

AKUTNÍ SRDEČNÍ SELHÁNÍ POD DOJMEM STUDIÍ REVIVE A SURVIVE

Tomáš Brychta

Interní kardiologická klinika FN Brno

Akutní srdeční selhání (ASS) a jeho léčba představuje velký medicínský problém, který se v USA týká ročně cca 1 milionu obyvatel. V listopadu na kongresu American Heart Association byly prezentovány 2 studie REVIVE a SURVIVE, které hodnotily léčbu ASS levosimendanem. Studie REVIVE se zabývala hodnocením účinku levosimendanu proti placebo u plně léčených pacientů. Studie zahrnovala 700 pacientů. Byly sledovány parametry: průběh hodnot B-typu natriuretického peptidu, celkový stav pacienta v prvních 6 hodinách, dušnost pacienta v prvních 6 hodinách, doba hospitalizace po podání, smrt nebo zhoršení srdečního selhání po 31 dnech, NYHA po 5 dnech po podání, celková mortalita po 90 dnech. Výsledky ukázaly více zlepšených a méně zhoršených pacientů po levosimendanu v potřebě celkové léčby srdečního selhání, celkové dušnosti, výskytu plicního edému. Byl významný pokles BNP v 1. a 5. dnu po podání a významné zkrácení doby hospitalizace pro ASS. Studie SURVIVE byla studie mortalitní, bylo zařazeno 1327 pacientů a byl porovnáván efekt levosimendanu proti dobutaminu. Primární cíl byl celková 180denní mortalita, sekundární cíle byly 31denní celková mortalita, změny BNP, nutnost hospitalizace ve 180 dnech po podání, dušnost v prvních 24 hodinách, celkový stav pacienta v prvních 24 hodinách a 180denní kardiovaskulární mortalita. Primární cíl byl 26,1 % vs 27,9 % ($p=0,91$) ve prospěch pacientů léčených levosimendanem, vedlejší cíle vyšly příznivě pro léčbu levosimendanem, především statisticky významný ($p=0,0001$) byl opět pokles BNP v 1., 3. a 5. dnu po podání. Klíčová slova: léčba akutního srdečního selhání, levosimendan, REVIVE, SURVIVE, BNP.

ACUTE HEART FAILURE IN LIGHT OF THE REVIVE AND SURVIVE STUDIES

Since it affects approximately 1 million people in the US every year, acute heart failure (AHF) and its treatment pose a significant medical challenge. At an American Heart Association congress in November 2005, the REVIVE and SURVIVE studies were presented which evaluated the treatment of AHF with levosimendan. The REVIVE study evaluated the effect of levosimendan versus placebo in fully treated patients. The study included 700 patients. The following parameters were assessed: the course of the B-type natriuretic peptide (BNP) levels, the general condition of the patient during the first 6 hours, dyspnoea during the first 6 hours, the length of hospitalization after administration, death or heart failure deterioration at 31 days, NYHA classification at 5 days after administration, and overall mortality at 90 days. The results showed more improved and fewer worsened patients following levosimendan administration who required full treatment of heart failure, dyspnoea or pulmonary oedema. There was a significant decrease in BNP on days 1 and 5 following administration as well as a significant reduction in the length of hospitalization for AHF. SURVIVE was a mortality study which included 1327 patients and compared the effect of levosimendan versus dobutamine. The primary endpoint was 180-day all-cause mortality, the secondary endpoints included 31-day all-cause mortality, changes in BNP, necessity of hospitalization at 180 days after administration, dyspnoea during the first 24 hours, the general condition of the patient during the first 24 hours, and 180-day cardiovascular mortality. The primary goal was 26.1 % vs 27.9 % ($p=0.91$) in favour of the patients treated with levosimendan, the secondary endpoint outcomes favoured the treatment with levosimendan, particularly the statistically significant ($p=0.0001$) decrease in BNP on days 1, 3 and 5 following administration.

Key words: acute heart failure treatment, levosimendan, REVIVE, SURVIVE, BNP.

