

Vazodilatační léčba akutního srdečního selhání

P. Lokaj, J. Pařenica

Interní kardiologická klinika FN Brno

Přednosta: prof.MUDr. Jindřich Špinar, CSc.



Současná terapie akutní dekompenzace srdečního selhání

HFrEF	HFmrEF	HFpEF
EF LK < 40 %	EF LK 40-49 %	EF LK ≥ 50 %

- * Diuretika
- * Pozitivní inotropika
- * Vazodilatancia

zmírňují
symptomy

- * ACEI
- * β 1 sympatolytika
- * Antagonisté mineralokortikoidních receptorů

zlepšují
prognózu

- * Ivabradin
- * Digoxin

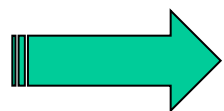
snižují
rehospitalizace

zlepšují
kvalitu života

špatná !

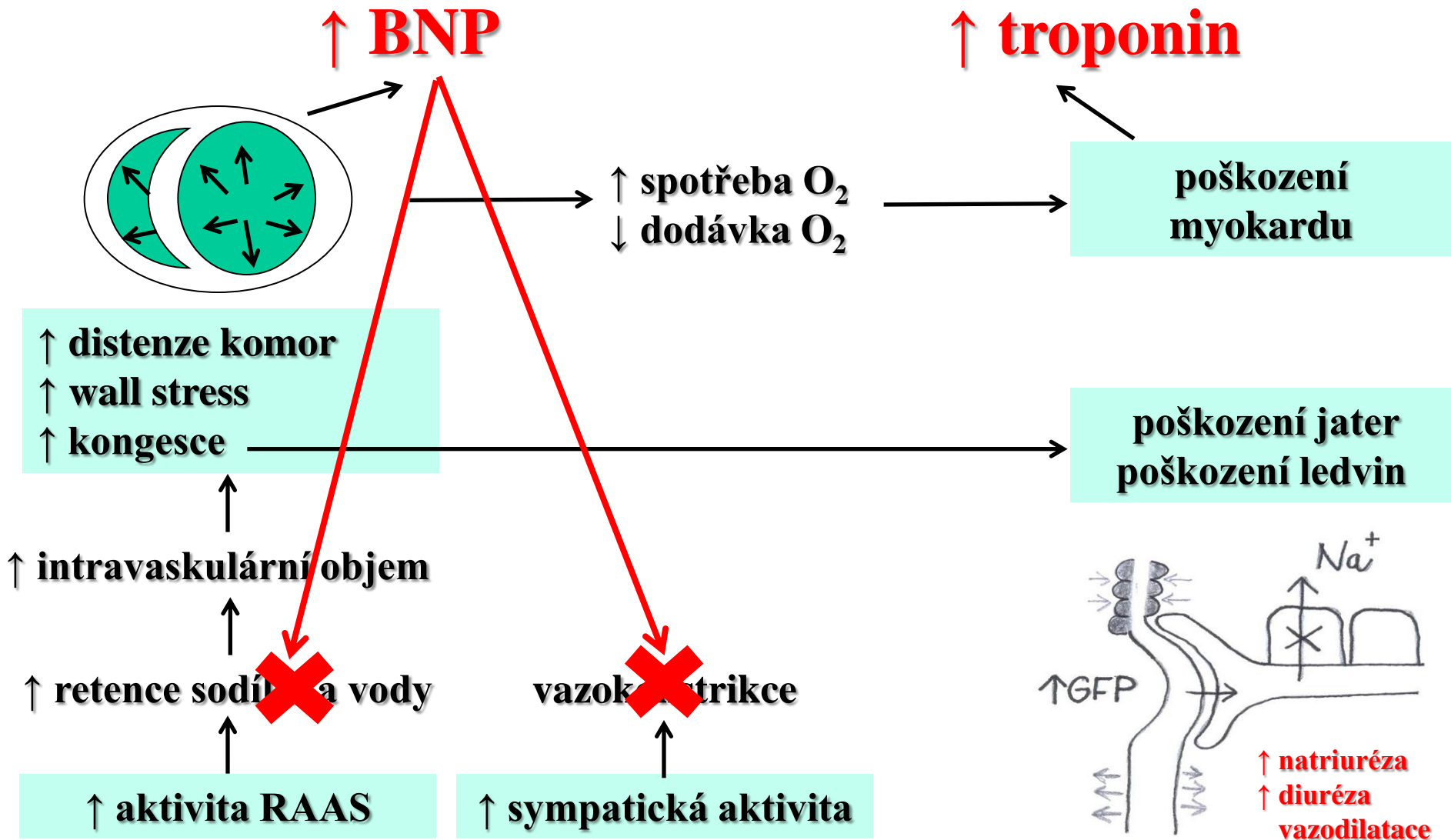
Prognóza ? 25 % rehospitalizováno ve 30 dnech
30 % zemře v 1 roce

Chen J. et al. JAMA 2011



VAZODILATAČNÍ LÉČBA ?

