

Léčba chronického srdečního selhání v interní ambulanci

J. Vítovec¹, L. Špinarová¹, J. Špinar²

¹ Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN u svaté Anny Brno, přednosta prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

² Interní kardiologická klinika Lékařské fakulty MU a FN Brno, pracoviště Bohunice, přednosta prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC

Souhrn: Základem léčby chronického srdečního selhání v interní ambulanci je v současnosti blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) nebo blokátorů receptorů AT₁ pro angiotenzin II – sartanů (ARB), event. blokátorů aldosteronových receptorů (BAR), dále blokáda sympatického systému pomocí beta-blokátorů (BB). K této kombinaci přidáváme při retenci tekutin diuretika. Je-li tato léčba neúčinná či je-li přítomna fibrilace síní, přidáváme digoxin. Další léčebné postupy již patří do specializované kardiologické a nemocniční péče, kde podáváme léky nitrožilně nebo volíme nefarmakologické postupy, včetně resynchronizace a implantace vnitřního defibrilátoru nebo u vhodných nemocných zařazení do transplantačního programu.

Klíčová slova: srdeční selhání – inhibitory ACE – blokátory receptoru pro angiotenzin – blokátory aldosteronu – beta-blokátory – digoxin – diuretika

Chronic cardiac failure treatment in an internal medicine ambulance

Summary: Management of chronic heart failure in an internal medicine ambulance at present is based on blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) with angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI) or angiotensin II receptor₁ (AT₁) blockers – sartans (ARB) or, alternatively, aldosterone receptor blockers (BAR) and, in addition, blockade of the sympathetic nervous system with beta-blockers (BB). When water retention occurs, diuretics are added to this combination. Should this treatment be ineffective, or in case of atrial fibrillation, digoxine is added. Further therapeutic modalities are more suitable for specialized cardiology and hospital care where drugs are administered intravenously or approaches other than pharmacological are used, including resynchronization therapy and internal defibrillator implantation or, in indicated cases, inclusion of the patient in a transplantation programme.

Key words: heart failure – ACE inhibitors – angiotensin receptor blockers – aldosterone blockers – beta-blockers – digoxine – diuretics

Srdeční selhání se postupně stává kardiologickou epidemií 21. století. Příčinou je jednak úspěšná 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, hypertenze, postižení ledvin apod.). Chronické srdeční selhání má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné, a to nejen medicínsky, ale i ekonomicky [1–5].

Přístup k nemocnému se srdečním selháním se během posledních 20 let výrazně změnil. Současná léčba je zaměřena nejen na prevenci vzniku srdečního selhání (léčba hypertenze, diabetes mellitus, renálního poškození atd.), dále na ovlivnění symptomů, ale pře-

devším 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 [6,7].

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 uvedené příčinné onemocnění. Proto je třeba vždy stanovit základní diagnózu, která k tomuto stavu vedla, odstranit vyvolá-

jící příčinu tam, kde je to možné – revascularizace u ICHS a korekce srdeční vady u chlopňových vad. U většiny nemocných jsou pak základní principy léčby obdobné bez ohledu na etiologii i liší se spíše podle tíže onemocnění (diastolické vs systolické selhání, akutní vs chronické selhání, mírné vs terminální) [3,8].

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

- ACE inhibitory (ACEI)
- blokátory receptorů AT₁ pro angiotenzin II – sartany (ARB = angiotenzin receptor blocker)
- blokátory receptorů pro aldosteron (BAR)
- beta-blokátory (BB)

Tab. 1. Doporučené denní dávky inhibitorů ACE při chronickém srdečním selhání.

Generický název	Úvodní dávka	Cílová dávka
captopril	3 × 6,25 mg	3 × 25–50 mg
enalapril	1–2 × 2,5 mg	2 × 10–20 mg
lisinopril	1 × 2,5 mg	1 × 20–40 mg
perindopril	1 × 2 mg	1 × 4–8 mg
ramipril	1 × 1,25–2,5 mg	1 × 5–10 mg
trandolapril	1 × 0,5 mg	1 × 2–4 mg

Tab. 2. Doporučené denní dávky sartanů při chronickém srdečním selhání.

Generický název	Úvodní dávka	Cílová dávka
candesartan	1 × 4 mg	8–16 mg
losartan	1 × 25 mg	50–100 mg
valsartan	2 × 40 mg	2 × 80–160 mg

V případě retence tekutin přidáváme diuretika a při přetrvávající symptomatologii srdečního selhání, fibrilaci síní nebo výskytu cvalové ozvy při poslechu srdce ještě srdeční glykozidy – digoxin.