Interv Akut Kardiolog 2006;5:40–41

V rámci kongresu American Heart Association, který se letos v listopadu konal v Dallasu ve státu Texas v USA, byly prezentovány výsledky studií REVIVE a SURVIVE, které hodnotily léčbu akutního srdečního selhání (ASS) levosimendanem. Léčba ASS je velkým medicínským problémem, protože ASS představuje syndrom, který se vyskytuje u více diagnóz a je zatížen vysokou mortalitou a vysokými náklady na léčbu. Každý nový lék v léčbě ASS proto představuje naději pro pacienty s tímto závažným onemocněním. V USA je ročně hospitalizováno přes jeden milion pacientů s akutním srdečním selháním, z čehož je 70–80% pacientů s akutním zhoršením chronického srdečního selhání a 20–30% s nově vzniklým akutním srdečním selháním.

Studie REVIVE – Randomized Evaluation of leVosimendan se zabývá hodnocením účinku levosimendanu u akutního srdečního selhání.

Do studie byli zařazeni pacienti s akutním srdečním selháním s EFLK pod 35% vyžadující v léčbě podání i. v. diuretika. Byl testován efekt levosimendanu přidaného k plné léčbě srdečního selhání proti placebo. Nejprve byla provedena pilotní studie – REVIVE I, která měla 100 pacientů a vedla k vytvoření cílů REVIVE II, kde bylo zařazeno 600 pacientů. Do studií bylo zapojeno 103 center ze 3 zemí – USA, Austrálie a Izrael. Po randomizaci byli pacienti rozděleni do dvou skupin a u skupiny

léčené levosimendanem bylo použito schéma: 1 hodinové podání 6–12 $\mu\text{g/kg}$, dále 6 hodin 0,1 $\mu\text{g/kg/min}$ a do 24 hodin tj. 17 hodin 0,2 $\mu\text{g/kg/min}$.

Výsledky studie byly rozděleny dle sledovaných parametrů:

1. průběh hodnot B-typu natriuretického peptidu (BNP) v prvních 24 hodinách po podání levosimendanu
2. celkový stav pacienta v prvních 6 hodinách
3. dušnost v prvních 6 hodinách
4. počet dnů života po podání a počet dnů hospitalizace po 14 dnech od podání
5. smrt nebo zhoršení srdečního selhání po 31 dnech
6. NYHA klasifikace po 5 dnech od podání
7. celková mortalita po 90 dnech.

Mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou nebyl statistický rozdíl ve sledovaných parametrech (EFLK, léčba, demografické údaje).

Výsledky studie byly prezentovány prof. Miltonem Packerem. Primární cíl REVIVE II složený z výše uvedených parametrů prokázal více zlepšených a méně zhoršených pacientů po levosimendanu na 0,015 hladině významnosti a ještě lepší výsledky při složeném cíli s REVIVE I na hladině významnosti až 0,0001. Při rozebírání jednotlivých

MUDr. Tomáš Brychta

Interní kardiologická klinika FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: tbrychta@fnbrno.cz

sledovaných parametrů byly lepší výsledky v REVIVE II u 299 pacientů na terapii proti 301 pacientů na placebo především v potřebě celkové léčby srdečního selhání, celkové dušnosti, výskytu plicního edému i dalších sledovaných parametrů. Za léčbu srdečního selhání bylo považováno podání levosimendanu, dobutaminu, nesiritidu a milrinonu. Dále byl pozorován významný pokles BNP v 1. a 5. dnu po podání levosimendanu na 0,001 hladině významnosti. Doba hospitalizace byla u pacientů léčených levosimendanem kratší (7 dní ve skupině s levosimendanem oproti 8,9 dne ve skupině s dobutaminem, $p=0,001$). Z vedlejších účinků levosimendanu byl pozorován vyšší výskyt hypotenze a arytmií – komorových i supraventrikulárních i vyšší výskyt izolovaných komorových extrasystol. Celková mortalita po 90 dnech však byla v léčené skupině vyšší o 9 pacientů – 49 proti 40 úmrtí na placebo.

