

TERAPIE DIASTOLICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC¹, prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC²

¹I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny, Brno

²Interní kardiologická klinika, FN Brno

Autoři podávají přehled současných znalostí o léčbě diastolického srdečního selhání. Dosud bylo ukončeno několik menších klinických studií, které prokazují zlepšení tolerance zátěže po verapamilu, betablokátech, inhibitech ACE a antagonistech AII. První tři velké mortalitní klinické studie – CHARM Preserved s candesartanem, SENIORS s nebivololem a PEP-CHF s perindopilem prokázaly snížení počtu hospitalizací, u mortality je pouze trend ke zlepšení. Základem léčby nadále zůstává dobrá kontrola hypertenze a srdeční frekvence. Základními lékovými skupinami jsou betablokátory, inhibitory ACE a antagonisté AII.

Klíčová slova: diastolické selhání, betablokátory, inhibitory ACE, antagonisté AII, hypertenze.

THERAPY OF DIASTOLIC HEART FAILURE

Authors review current knowledge of treatment of diastolic heart failure. So far several smaller clinical trials were accomplished showing improvement of exercise tolerance after verapamil, betablockers, ACE-inhibitors and AII receptor antagonists. First three large mortality clinical trials-CHARM Preserve with candesartane, SENIORS with nebivolol and PEP-CHF with perindopril proved decrease number of hospitalisation, in mortality there is only a trend toward improvement. The essentials of treatment are further on good control of hypertension and heart rate. Basic medication groups are betablockers, ACE-inhibitors and AII receptor antagonists.

Key words: diastolic failure, betablockers, ACE-inhibitors, AII receptor antagonists, hypertension.

Interní Med. 2007; 1: 14–18

Srdeční selhání bylo donedávna takřka výhradně spojováno se systolickou (kontraktílní) dysfunkcí levé komory. Klinické příznaky a známky srdečního selhání se ale často objevují i u nemocných bez systolické dysfunkce levé komory. U těchto nemocných je primární příčinou klasických klinických symptomů srdečního selhání, jako je dušnost a únava, diastolická dysfunkce levé komory. Termín diastolická dysfunkce označuje abnormalitu diastolické roztažitelnosti (distanzibility), plnění nebo relaxace levé komory bez ohledu na to, zda je ejekční frakce normální či abnormální nebo zda je nemocný symptomatický či asymptomatický (6).

Podle studijní skupiny pro diastolické srdeční selhání Evropské kardiologické společnosti musí nemocný pro diagnózu primárního diastolického srdečního selhání splňovat následující tři kritéria:

1. Musí mít odpovídající příznaky (dušnost, únava) a/nebo fyzikální známky (venostatické chrůpky na plicích, tachykardii, slyšitelnou třetí srdeční ozvu, srdeční cval, event. periferní otoky) srdečního selhání.
2. Musí mít zachovanou systolickou funkci levé komory ($EF \geq 0,45$), což se v klinické praxi obvykle prokáže echokardiograficky.
3. Musí mít objektivně prokázanou diastolickou dysfunkci levé komory, ať již abnormální relaxací, distenzibilitu a/nebo plnění levé komory.

V praxi se takový průkaz získává nejsnáze a nejčastěji opět echokardiografií kombinovanou s dopplerovským vyšetřením (10).

Ve srovnání se systolickým srdečním selháním jsou nemocní s diastolickým srdečním selháním starší a je mezi nimi daleko větší podíl žen – asi 60 % proti 30 % u systolického selhání. Mezi nemocnými s diastolickým srdečním selháním je více hypertoniků (70–80 %) než mezi nemocnými se systolickým srdečním selháním (60 %), méně nemocných s ischemickou chorobou srdeční – nemocných po prodělaném infarktu myokardu je kolem 20 % proti 40–70 % mezi nemocnými se systolickým srdečním selháním (7).

