obrázek 3. JARVIK 2000. Implantabilní axiální průtoková pumpa.**Obrázek 4. Permanentní implantovatelná IABK. Vlastní balónková pumpa (a), percutánní propojovací systém (b), ovládací skříňka (c) pro balónkovou pumpu.**

vanou mechanickou podporou je intraaortální balónková kontrapulzace, která má však řadu omezení pro dlouhodobé použití. Mechanické podpory v pravé slova smyslu jsou mechanické pumpy, které pomáhají levé nebo oběma srdečním komorám v jejich mechanické práci. Jde o systémy, které se používají již několik let, avšak i zde lze pozorovat technické zdokonalování. Cílem současného zdokonalování těchto systémů je maximální implantovatelnost systému a tedy umožnění určité pohybové aktivity pacientovi, co nejvyšší snížení rizika tromboticko-embolických a infekčních komplikací, zajištění co nejdelší životnosti systému. Příkladem nového systému mechanické podpory oběhu je axiální průtoková pumpa Jarvik 2000 (obrázek 3). Tento systém, který využívá nepulzatilní průtok, zajišťuje výše zmíněné výhody oproti jiným pumpám. Rovněž cenové relace jsou u tohoto přístroje příznivější. První zkušenosti ukazují, že nepulzatilní krevní průtok je pacienti dobře snášeni.

Na zcela odlišném principu, než který využívají současné extra či intrakorporální mechanické podpory, pracuje systém nazývaný permanentní implantovatelná balónková kontrapulzace (IABP) (obrázek 4). Jde

o systém analogický, běžně používané IABP, vlastní „balónek – pumpa“ je sice všit do stěny descendtní aorty ze zevní strany, ale rovněž zajišťuje svou inflaci a deflací diastolickou augmentaci a rychlý pokles periferní rezistence na počátku mechanické systoly. Aortální povrch vlastní pneumatické pumpy je z polyuretanu k omezení tromboembolických komplikací. Během inflace nedochází k úplné obturaci lumen aorty. Studie ukázaly, že úplná obturace aorty vede k nižší efektivitě pumpy. Pumpa je schopna zvýšit srdeční výdej o 40 % v závislosti na hodnotách afterloadu. Vlastní pumpa je řízena z ovládací skříňky, která je umístěna extrakorporálně. Propojení obou částí je zajištěno spojovacím systémem všitým do stěny břišní. Systém byl implantován zatím u 5 pacientů⁽⁹⁾ s terminálním stadiem srdečního selhání, kteří nebyli kandidáti transplantace (všichni pacienti měli implantovaný AICD). Jeden pacient zemřel perioperačně, zbylí pacienti byli sledováni po dobu tří měsíců, dva byli v domácí péči. U všech těchto nemocných byl před zavedením výše uvedeného systému proveden test s klasickou IABP k prokázání efektu na zlepšení oběhových parametrů. Po jednom měsíci byl zaznamenán signifikantní pokles tlaku v zaklínění, zvýšení srdečního výdeje z 1,7 na 2,6 l/min/m², bylo zaznamenáno zlepšení renálních funkcí s normalizací hladiny kreatininu. Třída NYHA se zlepšila ze IV. na II. třídu. Nebyl zazname-

nán nepříznivý vliv na krevní destičky, červené krvinky, jaterní testy či koagulaci. Pacienti neměli antikoagulační léčbu, byla podávána pouze kyselina acetylosalicylová, nebyly zaznamenány žádné tromboembolické komplikace. Nevýhodou tohoto systému je pouze částečná podpora oběhu, systém nelze použít u pacientů s těžkou biventrikulární dysfunkcí, nekontrolovatelnými arytmiemi nebo závažnou aortální insuficiencí. Propojení mezi extra a intrakorporální částí systému zvyšuje riziko infekčních komplikací.

V současné době máme již zavedenou do praxe poměrně komplexní medikamentózní

léčbu pacientů s CHSS (betablokátory, ACE inhibitory, inhibitory AT II, diuretika, digitalis). Narůstá však skupina pacientů s CHSS, pro kterou je taková léčba nedostačující pro stabilizaci jejich stavu. Jak je zřejmé z výše uvedených údajů, otevírají se další a další možnosti v léčbě CHSS. V článku nezmiňujeme resynchronizační terapii, která by si vyžádala vzhledem k šíři současných poznatků samostatný článek, nezmiňujeme ani metodu buněčné transplantace, která je zatím ve stadiu prvních testování a získávání zkušeností.

Literatura

1. Haddy FJ, Levy D, Kenchaiah S, Vasan RS. Heart failure – incidence and survival N Engl J Med 2003; 348: 660.
2. Luescher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. The heart failure ET_A receptor blockade in chronic heart failure. Circulation 2002; 106: 260–266.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341: 709–717.
4. Barr CS, Lang CC, Hanson J, et al. Effect of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease. Am J Cardiol 1995; 76: 1259–65.
5. Pitt B, Remme W, Faiez Z, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patient with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003; 348: 1309–1321.
6. Follath F, Cleland JGF, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low – output heart failure (the LIDO study): a randomized double – blind therapy. Lancet 2002; 360: 196–202.
7. Moiseyev VS, Poder P, Anrejevs N, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction (the RUSSLAN study). Eur Heart J 2002; 23: 1422–1432.
8. Thackray S, Eastaugh J, Freemantle N et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patient with heart failure: a meta – regression analysis. Eur J Heart Fail 2002 Aug; 4(4): 515–529.
9. Jeevanandam V, Jayakar D, Anderson AS, et al. Circulatory assistance with a permanent implantable IABP: initial human experience. Circulation 2002; 106: 1–183.