Patofyziologické mechanismy akutní dekompenzace srdečního selhání

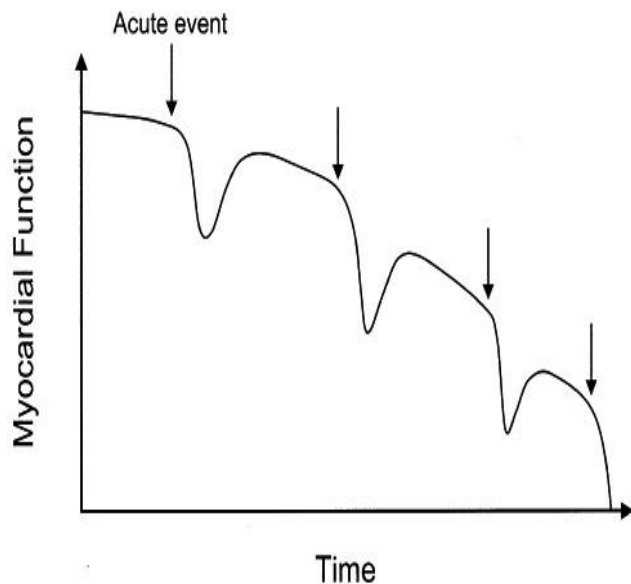


Patofyziologické mechanismy akutní dekompenzace srdečního selhání

poškození myokardu
poškození jater
poškození ledvin

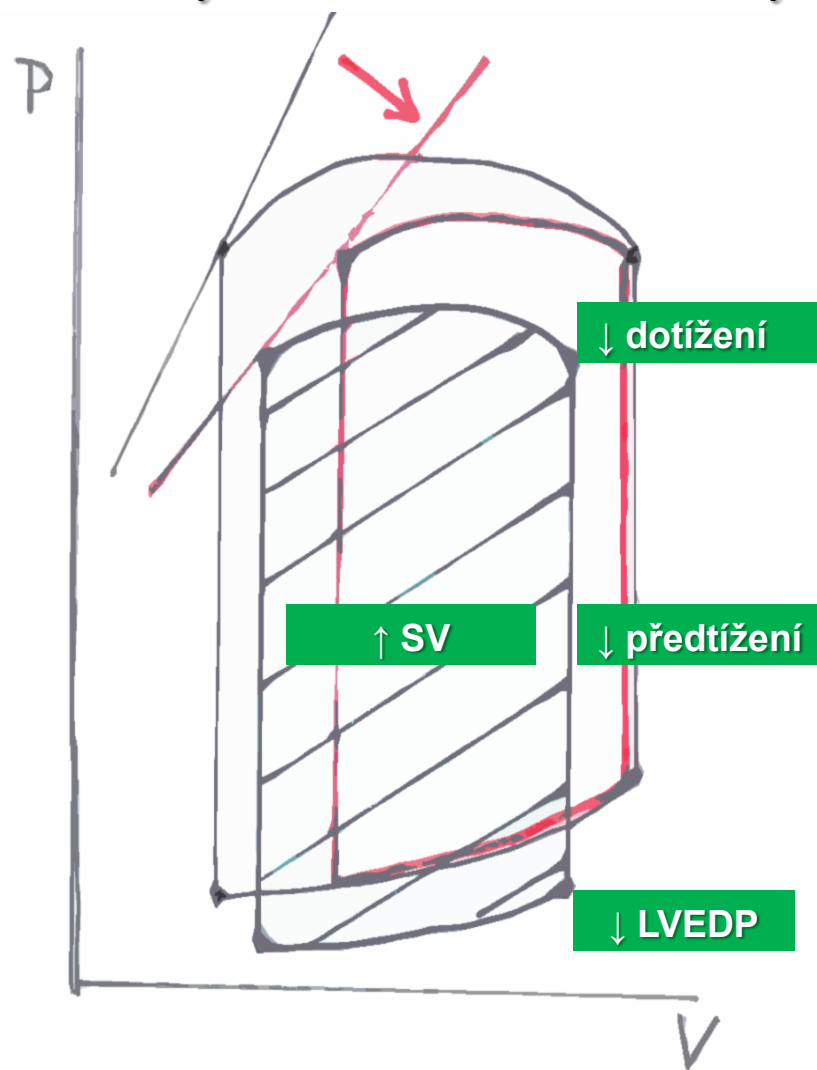


progrese onemocnění



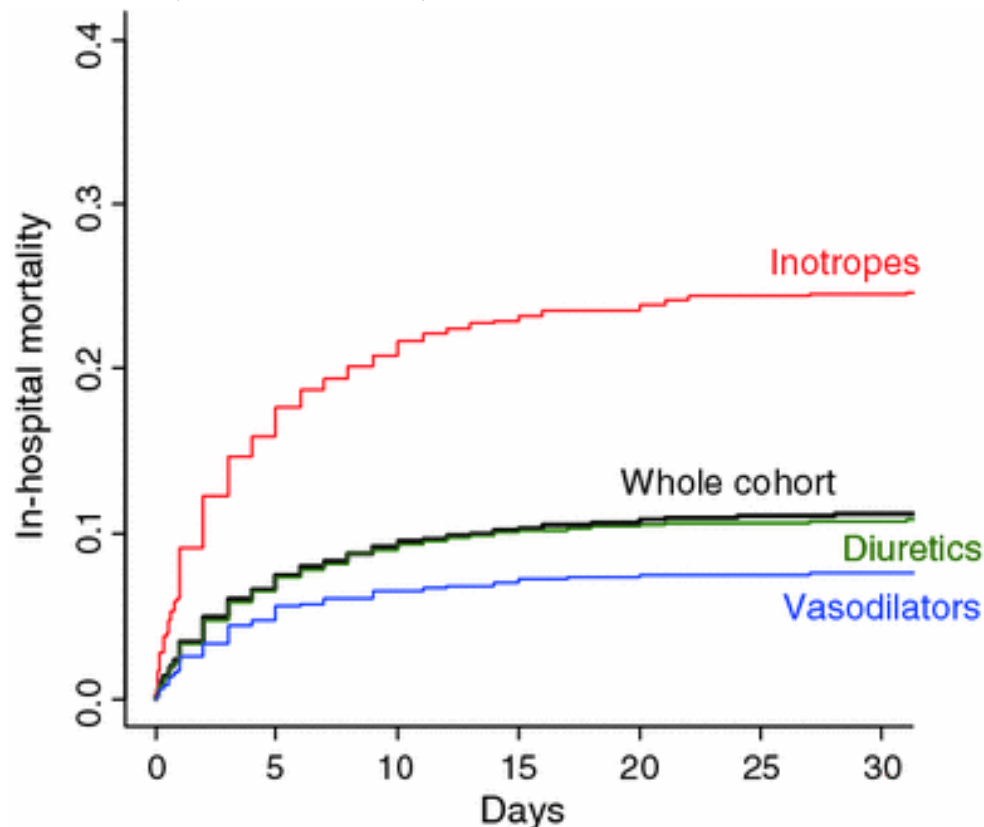
↓ riziko rehospitalizací
↓ dlouhodobé riziko
kardiovaskulárních úmrtí

