

Farmakoterapie chronického srdečního selhání v ambulantní péči

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc.; prof. MUDr. Lenka Špinarová, CSc.;
prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.* | I. interní kardiologická klinika, LF MU
a FN u svaté Anny, Brno; *Interní kardiologická klinika, LF MU a FN Brno-Bohunice, Brno

Úvod

Srdeční selhání se postupně stává kardiologickou epidemií 21. století. Příčinou je jednak zlepšená léčba akutního koronárního syndromu, včetně infarktu myokardu, operativní léčba jak chlopenních vad, tak ICHS. Dále se na zvýšeném výskytu selhání levé komory podílí též stárnoucí populace s vyšším výskytem dalších onemocnění, která mohou zhoršovat srdeční funkci (diabetes mellitus, hypertenze, postižení ledvin apod.). Chronické srdeční selhání má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné, a to nejen medicínsky, ale i ekonomicky.^{2,4,5,7,18}

Přístup k nemocnému se srdečním selháním se během posledních dvaceti let výrazně změnil. Současná léčba je zaměřena nejen na ovlivnění symptomů, ale především na ovlivnění výskytu, progresu srdečního selhání a na snížení úmrtnosti. Společně se o zlepšení kvality a prodloužení života snaží neustále se vylepšující farmakoterapie společně s velmi rychle postupující nefarmakologickou léčbou, především resynchronizační terapií a implantabilními defibrilátory.^{8,9}

Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání u nás je ischemická choroba srdeční (ICHS), často ve spojení s hypertenzí (70–80 %), a to obzvláště ve starším věku. Na druhém místě stojí dilatační kardiomyopatie (10–20 %), ostatní choroby jsou méně časté. Srdeční selhání není samo o sobě onemocněním, ale je syndromem, který provází výše uvedená příčinná onemocnění. Proto je třeba vždy stanovit základní diagnózu, která k tomuto stavu vedla, odstranit vyvolávající příčinu tam, kde je to možné – revaskularizace u ICHS a korekce srdeční vady u chlopňových vad. U většiny nemocných jsou pak základní principy léčby obdobné, bez ohledu na etiologii, a liší se spíše podle tíže onemoc-

nění (diastolické vs systolické selhání, akutní vs chronické selhání, mírné vs terminální).^{5,16}

Základem léčby chronického srdečního selhání je blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a systému sympatického. Toho dosahujeme těmito lékovými skupinami:

- inhibitory ACE (ACEI);
- blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II – sartany (ARB nebo AIIA);
- blokátory aldosteronu (BRA);
- β-blokátory (BB).

V případech retence tekutin přidáváme diuretika a při přetrvávající symptomatologii srdečního selhání, fibrilaci síní nebo výskytu cvalu při poslechu srdce ještě srdeční glykosid – digoxin.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI)

Inhibitory ACE patří 20 let mezi základní přípravky v léčbě chronického srdečního selhání.¹² Pro málokterou skupinu léků existují tak jednoznačné a přesvědčivé důkazy prospěšnosti jako pro inhibitory ACE v léčbě srdečního selhání. Rozbor klinických studií ukázal, že průměrné snížení úmrtnosti je o 23 % a ve spojení s nemocností (vyjádřenou počtem hospitalizací) je pokles dokonce o 35 %. Budeme-li léčit 1 000 nemocných se srdečním selháním inhibitory ACE po dobu jednoho roku, zabráníme 13 úmrtím, 65 hospitalizacím pro zhoršené srdeční selhání a 99 hospitalizacím z jakéhokoliv důvodu.

Na našem trhu je v současnosti k dispozici 14 inhibitorů ACE, lišících se především farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Tak např. captopril má krátko-

tabulka 1 Doporučené denní dávky inhibitorů ACE při chronickém srdečním selhání

Název léčiva	Úvodní dávka	Cílová dávka
Captopril	6,25 mg 3x denně	25–50 mg 3x denně
Enalapril	2,5 mg 1–2x denně	10–20 mg 2x denně
Lisinopril	2,5 mg 1x denně	20–40 mg 1x denně
Perindopril	2 mg 1x denně	4–8 mg 1x denně
Ramipril	1,25–2,5 mg 1x denně	5–10 mg 1x denně
Trandolapril	0,5 mg 1x denně	2–4 mg 1x denně

dobý účinek a je ho třeba podávat 3x denně, enalapril se podává 2x denně, ostatní se podávají většinou 1x denně. Rozdíly v jejich účincích a ve výskytu nežádoucích účinků jsou však nepodstatné. Vzhledem k individuální hypotenzní odpovědi a možnému zhoršení renálních funkcí (zejména u starších nemocných s preexistující chronickou renální insuficiencí) je nutné léčbu zahajovat malou, tzv. úvodní dávkou, a dávku postupně zvyšovat až do maximální snášené či doporučené (cílová dávka). V tabulce 1 uvádíme pouze inhibitory ACE, u kterých jsou k dispozici mortalitní data z velkých klinických studií u srdečního selhání či ICHS.

