

Medikamentózní léčba chronického srdečního selhání

MUDr. Gabriela Štěrbáková, Ph.D.

Kardiologické oddělení FN a LF UK Plzeň

Srdeční selhání je časté onemocnění se závažnou morbiditou a mortalitou. Článek shrnuje nová doporučení farmakologické léčby chronického srdečního selhání. Základem léčby je ovlivnění neurohumorální aktivity, která hraje klíčovou roli s patofyziologií srdečního selhání – především tedy betablokátory a ACE inhibitory, při trvající symptomatologii blokátory mineralokortikoidních receptorů. Nadějně se jeví výsledky studií s inhibitory angiotensinových receptorů a neprilysinu. Nově se v doporučeních objevuje ivabradin.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, farmakoterapie, ovlivnění neurohumorální aktivity, ivabradin.

Medical treatment for chronic heart failure

Heart failure is a frequent disease with a serious morbidity and mortality. The article summarizes new recommendations for pharmacological therapy for chronic heart failure. The mainstay of treatment is to interfere with neurohumoral activation that plays a crucial role in the pathophysiology of heart failure, in particular with beta blockers and ACE inhibitors; in the case of persistent symptomatology with mineralocorticoid receptor blockers. The results of studies of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor appear promising. The recommendations newly include ivabradine.

Key words: chronic heart failure, pharmacotherapy, neurohumoral activation interference, ivabradine.

Med. praxi 2015; 12(3): 106–108

Úvod

Chronické srdeční selhání je časté onemocnění s udávanou prevalencí 0,4–2 % a narůstající incidencí. Za nárůst počtu pacientů se srdečním selháním je paradoxně zodpovědný pokrok v léčbě akutního koronárního syndromu a také celkové stárnutí populace. Špatná prognóza a náročná diagnostická a léčebná péče znamenají závažný medicínský i ekonomický problém. Naštěstí v posledních pěti letech přece jen klesá nutnost hospitalizací pro kardiální dekompenzace a mírně v poklesu je díky především přístrojové léčbě i mortalita. Neléčené srdeční selhání naproti tomu vede u poloviny pacientů k úmrtí do pěti let od stanovení diagnózy, u pacientů s klidovou dušností je prognóza ještě horší.

V roce 2011 byla publikována nová doporučení České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání a v roce 2012 vydala nová doporučení také Evropská kardiologická společnost. Cílem tohoto článku je stručně shrnout doporučenou farmakoterapii chronického srdečního selhání.

Diuretika

Diuretika jsou základem symptomatické léčby srdečního selhání a jsou indikována k ovlivnění známek kongesce. Zmírňují symptomy a zlepšují toleranci námahy, mortalitu ale neovlivňují. Asymptomatickým pacientům diuretickou léčbu nepodáváme.

Preferována jsou diuretika kličková, pouze při mírném stupni srdečního selhání nebo při hypertenzi volíme diuretika thiazidová. Dávkování diuretik se řídí podle symptomů kongesce (ev. tělesné hmotnosti).

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEi)

Patří k základním pilířům léčby srdečního selhání a jsou indikovány u všech pacientů. Mají příznivý vliv na remodelaci levé komory a prokazatelně snižují mortalitu i počet hospitalizací pro srdeční selhání. Léčbu zahajujeme malou

dávku, kterou postupně titrujeme k cílové či maximálně tolerované dávce. Při léčbě ACE i je třeba respektovat jejich kontraindikace (rozvoj angioedému, gravidita, oboustranná stenóza renální tepny), opatrnost vyžaduje léčba ACEi u pacientů s porušenou funkcí ledvin a sklonem k hyperkalemii.

Blokátory AT 1 receptoru pro angiotenzin II (sartany)

V léčbě srdečního selhání jsou indikovány u pacientů s intolerancí ACEi (nejčastěji pro kašel), případně jsou alternativou k léčbě ACEi

Tabulka 1. Diuretika

	Obvyklá úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Furosemid	20–40	40–240
Hydrochlorothiazid	12,5–25	50–75
Indapamid	2,5	2,5–5
Amilorid	2,5 v kombinaci s ACEi nebo ARB, 5 bez nich	5–10 v kombinaci s ACEi nebo ARB, 10–20 bez nich

Tabulka 2. ACE inhibitory (ACEi) inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Captopril	3 × 6,25	3 × 50
Enalapril	2 × 2,5	2 × 10–20
Lisinopril	1 × 2,5–5,0	1 × 20–35
Ramipril	1 × 2,5	2 × 5 (1 × 10)
Trandolapril	1 × 0,5	1 × 4
Perindopril erbuminová sůl	1 × 2	1 × 8
Perindopril argininová sůl	1 × 2,5	1 × 10

Tabulka 3. Sartany (ARB) blokátory receptoru 1 pro angiotenzin II

	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Candesartan	1 × 4–8	1 × 32
Valsartan	1 × 40	2 × 160
Losartan	1 × 50	1 × 150 (1 × 100)