Časný efekt vazodilatační léčby



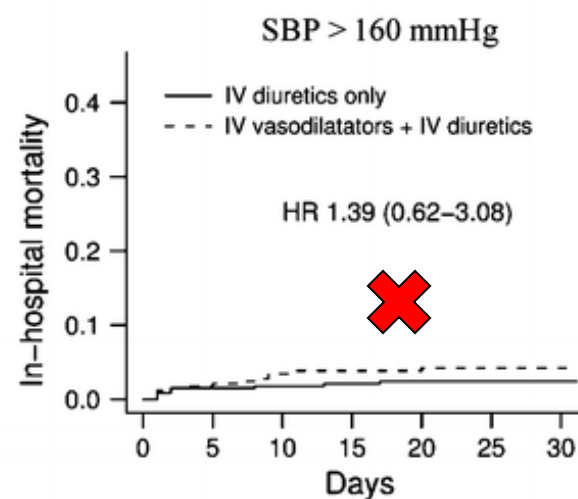
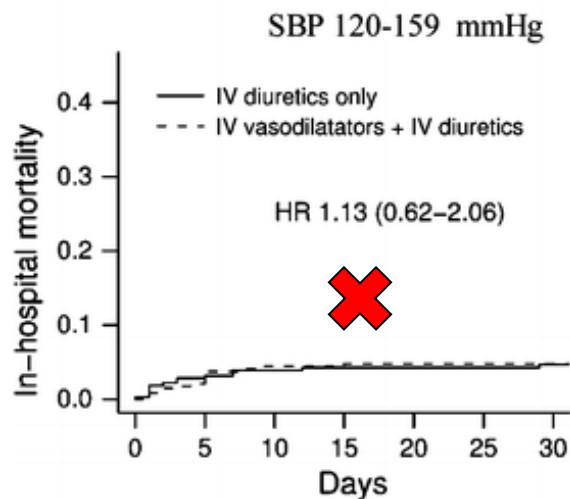
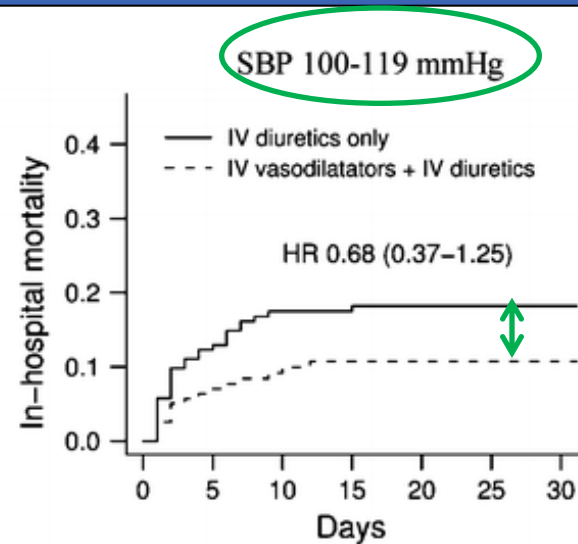
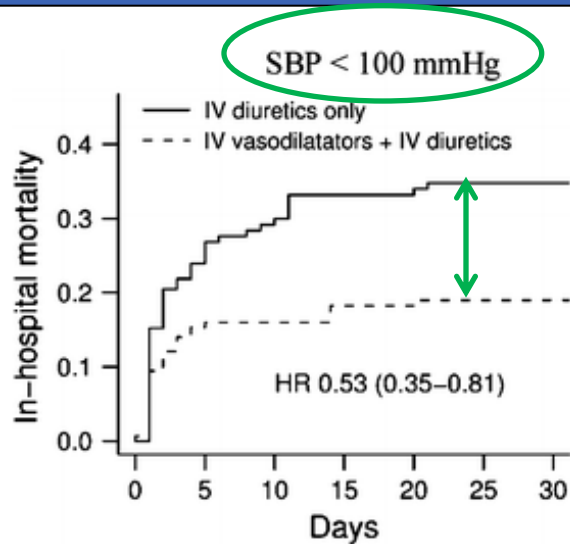
Jak to vše začalo ? ALARM - HF

- restrospektivní multicentrická studie standardní terapie akutního srdečního selhání
- časné podání vazodilatancií (převážně nitrátu) do 48 h
- sledovala hospitalizační (krátkodobou) mortalitu



- ↓ nemocniční mortalita pacientů léčených vazodilatancií + diuretiky než diuretiky samotnými (7,6 vs.14,2 %, $p>0,0001$)
- ↑ nemocniční mortalita pacientů léčených inotropiky/katecholaminy (25,9 vs.5,2 %, $p>0,0001$)