SURVIVE je název studie vycházející z plného názvu – Survival of Patients With Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support a je studií mortalitní. Je to mezinárodní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem kontrolovaná studie, která proběhla v 9 zemích – Finsku, Francii, Izraeli, Polsku, Lotyšsku, Německu, Rakousku, Rusku a Velké Británii. Jejím primárním cílem byla celková 180denní mortalita při porovnání léčby ASS pomocí levosimendanu proti dobutaminu.

Do studie byli zařazeni pacienti, kteří vyžadují hospitalizaci, mají EFLK $\leq 30\%$, jsou v oligurii, vyžadující i. v. diuretika a mají klidovou dušnost. Po randomizaci dostali buď levosimendan v režimu bolus 12 $\mu\text{g/kg}$ následovaný kontinuální infuzí 0,1–0,2 $\mu\text{g/kg/min}$ v celkové době podání 24 hodin, nebo dobutamin 5 $\mu\text{g/kg/min}$ po dobu 24 hodin nebo déle dle uvážení lékaře.

Kromě výše uvedeného primárního cíle, byly sledovány další vedlejší cíle:

- 31 denní celková mortalita
- změny BNP po 24 hodinách
- nutnost hospitalizace v 180 dnech
- změny v pocitu dušnosti po 24 hodinách
- změna v celkovém pocitu pacienta po 24 hodinách
- 180 denní kardiovaskulární mortalita.

Celkem bylo zařazeno 1 327 pacientů, do větve s levosimendanem 664 pacientů a větve s dobutaminem 663 pacientů. Demografická data obou větví se nelišila, více než 85 % pacientů bylo v NYHA třídě IV, EFLK obou skupin byla 24 %.

Výsledky studie

Primární cíl celková 180denní mortalita byla 26,1 % u pacientů léčených levosimendanem proti 27,9 % u pacientů léčených dobutaminem. V absolutních číslech je to 173 proti 185 úmrtí u obou způsobů léčby ($p=0,91$), výsledek není statisticky významný. Je však zajímavé, že k největšímu rozdílu úmrtnosti (statisticky také nevýznamnému) došlo už po 5 dnech a dále nenarůstalo.

V sekundárních cílech je nejvýznamnější pokles BNP u pacientů léčených levosimendanem, který je statisticky významný v 1., 3. i 5. dnu od podání léčby ($p=0,0001$!)

I ostatní sekundární cíle vyšly příznivě pro pacienty léčené levosimendanem.

K objektivitě výsledků je nutno dodat i vedlejší účinky léčby. U pacientů léčených levosimendanem byl pozorován vyšší výskyt fibrilace síní a komorových arytmií. Taktéž nebyl pozorován vliv na výskyt renálního selhání.

Co říci závěrem. Uvedené studie ukázaly dobrý efekt léčby ASS levosimendanem. Primární cíl studie SURVIVE nebyl splněn a lze jen spekulovat proč. Podle mého názoru to bylo především celkově velmi závažným klinickým stavem pacientů zařazovaných do studie a rigiditou podání léčby. V současnosti máme vyzkoušeno více léčebných schémat podání levosimendanu, především často upouštíme u vysoce rizikových a hypotenzních pacientů od podání bolusu a nekombinujeme s inhibitory fosfodiesterázy a nitráty tak, jak to bylo v těchto studiích. Dále jsme si vyzkoušeli i podání levosimendanu u pacientů s ASS u významné aortální stenózy a u ASS provázené významnými arytmiemi. Obě podání jsou možné, vyžadují jen individuální přístup a dávkování.

Levosimendan není „všelák“, to ani nikdo neočekával. Stává se však postupně jedním ze standardně podávaných léků u ASS. Argument jeho ceny proti podání byl vytěsňen poklesem doby hospitalizace u pacientů léčených levosimendanem.