O léčbě systolického srdečního selhání existuje velké množství článků, kapitol v knihách i učebnic. Rovněž množství klinických studií je ve srovnání s diastolickým srdečním selháním nepřehledné (např. CONSENSUS I, II, SOLVD, SAVE, AIRE, TRACE, ATLAS a mnoho dalších). Existují americká, evropská i česká doporučení pro léčbu systolického srdečního selhání a všechna se shodují, že základem léčby je kombinace inhibitoru ACE a betablokátoru, v případě intolerance ACE-I podáváme kombinaci antagonisty AII a betablokátor. Diuretika indikujeme podle obtíží nemocného, při fibrilaci síní podáváme digoxin. Pacienti ve třídě NYHA III a IV nebo po infarktu myokardu, kteří měli symptomatologii srdeční slabosti, by měli dostávat antagonisty aldosteronu. Pacienti s ischemickou etiologií by měli užívat kyselinu acetylsalicylovou a statiny, přesné indikace má antikoagulační léčba.

O léčbě diastolického srdečního selhání bylo až do konce 20. století napsáno jen minimum článků a léčba byla pouze empirická. V prvních letech 21. století začaly probíhat větší – mortalitní studie.

Výsledky prvních tří jsou již známy a další budou ukončeny v nejbližších 2–3 letech.

Naše národní doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání byla publikována v roce 2001 (11). V roce 2006 byla napsána inovovaná guidelines, která budou publikována letos. O léčbě diastolického srdečního selhání říkají následující (12):

1. Důsledně kontrolovat hypertenzi – všechna antihypertenziva, zejména pak inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II (AII), která mohou zlepšit relaxaci a navodit regresi hypertrofie a fibrózy myokardu.
2. Předcházet a léčit ischemii myokardu – co nejúplnější revaskularizace, z antiischemických léků jsou nejvhodnější betablokátory, které zlepšují diastolickou funkci také svým bradykardizujícím účinkem s prodloužením diastoly.
3. Obnovit a udržet sinusový rytmus, resp. koordinovanou kontrakci síní a komor – antiarytmika, elektrická kardioverze, dvoudutinová kardiostimulace.
4. Zabránit tachykardii a navodit bradykardii – betablokátory, bradykardizující blokátory kalciových kanálů (verapamil, diltiazem), event. jejich opatrné kombinace s digoxinem.
5. Diuretika mohou být nezbytná při retenci tekutin. Je nutné je opatrně dávkovat, aby nevznikla hypovolémie, která by zhoršila plnění levé komory, a tím i diastolickou dysfunkci.
6. Antiagregace a hypolipidemika při ischemické etiologii dle zásad pro sekundární prevenci ICHS.

Tato doporučení jsou plně v souladu s evropskými, kdy za základ léčby je považována dobrá kontrola krevního tlaku a srdeční frekvence (10).

Dosud ukončené klinické studie sledující léčbu diastolického srdečního selhání můžeme rozdělit na:

- studie sledující kvalitu života a symptomy (např. délku ergometrie, nebo počet hospitalizací)
- studie, které mohly mít nemocné s diastolickým srdečním selháním, ale neměly toto v primárním protokolu studie
- mortalitní studie u diastolického srdečního selhání.

Studie sledující kvalitu života a symptomy u diastolického srdečního selhání

Tyto studie byly provedeny s bradykardizujícími kalciovými blokátory, betablokátory, inhibitory ACE a antagonisty AII.

Studie s bradykardizujícími blokátory vápníkových kanálů vycházely z předpokladu, že zpomalení srdeční frekvence zlepší plnění v diastole. Byly provedeny minimálně dvě malé klinické studie, obě dvojité zaslepené a „cross over“ (8) a obě prokázaly zlepšení tolerance zátěže pomocí bicyklové ergome-

trie u nemocných s diastolickým srdečním selháním při podávání verapamilu. Verapamil je dnes doporučován nemocným s diastolickou dysfunkcí při hypertrofické kardiomyopatii.

Studie s betablokátory vycházely ze základní myšlenky léčby srdečního selhání, tedy z předpokladu, že tato léčba povede ke kontrole jak krevního tlaku, tak srdeční frekvence. V jedné z prvních prací u 158 nemocných se srdečním selháním po infarktu myokardu a ejekční frakcí > 40 % propranolol zlepšil ejekční frakci, snížil hypertrofii levé komory, a dokonce snížil mortalitu a reinfarkty (1). Prokázaným diastolickým srdečním selháním se pak zabývala studie SWEDIC (Swedish evaluation of diastolic dysfunction in chronic heart failure), která prokázala u 97 nemocných po šestiměsíční léčbě carvedilolem zlepšení echokardiografických parametrů. Několik dalších menších studií s betablokátory pak prokázalo zlepšení tolerance zátěže u nemocných s projevy srdečního selhání a ejekční frakcí > 40 %.