ALARM - HF

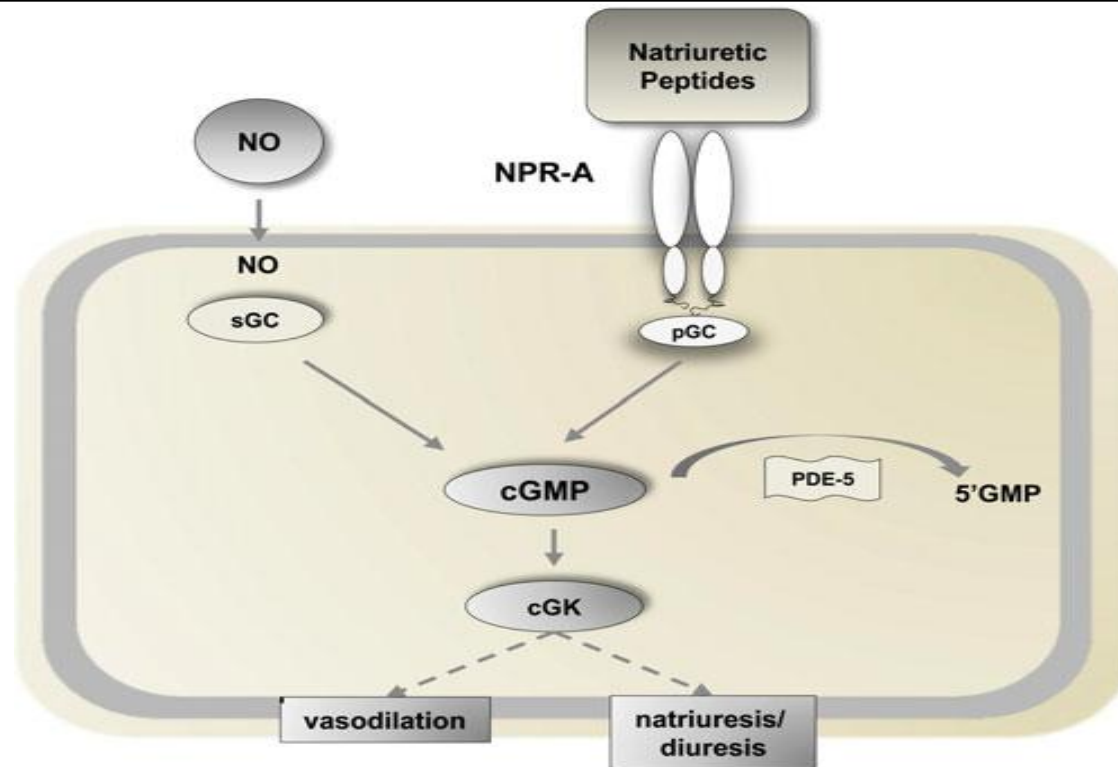


- ↓ nemocniční mortalita pacientů léčených vazodilatancií + diuretiky vs. diuretiky samotnými byla u pacientů s normálním nebo nižším STK (měřen při příjmu)

Doba do zahájení léčby v klinických studiích u ADSS

	Plánovaná doba do zahájení léčby	Skutečná doba do zahájení léčby	Byl efekt studiové léčby
ASCEND (nesiritide)	≤ 24 hod	15,5 hod	Bez efektu
EVEREST (tolvaptan)	≤ 24 hod	---	Přechodný
VERITAS (tezosentan)	≤ 24 hod	11 hod	Bez efektu
PROTECT (rolofyllin)	≤ 24 hod	---	Bez efektu
TRUE-AHF (ularitid)	≤ 12 hod (≤ 6 hod)	---	Bez efektu
RELAX-HF (serelaxin)	≤ 16 hod	7 hod	Ano

Jaké vazodilatační látky máme ?



Nitroglycerin
Isosorbit dinitrát
Nitroprussid

Serelaxin



Nesiritid
Ularitid

Nesiritid : ASCEND - HF

NESIRITID = syntetický analog brain natriuretic peptide (BNP)

2007
-
2010

ASCEND-HF :

- nemění krátkodobou mortalitu a četnost rehospitalizací
- malý efekt na dušnost
- nezhoršuje renální funkce
- vede k významné hypotenzi

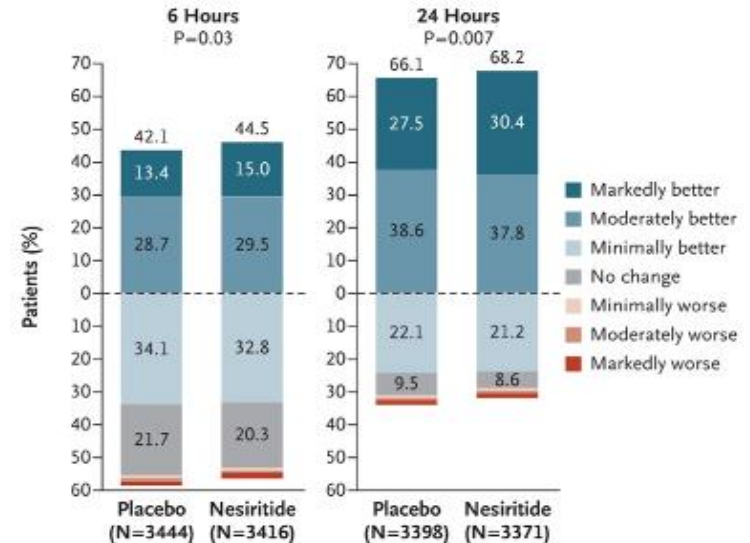
nedoporučen pro terapii akutního srdečního selhání

V meta-analýze malých randomizovaných studií prokázána renální toxicita a zhoršení krátkodobé mortality