Tabulka 4. Betablokátory

	Úvodní denní dávka (mg)	Cílová denní dávka (mg)
Bisoprolol	1 × 1,25	1 × 10
Carvedilol	2 × 3,125	2 × 25–50
Metoprolol sukcinát	1 × 12,5–25	1 × 200
Nebivolol	1 × 1,25	1 × 10

Tabulka 5. Blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA)

	Úvodní dávka (mg)	Maximální dávka (mg)
Spironolakton	1 × 25 (12,5–25)	1 × 25–50
Eplerenon	1 × 25	1 × 50

u pacientů již užívajících sartany např. pro arteriální hypertenzi. Evropská doporučení připouští možnost kombinace ACEi a sartanů u nadále symptomatických pacientů, u kterých je kontrindikován nebo netolerován blokátor mineralokortikoidních receptorů. V českých doporučeních je kombinace ACEi a sartanů doporučována u nemocných s proteinurií. Iniciace a titrování sartanů jsou obdobné jako u ACEi.

Betablokátory

Betablokátory jsou dalším základním lékem v léčbě srdečního selhání. S ACE inhibitory si nekonkurují, ale v léčbě se doplňují a jsou indikovány u všech pacientů se sníženou systolickou funkcí LKS ($EF \leq 40\%$) s cílem snížit nutnost hospitalizací pro srdeční selhání a riziko předčasné smrti. Mortalitní data existují pouze pro některé betablokátory (tab. 4), nebivolol má dobrou toleranci u starších nemocných.

Léčba je zahajována malou dávkou s postupnou titrací po 2–4 týdnech podle tolerance.

U pacientů s recentními známkami kongesce je nutná adekvátní diuretická léčba. Přesto může po zahájení léčby betablokátory dojít přechodně ke zhoršení stavu (zvýšená únava, zhoršení dušnosti). Na tuto skutečnost je třeba pacienta předem upozornit a dávku navyšovat až po odeznění potíží. Při známkách kardiální dekompenzace je dávka betablokátoru přechodně redukována, úplné vysazení se nedoporučuje (s výjimkou šokového stavu, a i zde je po stabilizaci stavu indikace k navržení betablokátoru).

Blokátory mineralokortikoidních receptorů (MRA)

Hyperaldosteronismus u chronického srdečního selhání způsobený neuroendokrinní aktivací vede k depleci kalia a magnezia, způsobuje fibrózu myokardu a blokuje zpětné vychytávání noradrenalinu. Tím dochází ke zhoršení funkce myokardu a roste riziko arytmií. Studie RALES prokázala příznivý efekt spironolaktonu v dávce 25 mg na snížení mortality z důvodu náhlé srdeční smrti i smrti na progresi srdečního selhání a také snížení nutnosti hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání u pacientů s EF LKS $\leq 35\%$ ve stadiu NYHA III–IV.

Až u 10 % pacientů je ale léčba spironolaktonem provázena vznikem gynekomastie nebo mastodynie. Eplerenon tyto nežádoucí účinky nemá, navíc ve studiích byl prokázán jeho příznivý efekt i u pacientů s lehčím srdečním selháním.

Pokud tedy u pacientů se sníženou systolickou funkcí LKS ($EF \leq 35\%$) i po nastavení léčby ACEi a betablokátoru přetrvávají symptomy srdečního selhání (NYHA II–IV), je indikována léčba MRA. U diabetiků a pacientů po IM je léčba doporučena již při poklesu EF LKS $\leq 40\%$.

Léčba MRA může být provázena vznikem hyperkalemie, proto je nutné stanovit hladinu sérového draslíku vstupně a po týdnu léčby. Při kalemii nad 5,0 mmol/l je indikována redukce dávky, při kalemii $\geq 5,5$ mmol/l pak léčbu ukončujeme.

Ivabradin

V *posledních* doporučeních pro léčbu srdečního selhání ESC i ČKS se nově objevuje ivabradin. Jedná se o inhibitor I_f kanálu v sinusovém uzlu, který má u pacientů se sinusovým rytmem bradykardizující efekt. Jeho podávání u pacientů se srdečním selháním vychází z předpokladu, že tepová frekvence je rizikovým faktorem srdečního selhání.

Na základě studie SHIFT, která sice nebyla mortalitní, ale prokázala snížení hospitalizací pro srdeční selhání při TF pod 70/min, má být ivabradin zvažován u pacientů s EF LKS $\leq 35\%$, sinusovým rytmem a TF ≥ 70 /min a NYHA II–IV při zavedené léčbě včetně betablokátoru. Ivabradin v žádném případě není konkurentem či dokonce náhradou za betablokátory. Měl by být ale zvažován, pokud pacient léčbu betablokátorom netoleruje. Přidání ivabradinu k léčbě srdečního selhání může vést ke zlepšení tolerance zátěže, a tím ke zlepšení kvality života pacientů (studie CARVIVA-HF). Největší profit z léčby měli pacienti s TF ≥ 75 /min.