Studie s inhibitory ACE sledovaly jednak funkční kapacitu, jednak hypertrofii levé komory. Ze studií u hypertenze je známo, že ACE-I mají z antihypertenziv největší schopnost ovlivňovat masu levé komory, z poinfarktových studií je znám příznivý efekt ACE-I na remodelaci levé komory. Aronow popsal

u 21 nemocných po infarktu myokardu zlepšení tolerance zátěže, NYHA klasifikace, ejekční frakce a snížení masy levé komory po enalaprilu (2).

Studie, které mohly mít nemocné s diastolickým srdečním selháním, ale neměly toto v primárním protokolu

Podobných studií je pravděpodobně velké množství. Lze předpokládat, že většina klinických studií u hypertenze, zvláště starších nemocných, zahrnuje velké počty pacientů s diastolickým srdečním selháním nebo s asymptomatickou diastolickou dysfunkcí. Z většiny těchto studií je nový výskyt srdečního selhání nejmenší po diureticích, což je pravděpodobně způsobeno tím, že se symptomy (dušnost či otoky) manifestují později než u nemocných, kteří diuretikum neužívají. Cíleně po srdečním selhání se změněním systolické a diastolické funkce levé komory však žádná velká studie nepátrala.

Studie LIFE nebyla zaměřena na srdeční selhání, naopak pacienti se srdečním selháním a systolickou dysfunkcí levé komory byli ze studie vyloučeni. Přesto je pravděpodobné, že při hypertrofii levé komory měla velká část nemocných diastolickou dysfunkci a manifestace projevů srdečního selhání byla oddálena tím, že 89 % nemocných užívalo ke studijní medikaci hydrochlorothiazid (4).

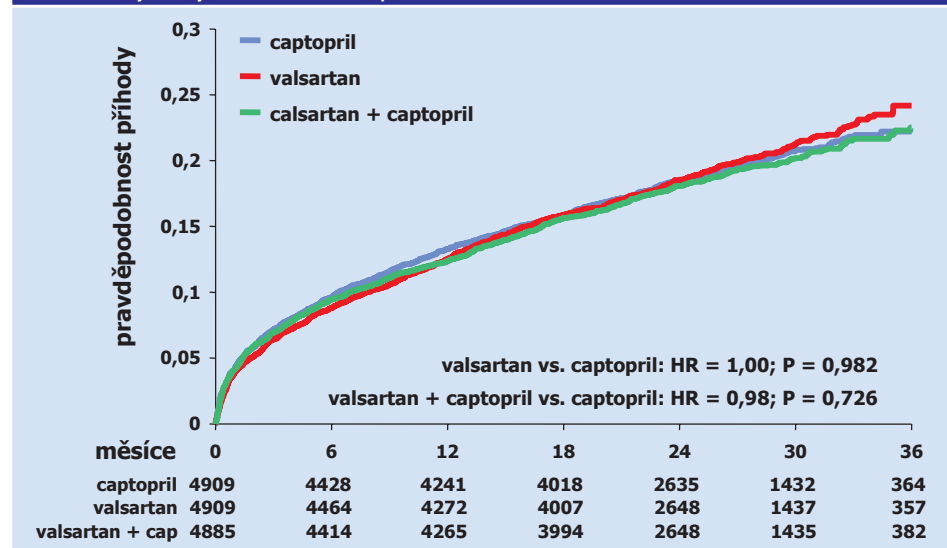
Obdobně můžeme předpokládat, že v klinických studiích s inhibitory ACE po infarktu myokardu, jako je HOPE či EUROPA, mohli být pacienti s diastolickou dysfunkcí. Tyto studie prokázaly, že přidání ACE-I k jině povolené léčbě (betablokátory, ASA, statiny) vede ke snížení kardiovaskulárních příhod (14, 15).