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACEI)

Inhibitory ACE patří více než 22 let mezi základní přípravky v léčbě chronického srdečního selhání [9]. 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 (vyjádřené počtem hospitalizací) je pokles dokonce o 35 %. Budeme-li léčit 1 000 nemocných se srdečním selháním inhibitory ACE po dobu 1 roku, zabráníme 13 úmrtím, 65 hospitalizacím pro zhoršené srdeční selhání a 99 hospitalizacím z jakéhokoli důvodu.

Na našem trhu je v současnosti k dispozici 14 inhibitorů ACE, lišících se především farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Tak např. captopril má krátkodobý účinek a je ho třeba podávat 3krát denně, enalapril se podává 2krát denně, ostatní se podávají většinou 1krát denně. Rozdíl v jejich účincích a ve výskytu nežá-

doucích účinků jsou však nepodstatné. Vzhledem k individuální hypotenzi 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 tolerované doporučené – cílové dávky. V tab. 1 uvádíme pouze inhibitory ACE, které mají 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 netoleruje. U asymptomatické poruchy systolické funkce levé komory jejich podání snižuje 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 tolerovány s minimálními nežádoucími účinky. Jsou to dráždivý kašel, hypotenze, zhoršení renální insuficience, častější u starších lidí, kožní vyrážky, angioneurotický edém, poruchy chuti.

Při současném podávání s draslík šetřícími diuretiky nebo pokračující podávání 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 [3,6,7,9,10,20].

Blokátory receptoru AT1 pro angiotenzin II – sartany (ARB)

Blokáda renin-angiotenzinového systému inhibitory ACE má několik limitací. 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 především 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 efekt sartanů na mortalitu a morbiditu nemocných jako inhibitorů ACE. Přidání sartanů k ACEI je vhodné jen v určitých indikacích (kontraindikace beta-blokátorů, hypertenze s proteinurií) [2,6,20].

Doporučené dávky sartanů ověřené v klinických studiích ukazuje tab. 2.

Beta-blokátory (BB)

Na základě výsledků multicentrických klinických studií se beta-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

1 úmrtí na 25 nemocných léčených po dobu 1 roku. Ovlivnění mortality beta-blokátory je aditivní k účinkům inhibitorů ACE. Nejde tedy o konkurenční skupiny léků, optimální je jejich kombinace. Příznivý účinek beta-blokátorů je vysvětlován především snížením napětí sympatoadrenálního systému, snížením srdeční frekvence, prodloužením diastolické periody a účinkem antiarytmickým.

Léčba beta-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 2 týdny až do dosažení cílové udržovací dávky. Doporučené počáteční a cílové dávky beta-blokátorů při srdečním selhání jsou uvedeny v tab. 3 (poznámka: neretardovaný metoprolol tartat na základě studie COMET do léčby srdečního selhání nepatří!).

Léčba beta-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 beta-blokátorů jsou bradykardie $\leq 50/\text{min}$, hypotenze se systolickým tlakem $\leq 100 \text{ mmHg}$ a asthma bronchiale. Diabetes mellitus kontraindikací není!

Dnes není jasné, zda léčba srdečního selhání má být zahájena blokátorem RAAS (ACEI nebo ARB) nebo beta-blokátorem. Na základě výsledků studie CIBIS III je ponecháno rozhodnutí na lékaři, který léčí konkrétního nemocného. Jisté je, že pokud nemocný léčbu toleruje, měl by mít po určité době oba typy blokády, kombinace

Tab. 3. Doporučené denní dávky beta-blokátorů při chronickém srdečním selhání.

Generický název	Úvodní dávka	Cílová dávka
bisoprolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg
carvedilol	2 × 3,125 mg	2 × 25 mg
metoprolol ZOK	1 × 25 mg	1 × 200 mg
nebivolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg

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

Generický název	Úvodní dávka	Cílová dávka
spironolacton	12,5–25 mg	25–50 mg
eplerenon	25 mg	25–50 mg

blokády RAAS a beta-blokády je dnes upřednostňována před titrací jedné lékové skupiny do maxima, i když důkazy z velkých klinických studií o správnosti tohoto postupu nejsou [11–14,20].

Blokátory receptoru pro aldosteron (BRA)

V současnosti zažívají renesanci v léčbě srdečního selhání blokátory receptoru pro aldosteron – spironolakton a novější eplerenon. Přidání malé dávky spironolaktonu (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). Spironolakton je dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem je gynekomastie u 10% mužů a možná hyperkalemie při nerespektování lékových interakcí. Aldosteron hraje v patofyziologii srdečního selhání mnohem 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 prokázaný efekt na snížení celkové mortality i kardiovasku-

lárních úmrtí a hospitalizací (studie EPHEsus) 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 beta-blokátory. Hlavní výhodou eplerenonu oproti spironolaktonu je malý výskyt nežádoucích účinků. Jejich dávkování ukazuje tab. 4 [6,7,12,20].