Digoxin

Digoxin jistě nelze považovat za novinku, patří k nejstarším používaným lékům, přesto má v léčbě srdečního selhání stále své místo, a to zvláště u pacientů s fibrilací síní, kde je indikován ke kontrole komorové odpovědi (přestože má schopnost ovlivnit pouze TF v klidu). U symptomatických nemocných se sinusovým rytmem a těžší dysfunkcí LKS ($EF \leq 40\%$) může jeho podávání snížit nutnost hospitalizací pro kardiální dekompenzaci, příznivý vliv na mortalitu prokázán nebyl. Při podávání digoxinu je třeba respektovat jeho úzké terapeutické rozmezí, doporučená hladina digoxinu v séru je 0,6–0,9 nmol/l.

Antikoagulační léčba

Pacienti s chronickým srdečním selháním mají vyšší riziko tromboembolických a kardioembolizačních komplikací, a to i při sinusovém rytmu. Antikoagulační léčba je doporučena u pacientů s těžkou dysfunkcí LKS a anamnézou TEN, při zjištěném intrakardiálním trombu, aneurysmatu levé srdeční komory, při významné dilataci těžce dysfunkční LKS a samozřejmě při poruchách rytmu. Vždy je ale nutné posoudit také riziko krvácivých komplikací. Léčba acetylsalicylovou kyselinou je indikována u pacientů se srdečním selháním na podkladě ICHS (dávka nejčastěji 100 mg/den).

Inhibitor receptoru angiotenzinu a neprilysinu (ARNI)

Povzbudivá jsou poměrně recentní data ze studie PARADIGM –HF o účinnosti inhibice neprilysinu. Jde o endopeptidázu, která se účastní degradace natriuretických peptidů. Její zablokování (inhibitorem angiotenzinového receptoru a inhibitorem neprilysinu LCZ696) vedlo v porovnání s enalapilem k poklesu mortality i snížení hospitalizace pro srdeční selhání.

Farmakoterapie srdečního selhání se zachovanou funkcí LKS (HF-PEF)

V populaci narůstá také počet pacientů s projevy srdečního selhání při zachované systolické funkci LKS, jejichž prognóza je neméně závažná a důkazy pro úspěšnou léčbu zatím chybí.

Nutná je u těchto pacientů dobrá kontrola krevního tlaku, revaskularizace myokardu v případě ischemie a kontrola komorové odpovědi při fibrilaci síní. Základem farmakoterapie jsou ACEi, které zlepšují echokardiografické parametry a zvyšují toleranci zátěže. Diuretika jsou indikována při známkách retence sodíku a vody

a k ovlivnění symptomů srdečního selhání. Zdá se, že u těchto nemocných se při kontrole tepové frekvence může dobře uplatnit verapamil, který zlepšuje toleranci zátěže.

Závěr

Základem farmakoterapie symptomatického chronického srdečního selhání (NYHA II-IV) zůstávají ACE inhibitory a betablokátory, kombinace těchto léků je doporučena u všech pacientů se snížením systolické funkce LKS (EF $\leq 40\%$). Při nastavování maximální doporučené či tolerované dávky je nutná jejich postupná titrace. Při přetrvávající symptomatologii je vhodné přidání blokátorů mineralokortikoidních receptorů, a to i u pacientů s méně závažným srdečním selháním. V léčbě pacientů se sinusovým

rytmem a sklonem k vyšší TF je doporučován ivabradin, který může zmírnit symptomy a zvýšit toleranci zátěže.

Literatura

1. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, Málek I, Meluzín J, Špinarová L, Hošková L, Hegarová M, Ludka O, Tábořský M. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure 2011. *Cor et Vasa* 2012; 54: e114–e1341.
2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
3. McMurray JJ, Hradec J, Vítovec J, Špinar J. Doporučený postup Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání – 2012. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. *Cor Vasa*.

4. Vítovec J, Špinar J. Co v oblasti srdečního selhávání přinesla nová doporučení ČKS a ESC? *Interní medicína* 2013; 15 (10): 289–291.

5. Jaromír Hradec, Jiří Vítovec, Jindřich Špinar. Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2012; 4: 136–143.

6. Špinar J, Vítovec J, Hradec J, et al. Czech Society of Cardiology guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Cor Vasa* 2012; 54: e113–e134.

7. Jaromír Hradec, Jiří Vítovec, Jindřich Špinar. Nová doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře 2012; 4: 136–143.

Článek přijat redakcí: 15. 5. 2015

Článek přijat k publikaci: 1. 6. 2015

MUDr. Gabriela Štěrbáková, Ph.D.

Kardiologické oddělení FN a LF UK Plzeň

Edvarda Beneše 1 128/13, 305 99 Plzeň

sterbakovag@fnplzen.cz