Inhibitory ACE jsou indikovány u všech nemocných se symptomatickým srdečním selháním, které vzniklo na podkladě systolické dysfunkce levé komory, pokud nejsou kontraindikace nebo je nemocný nesnáší. U asymptomatické poruchy systolické funkce levé komory jejich podání zmenšuje pravděpodobnost rozvoje srdečního selhání. Při středně těžkém a těžkém CHSS výrazně zmenšují potíže nemocných, zvyšují jejich toleranci zátěže, snižují počet nutných hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání či z jiných kardiovaskulárních důvodů a významně snižují mortalitu.

Inhibitory ACE jsou dobře snášeny s minimálními nežádoucími účinky. Jsou to dráždivý kašel, hypotenze, zhoršení renální insuficience, častější u starých lidí, kožní vyrážky, angioneurotický edém, poruchy chuti. Při současném podávání s draslík šetřícími diuretiky nebo pokračujícím podáváním draslíku při současné diuretické léčbě je možný vznik hyperkalemie. Kontraindikacemi jejich podání je těhotenství či oboustranná stenóza renálních tepen a výskyt angioneurotického edému v anamnéze. Úporný dráždivý kašel se objevuje u 5–10 % nemocných a je indikací k záměně ACEI za sartany.^{3,8,9,11,12}

Blokátory receptoru AT₁ pro angiotenzin II – sartany (ARB nebo AIIA)

Blokáda renin-angiotenzinového systému inhibitory ACE má několik omezení. Především je to častý výskyt suchého dráždivého kašle jako důsledek zpomalené degradace bradykininu, další nevýhodou je možná aktivace non-ACE cest konverze angiotenzinu I na angiotenzin II (chymázová cesta a další), což vede k poklesu účinku ACEI. Tyto cesty jsou aktivovány především při dlouhodobém podávání ACEI. Navíc inhibitory ACE blokují aktivitu pře-

vším plazmatického ACE, mnohem méně již tkáňového ACE. V poslední době se dále zdůrazňuje význam jednotlivých receptorů pro angiotenzin II.

První klinické studie se sartany u chronického srdečního selhání prokázaly zlepšení hemodynamických parametrů a zlepšení tolerance zátěže. Další studie prokázaly srovnatelný účinek sartanů na mortalitu a morbiditu nemocných jako inhibitorů ACE. Přidání sartanů k ACEI je vhodné jen v určitých indikacích (kontraindikace β -blokátorů, hypertenze s proteinurií).^{4,8}

Doporučené dávky sartanů ověřené v klinických studiích uvádí tabulka 2.

tabulka 2 Doporučené denní dávky sartanů při chronickém srdečním selhání

Název léčiva	Úvodní dávka	Cílová dávka
Candesartan	4 mg 1x denně	8–16 mg 1x denně
Losartan	25 mg 1x denně	50–100 mg 1x denně
Valsartan	40 mg 2x denně	80–160 mg 2x denně

β -blokátory (BB)

Na základě výsledků multicentrických klinických studií se β -blokátory staly součástí standardní léčby chronického srdečního selhání. Příznivě ovlivňují klinický stav nemocných, zmenšují jejich morbiditu, a hlavně snižují úmrtnost o 34 %, což představuje zabránění jednoho úmrtí na 25 nemocných léčených po dobu jednoho roku. Ovlivnění mortality β -blokátory je aditivní k účinkům inhibitorů ACE. Nejde tedy o konkurenční skupiny léků, optimální je jejich kombinace. Příznivý účinek β -blokátorů je vysvětlován především snížením napětí sympatoadrenálního systému, snížením srdeční frekvence, prodloužením diastolické periody a účinkem antiarytmickým.

Léčba β -blokátory by měla být u těžšího srdečního selhání zahájena a vedena pod dohledem kardiologa. Zhruba asi u 25 % nemocných totiž dochází v prvních týdnech k přechodnému hemodynamickému a symptomatickému zhoršení. Může se zhoršit dušnost, otoky, výkonnost nemocného apod. Na to je třeba reagovat úpravou medikace, např. zintenzivněním diuretické léčby. Léčba se musí zahajovat u klinicky stabilizovaného nemocného velmi nízkými dávkami a dávka se pak zvolna a opatrně titruje, obvykle tak, že se zdvojnásobuje každé dva týdny až do dosažení cílové udržovací dávky. Doporučené počáteční a cílové dávky β -blokátorů při srdečním selhání jsou uvedeny v tabulce 3 (poznámka: neretardovaný metoprolol tartarát na základě studie COMET do léčby srdečního selhání nepatří!).