Srovnání ACE-I a AIIa provedla studie VALIANT, která randomizovala nemocné časně po infarktu myokardu, pokud měli klinicky srdeční selhání nebo prokázanou dysfunkci levé komory (9). Nemocní zařazení podle klinických známek tedy mohli mít diastolické srdeční selhání. Srovnáván byl účinek valsartanu nebo captoprilu, eventuálně jejich kombinace. Do studie bylo zařazeno 14 703 nemocných, kteří byli randomizováni do tří skupin: valsartan (n = 4 909) v cílové dávce 2x160 mg, captopril (n = 4 909) v cílových dávkách: valsartan 2x80 mg + captopril 3x50 mg. Jako primární cíl byla určena celková úmrtnost (obrázek 1). Studie trvala průměrně 24,7 měsíců. Výsledkem bylo 979 úmrtí ve valsartanové větvi, 958 v captoprilové větvi a 941 v kombinační skupině, což znamená statisticky shodné výsledky (9) (tabulka 1).

Mortalitní studie u diastolického srdečního selhání

Studie CHARM-Preserved je první ukončenou mortalitní studií u nemocných se srdečním selháním

Obrázek 1. Výsledky studie VALIANT – primární cíl: celková mortalita



Tabulka 1. Kardiovaskulární mortalita a morbidita ve studii VALIANT

	valsartan n=4909 n (%)	kaptopril n=4909 n (%)	kombinace n= 4858 n (%)	p val vs cap	p val + cap vs cap
kardiovaskulární úmrtnost	827 (16,8)	830 (16,9)	827 (19,9)	0,62	0,95
kardiovaskulární úmrtnost nebo IM	1 102 (22,4)	1 132 (23,1)	1 096 (22,4)	0,25	0,40
kardiovaskulární úmrtnost nebo srdeční selhání	1 326 (27,0)	1 335 (27,2)	1 331 (27,2)	0,51	0,94
kardiovaskulární úmrtnost, IM nebo srdeční selhání	1 529 (31,1)	1 567 (31,9)	1 518 (31,1)	0,20	0,37
kardiovaskulární úmrtnost, IM, SS, KPR nebo CMP	1 612 (32,8)	1 641 (33,4)	1 580 (32,3)	0,25	0,26

IM – infarkt myokardu, SS – srdeční selhání, KPR – kardiopulmonální resuscitace, CMP – cévní mozková příhoda

a zachovanou systolickou funkcí – ejekční frakci > 40 % (16). Do studie bylo zařazeno celkem 3023 nemocných, průměrný věk 67 let, průměrná ejekční frakce byla 54 %, 61 % nemocných bylo NYHA II a 39 % NYHA III–IV. Sledován byl efekt candesartanu proti placebo. Průměrná doba sledování byla 36,6 měsíců a předdefinovaný primární cíl kardiovaskulární úmrtí a/nebo hospitalizace dosáhl pouze hraniční statistické významnosti (16) (obrázek 2). Významně byly sníženy hospitalizace pro srdeční selhání (snížení o 15 %, $p = 0,017$) a celkové hospitalizace (snížení o 29 %, $p = 0,014$). Závěr ze studie CHARM-Preserved je, že nebyl prokázán příznivý vliv candesartanu na mortalitu nemocných se srdečním selháním a zachovanou ejekční frakcí, byl však prokázán vliv na snížení hospitalizací. Candesartan a jiné sartany tedy v současné době jsou k léčbě diastolického srdečního selhání indikovány, vliv na mortalitu však není prokázán!