Srdeční glykozidy – digoxin

Srdeční glykozidy 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 parasymptický 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 v rozmezí **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 ob den. Dodatečné analýzy ukázaly, že u žen je větší riziko předigitalizace, a proto je nutné zvážit ještě nižší dávky. Nežádoucí účinky digoxinu

Tab. 5. Běžné dávkování diuretik u srdečního selhání v ambulantní praxi.

Generický název	Doporučená dávka
hydrochlorothiazid	12,5–50 mg/den
furosemid	20–250 mg/den p.o., výjimečně až 500 mg

xinu, které jsou dány vyšší plazmatickou koncentrací, jsou: závažné arytmie, anorexie (bývá prvním příznakem předávkování), dále je to nauzea, zvracení, průjem, malátnost, únavnost a deorientace. Přes námitky malé účinnosti a možné toxicity můžeme stanovit současné indikace digoxinu: nemocní s CHSS a sinusovým rytmem, kteří jsou symptomatictí i navzdory léčbě ACE inhibitory či sartany, beta-blokátory a diuretiky, dále nemocní se supraventrikulárními arytmiemi (nejčastěji fibrilací síní) s rychlou odpovědí komor a nemocní se současnou kardiomegalií či výskytem cvalové ozvy [15–17,20].

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 organizmu. 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 1–2krát 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 diure-

tik musíme mít na mysli jejich vliv na hypovolemii a ztráty draslíku i hořčíku s možností vzniku různých komorových arytmií [8,18–20].

Dávkování diuretik u chronického srdečního selhání ukazuje tab. 5.

Závěr

Většina nemocných se srdečním selháním funkční třídy NYHA I–III vystačí s výše uvedenou farmakoterapií (ACEI nebo ARB, BB, diuretika, digoxin), kterou může nasadit a dále sledovat internista ve své ambulanci. Další léčebné postupy, zvláště u nemocných NYHA IV, již patří do rukou kardiologů se zaměřením na srdeční selhání, event. arytmiologům či kardiochirurgům.

Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT – MSM0021622402.

Literatura

1. 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: 442–463.
2. Goldberg LR, Jessup M. Stage B heart failure. *Circulation* 2006; 113: 2851–2860.
3. Hradec J. Srdeční selhání – epidemie 21. století. *Vnitř Lék* 2004; 50 (Suppl 1): S23–S31.
4. Rosolova H, Cech J, Simon J et al. Short to long term mortality of patients hospitalised in the Czech republic – report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur J Heart F* 2005; 7: 780–783.
5. Widimský J et al. Srdeční selhání. 3. vyd. Praha: Triton 2003.
6. Task Force Members. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 2388–2442.
7. Špinar J, Hradec J, Meluzín J et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007; 49: K5–K34.
8. Widimský J. Chronické srdeční selhání – umí se správně rozpoznat a léčit v klinické praxi? *Prakt Lék* 1999; 79: 202–206.
9. 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.
10. 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: 1575–1581.
11. Špinar J, Vítovec J. Betablokátory a závažné chronické srdeční selhání. *Cor Vasa* 2000; 42: 491–492.
12. Špinar J, Vítovec J. Blokáda RAAS a sympatiku – základ farmakologické léčby srdečního selhání. *Kardiologická praxe* 2006; 3: 13–19.
13. Vítovec J, Špinar J et al. Kardiovaskulární farmakoterapie. 2. vyd. Praha: Grada 2004.
14. Widimský J. Betablokátory v léčbě srdečního selhání. *JAMA-CS* 1999; 7: 375–377.
15. Rahimtoola SH. Digitalis Therapy for Patients in Clinical Heart failure. *Circulation* 2004; 109: 2942–2946.
16. Vítovec J, Špinarová L. Srdeční glykosidy a diuretika v léčbě srdečního selhání. *Kardiologická praxe* 2006; 4: 231–233.
17. Young JB. Whither Withering's Legacy? Digoxin's Role in Our Contemporary Pharmacopeia for Heart failure Editorial Comment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 505–507.
18. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits and hazards. *Eur Heart J* 2001; 3 (Suppl G): G8–G18.
19. Vítovec J, Špinar J. Diuretika u srdečního selhání. *Kapit Kardiolog* 2002; 4: 90–92.
20. Opie LH, Gersh BJ et al. *Drugs for the Heart*. 7th ed. Saunders Elsevier 2009.

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
www.fnusa.cz
e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

Doručeno do redakce: 3. 4. 2009