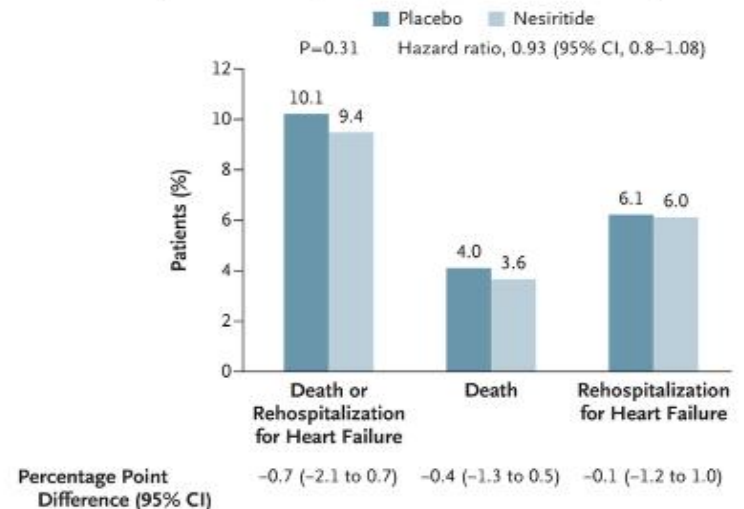
2001

Nesiritid používán u akutního srdečního selhání pro
↓ **PCWP** a ↓ **dušnosti**

A Self-Assessed Change in Dyspnea at 6 and 24 Hours

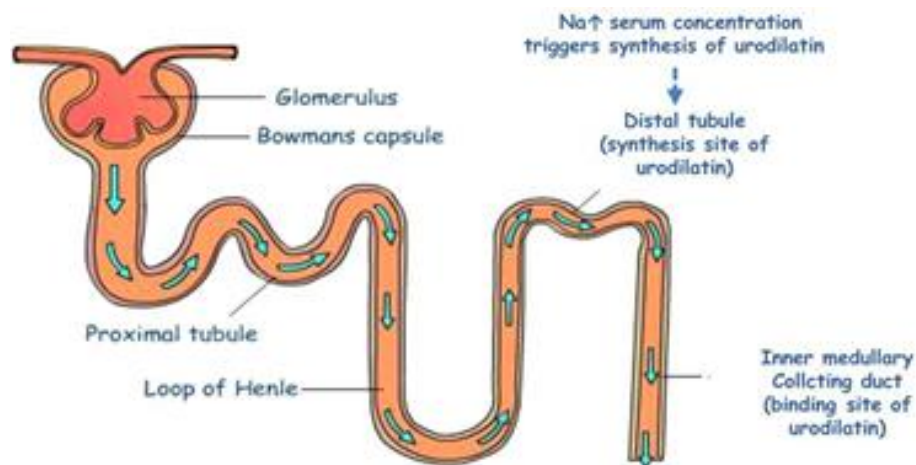


B Death from Any Cause or Rehospitalization for Heart Failure at 30 Days



Ularitid

ULARITID = syntetický analog urodilatinu, patřící do skupiny natriuretických peptidů

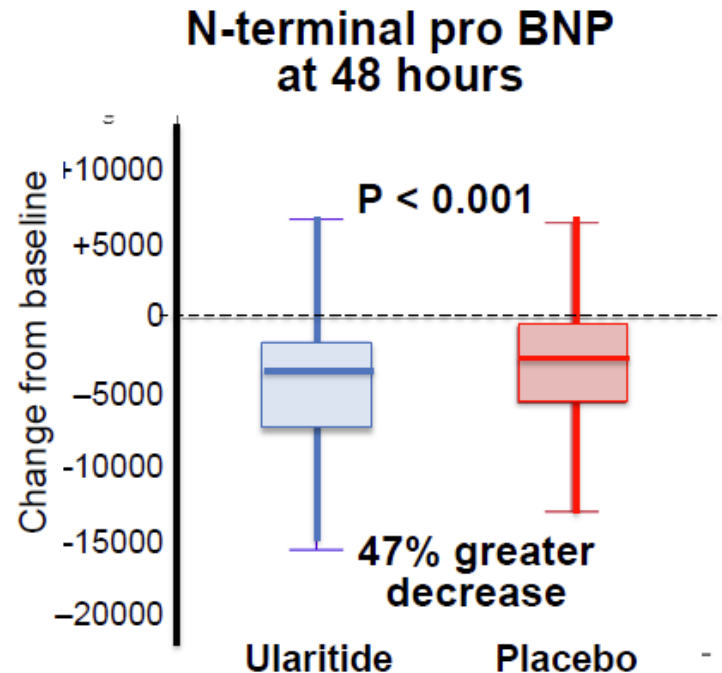
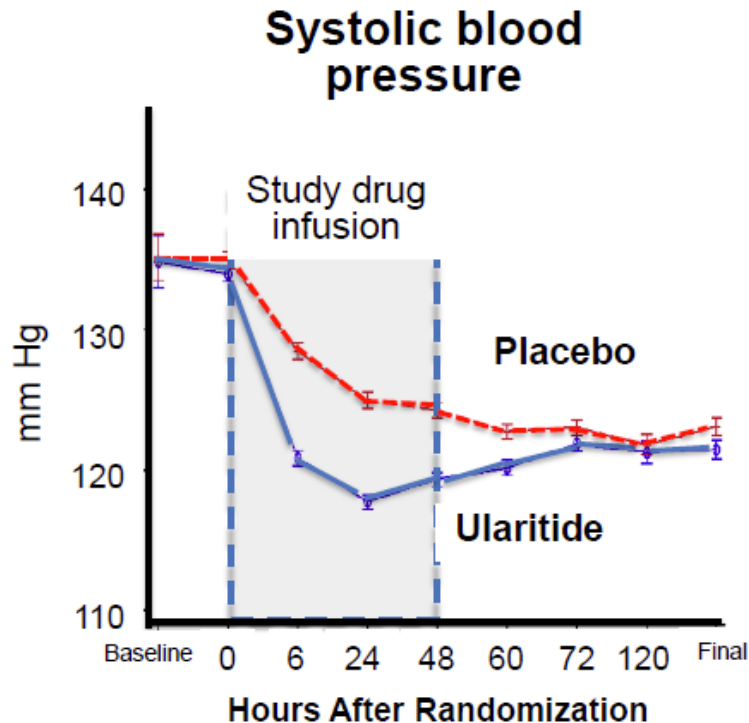