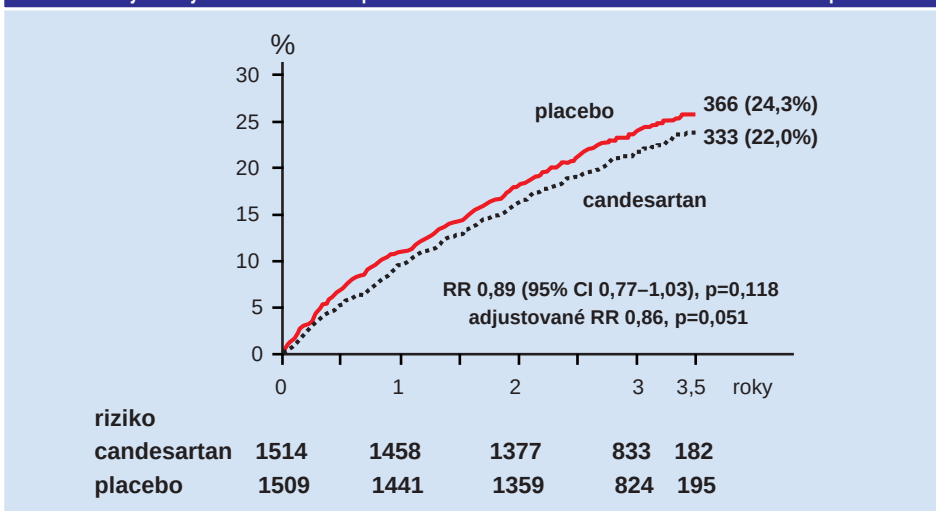
Druhou ukončenou studií je SENIORS (Study of effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with heart failure), která sledovala vliv nebivololu (selektivní betablokátor s vazodilatačním účinkem) proti placebo (5). Základním vstupním kritériem bylo manifestní srdeční selhání, věk > 70 let, EF < 35 % nebo hospitalizace pro srdeční selhání v posledních 6 měsících. Celkem bylo zařazeno 2 128 nemocných a průměrná doba sledování byla 20 měsíců. Průměrná ejekční frakce byla 36 %, 60 % nemocných bylo ve funkční třídě NYHA I či II a 83 % bylo léčeno ACE-I. Hlavní výsledky ukazuje tabulka 2 a obrázek 3.

Podstatné je, že efekt nebivololu byl stejný u nemocných s ejekční frakcí větší i menší než 35 %. Průměrná ejekční frakce nemocných s EF > 35 % byla 46 %, jednalo se tedy nejen o nemocné s diastolickou dysfunkcí, ale i s mírnou systolickou dysfunkcí. Statistické významnosti dosáhl kombinovaný cíl, vlastní mortalita vykazovala jen trend.

S inhibitorem ACE perindopilem byla ukončena studie PEP CHF (The perindopril for elderly people with chronic heart failure), která sledovala nemocné s diastolickým srdečním selháním starší 70 let (3).

Studie hodnotila význam podávání inhibitoru ACE perindoprilu v dávce 4 mg u nemocných s diastolickým srdečním selháním. Jednalo se o dvojité zaslepenou, randomizovanou, placebem kontrolovanou studii. Původně byla plánovaná jen pro Velkou Británii a Polsko, vzhledem k pomalému náboru nemocných však byly přizvány i další země, včetně České republiky. Studie měla poměrně přísná vstupní kritéria pro diagnózu diastolického srdečního selhání, kdy videokazety byly zasílány do centrální laboratoře, která musela potvrdit, že se skutečně jedná o diastolické srdeční selhání.

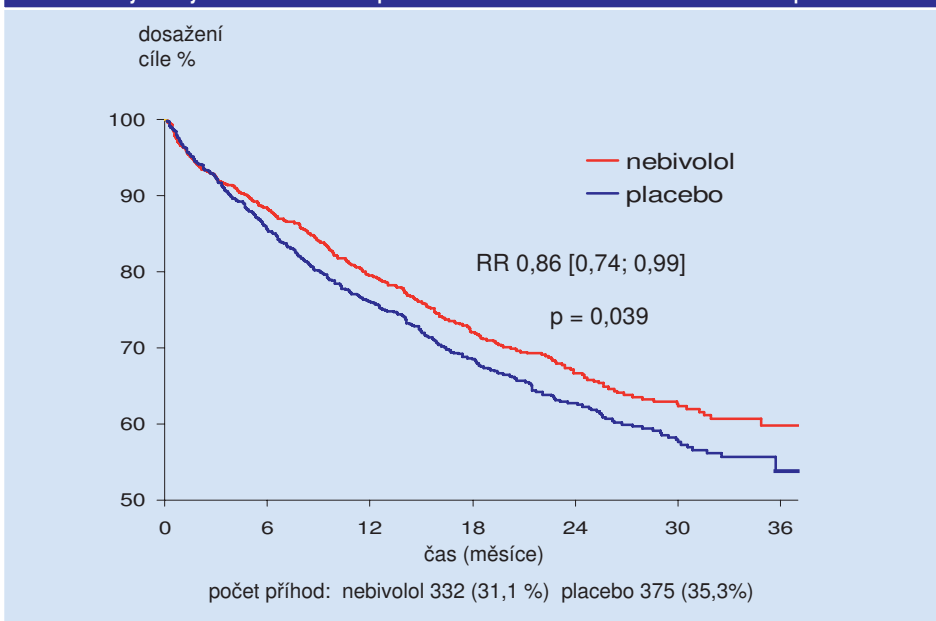
Obrázek 2. Výsledky studie CHARM – primární cíl: kardiovaskulární mortalita a/nebo hospitalizace