Léčba β -blokátory je indikována u nemocných ve funkční třídě NYHA II–IV a u asymptomatické komorové dysfunkce po prodělaném infarktu myokardu, u kterých jsou standardní součástí sekundární prevence. Kontraindikacemi β -blokátorů jsou bradykardie ≤ 50 /min, hypotenze se systolickým tlakem ≤ 100 mm Hg a asthma bronchiale. Diabetes mellitus kontraindikací není!

tabulka 3 Doporučené denní dávky β -blokátorů při chronickém srdečním selhání

Název léčiva	Úvodní dávka	Cílová dávka
Bisoprolol	1,25 mg 1x denně	10 mg 1x denně
Carvedilol	3,125 mg 2x denně	25 mg 2x denně
Metoprolol ZOK	25 mg 1x denně	200 mg 1x denně
Nebivolol	1,25 mg 1x denně	10 mg 1x denně

Dnes není jasné, zda léčba srdečního selhání má být zahájena blokátorem RAAS (ACEI nebo AIIA), nebo β -blokátorem. Na základě výsledků studie CIBIS III je ponecháno rozhodnutí na lékaři, který léčí konkrétního nemocného. Jisté je, že pokud nemocný léčbu snáší, měl by mít po určité době oba typy blokády, kombinace blokády RAAS a β -blokády je dnes upřednostňována před titrací jedné lékové skupiny do maxima, i když důkazy z velkých klinických studií o správnosti tohoto postupu nejsou.^{10,11,13,17}

Blokátory aldosteronu – blokátory receptoru pro aldosteron (BRA)

V současnosti zažívají renesanci v léčbě srdečního selhání blokátory receptoru pro aldosteron – spironolacton a novější eplerenon. Přidání malé dávky spironolactonu (25–50 mg denně) ke standardní léčbě (inhibitor ACE + kličkové diuretikum + event. digoxin) vede k poklesu mortality nemocných s těžkým srdečním selháním o 27 % (studie RALES). Spironolacton je dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem je gynekomastie u 10 % mužů a možná hyperkalemie při nerespektování lékových interakcí. Aldosteron hraje v patofyziologii srdečního selhání daleko významnější úlohu při rozvoji myokardiální fibrózy, než se předpokládalo. Inhibitory ACE neblokují úplně syntézu aldosteronu, která je stimulována kromě angiotenzinu II také jinými faktory, např. zvýšenou sympatickou stimulací nebo plazmatickou hladinou draslíkových iontů.

Do klinické praxe se dostává eplerenon, který je specifickým blokátorem receptorů pro aldosteron a jehož antiandrogenní účinek je zanedbatelný. Eplerenon má prokázáný účinek na snížení celkové mortality i kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací (studie EPHEUS) u pacientů se systolickým srdečním selháním (EF < 40 %) po infarktu myokardu.

Blokátory aldosteronu můžeme tedy považovat za základní lékovou skupinu u systolického srdečního selhání spolu s inhibitory ACE, sartany a β -blokátory. Hlavní výhodou eplerenonu oproti spironolactonu je malý výskyt nežádoucích účinků. Jejich dávkování ukazuje tabulka 4.^{4,8,9,11}

tabulka 4 Doporučené denní dávky blokátorů receptoru pro aldosteron při chronickém srdečním selhání

Název léčiva	Úvodní dávka	Cílová dávka
Spironolacton	12,5–25 mg	25–50 mg
Eplerenon	25 mg	25–50 mg

Srdeční glykosidy – digoxin

Srdeční glykosidy patří mezi nejstarší léky v kardiologii. William Withering před více než 200 lety poprvé popsal jejich účinek u nemocných s otoky a nepravidelnou rychlou srdeční akcí. Mají pozitivně inotropní účinek (zvyšují stažlivost myokardu) a aktivují parasympatický tonus s potlačením sympatiku a zlepšením baroreceptorové aktivity. Tyto účinky mají svůj klinický dopad, i když více na morbiditu než na mortalitu. V současné klinické praxi se užívá v léčbě pouze digoxin. Na základě studie DIG a dalších víme, že dostatečná a bezpečná terapeutická plazmatická koncentrace se pohybuje mezi **0,6–0,9 nmol/l (0,7–1,1 ng/ml)**, což při normálních renálních funkcích odpovídá dávkování 0,125–0,25 mg p. o. denně či obden. Dodatečné analýzy ukázaly, že u žen je větší riziko předigitalizace, a proto je nutné zvážit ještě nižší dávky. Nežádoucí účinky digoxinu, které jsou dány vyšší plazmatickou koncentrací, jsou: závažné arytmie, anorexie (bývá prvním příznakem předávkování), dále je to nauzea, zvracení, průjemy, malátnost, únavnost a dezorientace. Přes námitky malé účinnosti a možné toxicity můžeme stanovit současné indikace digoxinu: nemocní s CHSS a sinusovým rytmem, kteří jsou symptomatictí i navzdory léčbě inhibitory ACE či sartany, β -blokátory a diuretiky, dále nemocní se supraventrikulárními arytmiemi (nejčastěji fibrilací síní) s rychlou odpovědí komor a nemocní se současnou kardiomegalií či výskytem cvalové ozvy.^{6,15,19}