Packer M. et al. Eur Heart J 2016

Klinické studie	Byl efekt studiové léčby ?
SIRIUS I	ANO zlepšení dušnosti u obou dávek 15 ng/kg/min. a 30 ng/kg/min. ve srovnání s placebem, dávka 30 ng/kg/min. vedla častěji k hypotenzi
SIRIUS II	ANO 30-D mortalita byla 13,2 % v placebové skupině a 3,0 % ve skupině léčené ularitidem
TRUE-AHF	ANO/NE

Ularitid : TRUE-AHF

- multicentrická randomizovaná, dvojitě-slepá, placebem-kontrolovaná studie
- 2351 pacientů s akutním srdečním selháním
- 48hodinová infuze ularitidu 15 ng/kg/min. versus placebo do 12 hodin od přijetí

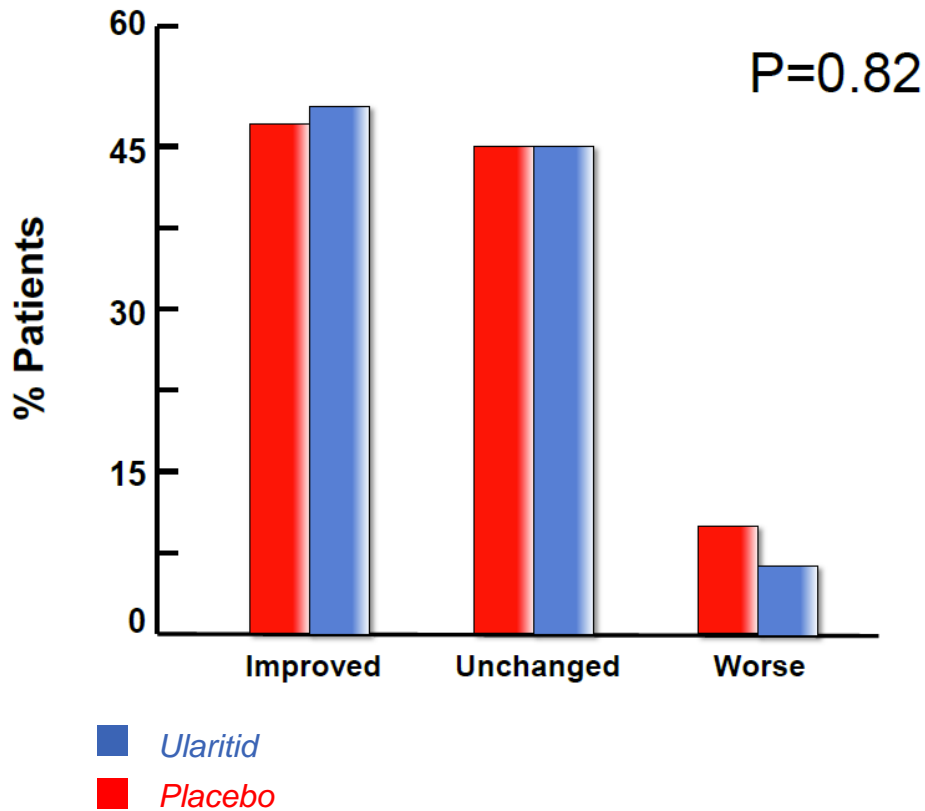


Ve srovnání s placebem, za 48 hod, ularitid vedl k signifikantnímu zvýšení hemoglobinu ($p < 0,001$), snížení sérového kreatininu ($p = 0,005$) a snížení jaterních transamináz ($p < 0,001$), což svědčí o **intravaskulární dekongesci**.

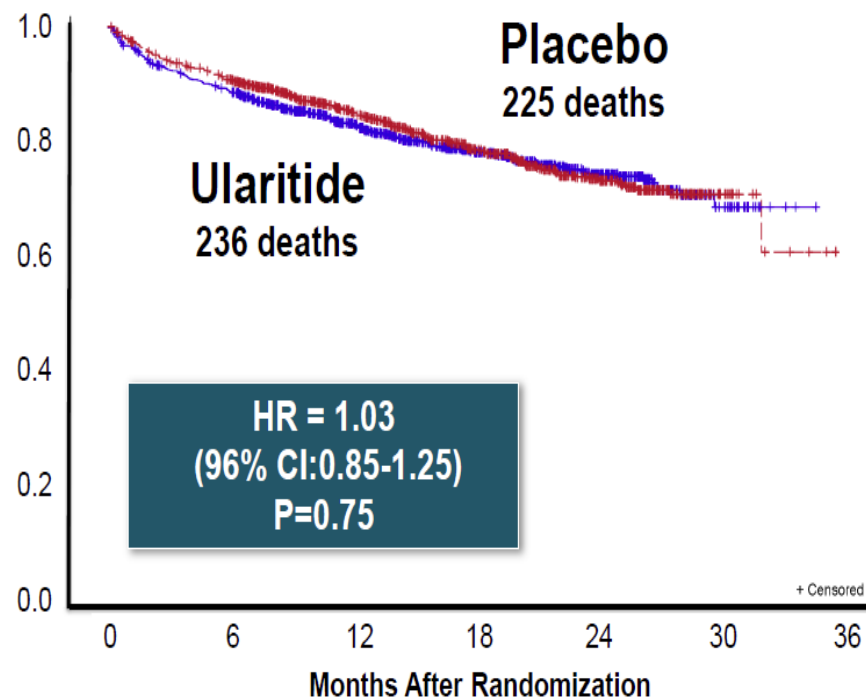
Ularitid : TRUE-AHF

primární end-pointy (krátko- a dlouhodobé)