Tabulka 2. Kardiovaskulární mortalita a morbidita ve studii SENIORS

	placebo n = 1061	nebivolol n = 1067	relativní riziko	P
úmrtí nebo kardiovaskulární hospitalizace	375 (35,3 %)	332 (31,1 %)	0,86	0,039
úmrtí	192 (18,1 %)	169 (15,8 %)	0,88	0,214

Obrázek 3. Výsledky studie SENIORS – primární cíl: úmrtí nebo kardiovaskulární hospitalizace



Studie zařadila 850 nemocných (424 na léčbu perindopilem a 426 na léčbu placebem) s průměrným věkem 75,9 let a průměrným krevním tlakem 140/80 mmHg. Ve studii bylo 67 % nemocných léčeno antiagregancii a 55 % betablokátry. Na začátku studie nemocní nesměli mít blokátory renin angiotenzinového systému, na konci studie však ve větvi perindoprilu užívalo otevřeně inhibitor ACE 35 % a v placebové větvi dokonce 37 % nemocných, což výrazně ovlivnilo celkový výsledek. Toto porušení protokolu ale není chybou, je pouze ukázkou, jak rychle do klinické praxe pronikala informace, že nemocní se srdečním selháním a/nebo ischemickou chorobou srdeční mají být léčeni ACE-I a/nebo AIIA.

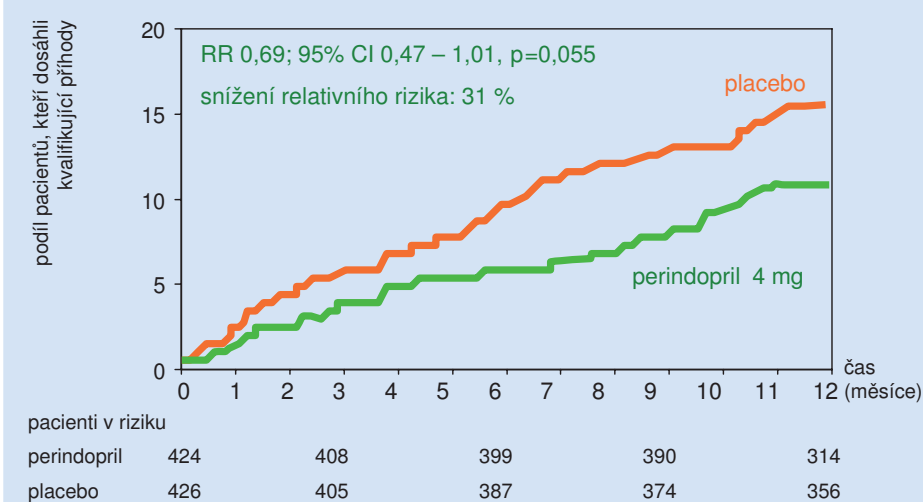
Po 12 měsících byla léčbou perindopilem statisticky nevýznamně ovlivněna mortalita, statisticky hraničně ($p = 0,055$) snížen primární cíl – mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání a statisticky významně sníženy neplánované hospitalizace pro srdeční selhání (3) (obrázky 4, 5).

Ve studii DIG (srdeční selhání se sinusovým rytmem) s digoxinem bylo zařazeno 988 nemocných s ejekční frakcí > 45 %. Byl nalezen pouze trend ke snížení morbidity a mortality (13).