tabulka 5 Běžné dávkování diuretik u srdečního selhání v ambulantní praxi

Název léčiva	Doporučená dávka
Hydrochlorothiazid	12,5–50 mg/den
Furosemid	20–250 mg/den p. o., výjimečně až 1 000 mg i. v.

Diuretika

Obecně způsobují diuretika snížení resorpce elektrolytů a vody v ledvinách s následným zvýšením diurézy. Zatímco u thiazidových a kličkových diuretik se zvýšeně vylučuje jak sodík, tak draslík a hořčík, u diuretik kalium šetřících se draslík s hořčíkem zadržují v organismu. U srdečního selhání v počátečních stadiích, a hlavně je-li zachována glomerulární filtrace, podáváme thiazidová diuretika a jim podobná (hydrochlorothiazid, chlorthalidon). Nejsou-li thiazidová diuretika účinná nebo poklesne-li glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s, použijeme kličková („loop“) diuretika. Z kličkových diuretik je u nás nejužívanější furosemid, který můžeme dávkovat od 20 mg 1–2x týdně až do 1,0 g denně. U rezistentních nemocných se doporučuje kombinace kličkových a thiazidových diuretik raději než zvyšování dávky. U obou skupin, tzn. u thiazidových i kličkových diuretik, musíme mít na mysli jejich vliv na hypovolemii a ztráty draslíku i hořčíku s možností vzniku různých komorových arytmií.^{1,14,16}

Dávkování diuretik u chronického srdečního selhání ukazuje tabulka 5.

Závěr

Většina nemocných se srdečním selháním funkční třídy NYHA I–III vystačí s výše uvedenou farmakoterapií, kterou

může zahájit a dále sledovat lékař ve své ambulanci. Další léčebné postupy, zvláště u nemocných s NYHA IV, již patří do rukou kardiologů se zaměřením na srdeční selhání, případně arytmologům či kardiochirurgům.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

Literatura

- 1 Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. *Europ Heart J* 2001;3(Suppl G):G8–18.
- 2 Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. The Euro Heart Failure Survey Programme – a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442–63
- 3 Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *Lancet* 2000;355:1575–81.
- 4 Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure. *Circulation* 2006;113:2851–60.
- 5 Hradec J. Srdeční selhání – epidemie 21. století. *Vnitř Lék* 2004;50(Suppl. 1):S23–31.
- 6 Rahimtoola SH. Digitalis therapy for patients in clinical heart failure. *Circulation* 2004;109:2942–6.
- 7 Rosolová H, Čech J, Šimon J, et al. Short to long term mortality of patients hospitalised in the Czech republic – report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart Fail* 2005;7:780–3.
- 8 Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
- 9 Špinar J, Hradec J, Meluzin J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5–34.
- 10 Špinar J, Vítovec J. Betablokátory a závažné chronické srdeční selhání. *Cor Vasa* 2000;42:491–2.
- 11 Špinar J, Vítovec J. Blokáda RAAS a sympatiku – základ farmakologické léčby srdečního selhání. *Kardiol Prax* 2006; 3:13–9.
- 12 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;316:1429–35.
- 13 Vítovec J, Špinar J, et al. Kardiovaskulární farmakoterapie. 2. vydání. Praha: Grada, 2004:248 str.
- 14 Vítovec J, Špinar J. Diuretika u srdečního selhání. *Kapit Kardiol* 2002;4: 90–92.
- 15 Vítovec J, Špinarová L. Srdeční glykosidy a diuretika v léčbě srdečního selhání. *Kardiol Prax* 2006;4:231–3.
- 16 Widimský J. Chronické srdeční selhání – umí se správně rozpoznat a léčit v klinické praxi? *Prakt Lék* 1999;79: 202–6.
- 17 Widimský J. Betablokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* 1999;7:375–7.
- 18 Widimský J, et al. Srdeční selhání. 3. vydání. Praha: Triton, 2003:556 s.
- 19 Young JB, Whither. Withering's Legacy? Digoxin's role in our contemporary pharmacopeia for heart failure *J Am Coll Cardiol* 2005;46:505–7.