Klinický složený primární end-point
za 48 hodin po podání



Kardiovaskulární mortalita
v průběhu studie



Number at risk

Ularitid	1088	988	942	789	669	546	456	356	234	106	26	2	0
Placebo	1069	987	934	786	668	547	444	338	219	104	19	5	0

Ularitid : TRUE-AHF

sekundární end-pointy (krátko- a dlouhodobé)

	Placebo	Ularitid	P
Délka hospitalizace (hod) na JIP během prvních 120 hod	69,8 (50,3; 94,3)	68,0 (49,3; 93,6)	0,24
Délka hospitalizace během prvních 30 dní	148 (94; 217)	161 (96; 229)	0,16
Epizody srdečního selhání během prvních 120 hod	126	115	0,63
Podíl pacientů se zhoršením srdečního selhání během prvních 120 hod	94 (8,8%)	90 (8,3%)	0,70
Rehospitalizace pro ASS do 30 dnů od propuštění	74 (7,0%)	75 (7,1%)	1,00
Trvání (hod) i.v. léčby	69 (45; 115)	70 (43; 115)	0,53
Celková mortalita nebo KV hospitalizace za 6 měsíců	398 (37,2%)	443 (40,7%)	0,10

Nesiritid versus Ularitid

dle inclusion kritérií syntetických analog natriuretických peptidů

	ASCEND	TRUE-AHF
Čas podání (hodiny)	15,5	< 12 (ideálně < 6)
Dušnost	↑	↑↑
BNP (pg/ml)	≥ 400	≥ 500
NT-proBNP (pg/ml)	≥ 1000 (4508)	≥ 2000 (7156)
STK (mmHg)	> 100 (124)	> 115 (135)

časnější podání

„nemocnější“ pacienti

bezpečnější profil

Přesto se výsledek nelišil !

Serelaxin

SERELAXIN = rekombinantní forma lidského hormonu relaxinu-2

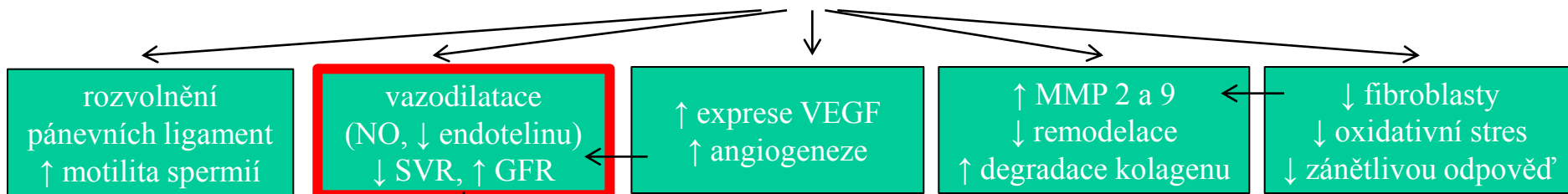


Table 1 Haemodynamic effects* of serelaxin in patients with acute heart failure

Haemodynamic variable	Serelaxin (n=32)	Placebo (n=31)	Treatment difference (95% CI)	p Value
PCWP (mm Hg)	-4.46 (0.59)	-2.04 (0.60)	-2.42 (-4.08 to -0.76)	0.0042
CI (L/min/m ²)	0.08 (0.04)	0.07 (0.04)	0.01 (20.11 to 0.12)	0.92
Mean PAP (mm Hg)	-4.32 (0.72)	-0.45 (0.73)	-3.87 (25.89 to 21.85)	0.0002
RAP (mm Hg)	-1.12 (0.45)	-0.47 (0.45)	-0.65 (-1.89 to 0.59)	0.31
SVR (dynes×s/cm ⁵)	-161.75 (48.44)	-28.02 (48.44)	-133.74 (-269.09 to 1.62)	0.05
PVR (dynes×s/cm ⁵)	-15.48 (10.08)	-5.75 (10.08)	-41.23 (-69.25 to -13.21)	0.0039

*Time-weighted average during 20-h double-blind infusion. Modified from Ponikowski *et al.*¹⁸