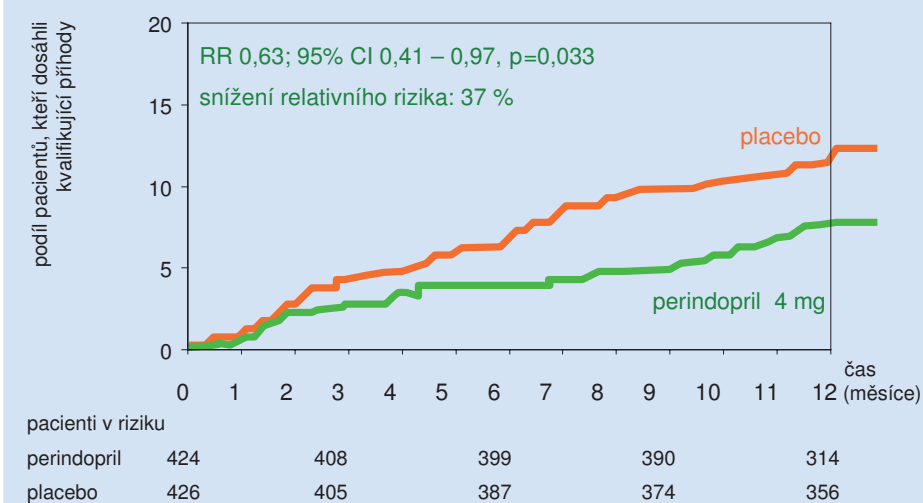
Závěr

V současné době stále chybí větší klinická studie, která by prokázala snížení úmrtnosti některou

Obrázek 4. Výsledky studie PEP-CHF – primární cíl: mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání



Obrázek 5. Výsledky studie PEP-CHF- sekundární cíl: neplánované hospitalizace pro srdeční selhání



lékovou skupinou u nemocných s diastolickým srdečním selháním. Nejvíce příznivých dat je prozatím pro betablokátory (nebivolol, propranolol), které však byly většinou přidávány do léčby k inhibitorům ACE. Podobně existují přímá i nepřímá data pro inhibitory ACE a antagonisty AII, velmi často jsou však přidávány k betablokátorům.

Základem léčby diastolického srdečního selhání tedy nadále zůstává důsledná kontrola krevního tlaku a srdeční frekvence. Těto kontroly je nejvhodnější dosáhnout kombinací betablokátoru a blokátoru renin angiotenzinového systému (ACE-I nebo AIIa). Není pravděpodobně rozhodující, kterou lékovou skupinou začneme. Diuretika přidáváme při obtížích, digoxin a antikoagulaci při fibrilaci síní. Kyselinu acetylsalicylovou by měli mít všichni nemocní, kde příčinou srdečního selhání je ischemická choroba srdeční. Statiny by měli dostávat všichni nemocní s ischemickou chorobou srdeční, ale pravděpodobně i nemocní, u nichž příčinou srdečního selhání je hypertenze.

prof. MUDr. Lenka Špinarová, Ph.D., FESC
I. interní – kardiologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
e-mail: lenka.spinarova@fnusa.cz

Literatura

1. Aronow WS, Athn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus non fatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or 40% treated with diuretics plus angiotensin converting enzyme. *Am J Cardiol* 1997; 80: 207–209.
2. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricle ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602–604.
3. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338–2345.
4. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE for the LIFE investigators: Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoints reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995–1003.
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borobla J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, Ferrari R, Lechat P, Soler-Soler J, Tavazzi L, Spinarova L, Toman J, Bohm M, Anker S, Thompson SG, Poole-Wilson PA. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SEN-ORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215–225.
6. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Ann Rev Med* 2004; 55: 373–394.
7. Hradec J. Diastolické srdeční selhání. Diagnostika, epidemiologie, prognóza. *Kardiologická revue* 2004; 4: 156–160.
8. Hung MJ, Cheng WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002; 56: 57–62.
9. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ, et al. for VALIANT Investigators: valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893–1906.
10. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
11. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 6 (43): K123–138.
12. Špinar J, Hradec J, Lupínek P, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání-guidelines ČKS 2006. Přijato k publikaci *Cor et Vasa* 2007.
13. The DIG investigators: The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
14. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782–788.
15. Widimský P. Studie EUROPA: Úspěch perindoprilu a české kardiologie. *Cor et Vasa* 2004; 46: 7–8.
16. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–781.