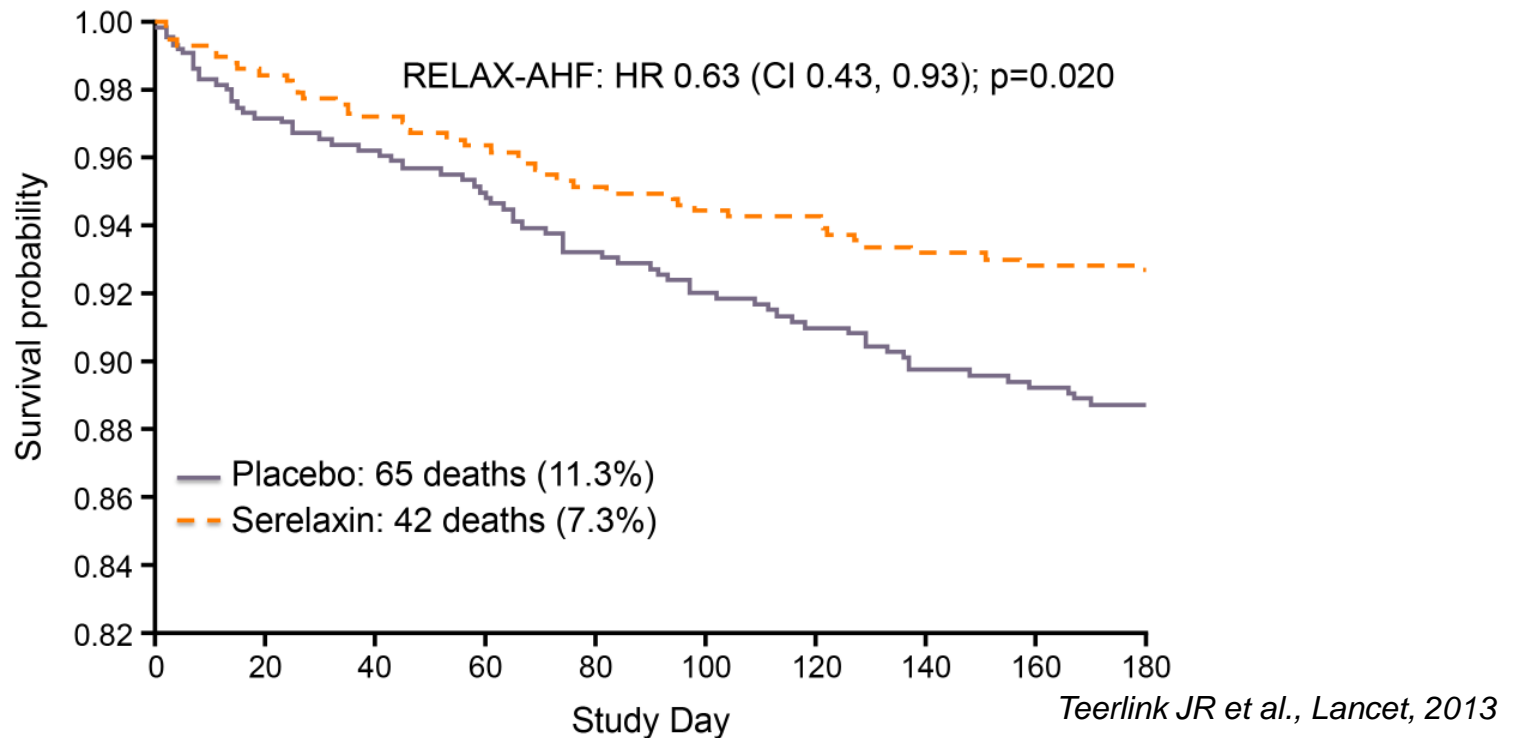
CI, cardiac index; PAP, pulmonary artery pressure; PCWP, pulmonary capillary wedge pressure; PVR, pulmonary vascular resistance; RAP, right atrial pressure; SVR, systemic vascular resistance.

Klinické studie	Byl efekt studiové léčby ?
PRE-RELAX-AHF	ANO (dávka 30 µg/kg/den)
RELAX-AHF	ANO
RELAX-AHF-2	X
RELAX-AHF-ASIA	X
RELAX-REPEAT	X

Ponikowski *et al.*, *Eur Heart J*, 2014

Serelaxin : RELAX - AHF

- multicentrická randomizovaná, dvojitě-slepá, placebem-kontrolovaná studie
- 1161 pacientů s akutním srdečním selháním (HFrEF, HFpEF)
- 48hodinová infuze serelaxinu versus placebo



- signifikantní efekt na zlepšení dušnosti mezi 24h až 5.dnem od podání ($p > 0,0075$)
- efekt u obou skupin HFrEF i HFpEF
- serelaxin redukuje v půlročním sledování celkovou i kardiovaskulární mortalitu o 37 % ve srovnání s placebem ($p > 0,028$)
- bez efektu na rehospitalizaci a snížení mortality v 60. dni (PRE-RELAX-AHF)

Guidelines ESC 2016

Vazodilatácia u akútneho srdečného selhání

Vasodilators

i.v. vasodilators should be considered for symptomatic relief in AHF with SBP >90 mmHg (and without symptomatic hypotension).

Symptoms and blood pressure should be monitored frequently during administration of i.v. vasodilators.

In patients with hypertensive AHF, i.v. vasodilators should be considered as initial therapy to improve symptoms and reduce congestion.

IIa

B

IIa

B

Vasodilator	Dosing	Main side effects	Other
Nitroglycerine	Start with 10–20 µg/min, increase up to 200 µg/min	Hypotension, headache	Tolerance on continuous use
Isosorbide dinitrate	Start with 1 mg/h, increase up to 10 mg/h	Hypotension, headache	Tolerance on continuous use
Nitroprusside	Start with 0.3 µg/kg/min and increase up to 5 µg/kg/min	Hypotension, cyanide toxicity	Light sensitive
Nesiritumab	Bolus 2 µg/kg + infusion 0.01 µg/kg/min	Hypotension	

Závěry

- časná vazodilatační léčba u dekompenzace akutního srdečního selhání snižuje plnicí tlaky komor, snižuje kongesci a zvyšuje srdeční výdej
- časná vazodilatační léčba zmírňuje příznaky dušnosti a zkracuje délku hospitalizace
- časná vazodilatační léčba u pacientů s akutním srdečním selháním prozatím selhala ve snížení rehospitalizací i dlouhodobé mortality = nemění prognózu
- lepší mortalitní výsledek zatím poskytuje pouze serelaxin
- návrat k nitrátům ?