

# Význam maximalizované farmakoterapie srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí

Vilém Danzig

Affidea Praha s.r.o. a II. interní klinika kardiologie a angiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

## SOUHRN

### Klíčová slova:

Maximalizace farmakoterapie  
Metoprolol sukcinát  
zero-order-kinetic  
Srdeční selhání  
Třída NYHA II

Popisován je příběh dnes 77leté nemocné se symptomatickou dysfunkcí levé komory dominantně v.s. ischemické etiologie. Od prodělaného infarktu myokardu s elevacemi úseku ST (STEMI) v roce 2014 kolísá hodnota ejekční frakce kolem 40 % s miminem 35 %. Na základě této hodnoty byl u nemocné nahrazen inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu kombinovaným přípravkem sacubitril/valsartan jako aditivní léčba ke správně zvolenému a v maximální dávce podávanému a nemocnou dobře tolerovanému beta-blokátoru metoprolol-sukcinátu a samozřejmě také spironolactonu, na který se v léčbě často zapomíná. Na maximalizaci léčby není třeba myslet jen po první hospitalizaci (kdy už často bývá relativně pozdě), ale právě u relativně stabilních nemocných ve funkční třídě NYHA II, kteří z ní profitují možná nejvíce.

© 2020, ČKS.

## ABSTRACT

### Keywords:

Heart failure  
Metoprolol succinate  
zero-order-kinetic  
NYHA II class  
Pharmacotherapy maximization

Seventy-seven-year-old female with symptomatic dysfunction of left ventricle – ischemic etiology. The ejection fraction (EF) just after STEMI in 2014 was 40%, later variation of EF with minimum 35%. That's why the ACE inhibitor was replaced by ARNI sacubitril/valsartan as an additive treatment to metoprolol in zero-order-kinetic form (and spironolacton) in dose of 200 mg once per day; this dosage is well tolerated by the patient. It is important to realize the maximization of pharmacotherapy even in relative stable patients in class NYHA II and always make the titration to maximum tolerated doses.

## Úvod

V diagnostice a léčbě srdečního selhání se řídíme doporučeními Evropské kardiologické společnosti (ESC) z roku 2016 a jejich českým souhrnem.<sup>1</sup> V této edici doporučení se poprvé objevila kategorie srdečního selhání s ejekční frakcí ve středním pásmu (HFmrEF) pro nemocné, jejichž výchozí ejekční frakce se pohybuje mezi 40 a 49 % a kteří zahrnují některé charakteristiky jak selhání se zachovanou, tak s významně sníženou systolickou funkcí. Otázka nutnosti vytvoření této skupiny je v posledních pěti letech široce diskutována odbornou veřejností a je otázkou, zdali bude skupina takto definována i v budoucích vydáních. Specifikace skupiny se středně sníženou systolickou funkcí však velmi trefně odráží široké spektrum nemocných tr-

pících jednou nemocí. Pacienti na obou stranách spektra – tedy se zachovanou i s významně sníženou systolickou funkcí – jsou podobně vážně nemocní a mají podobně nepříznivou prognózu.<sup>2,3</sup>

Zatímco výše zmíněný dokument věnuje léčbě srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí téměř pět stran textu, léčbě selhání se zachovanou systolickou funkcí je věnováno jen několik odstavců. Reflektuje to skutečnost, že léčba srdečního selhání se sníženou systolickou funkcí je podstatně lépe probádána, podložena studiemi z oblasti medicíny založené na důkazech (EBM). Náš případ však ukazuje, že i u nemocné s ejekční frakcí na hranici významně a středně snížené lze s úspěchem využít výhod plynoucích z nových možností kombinované farmakoterapie.

Adresa pro korespondenci: Doc. MUDr. Vilém Danzig, CSc., Affidea Praha s.r.o., Kardiologie, Šustova 1930/2, 149 00 Praha 4, e-mail: danzigenator@gmail.com

## Popis případu

Popisován je příběh nyní 77leté vysokoškolsky vzdělané důchodkyně, celoživotní nekuřačky, bez abúzu alkoholu a dalších škodlivých návykových látek.

Matka nemocné zemřela v 80 letech, měla nádorovou duplicitu (lymfom, karcinom prsu), otec v 60 letech na chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN). Naše nemocná má dvě zdravé již dospělé děti; další rodinná anamnéza je bez pozoruhodností.

I naše nemocná má anamnézu hematoonkologického onemocnění, v roce 1998 jí byla diagnostikována akutní myeloidní leukemie, po transplantační léčbě je nemocná od roku 1999 v kompletní remisi.

V roce 2009 byl pacientce diagnostikován hyperfunkční adenom štítné žlázy, nemocná byla zaléčena tyrozolem a přechodně beta-blokátorem s normalizací koncentrace hormonů štítné žlázy. Navrhované operační řešení nemocná odmítla (a odmítá nadále – dává přednost dlouhodobému užívání tyrozolu a kontrolám koncentrací periferních hormonů štítné žlázy v rámci běžných odběrů a sonografickým kontrolám). Dlouhodobě je prakticky od roku 2009 eutyreoidní.

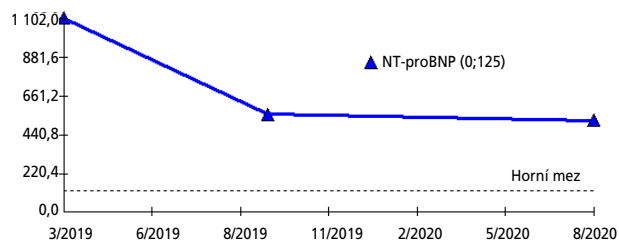
Primomanifestace ischemické choroby srdeční (IČHS) v roce 2014, kdy byla nemocná pro několik hodin trvajících typické obtíže ošetřena dle spádu na Kardiologické klinice 2. LF UK a FN v Motole, kde byl tromboaspirací ošetřen uzávěr ramus marginalis a implantován lékový stent. Nemocná stonala bez komplikací, byla časně propuštěna s diagnózou STEMI, ejekční frakcí kolem 40 % a málo až středně významnou mitrální regurgitací. Při dimisi byla nemocná na duální antiagregační léčbě se zahrnutím ticagreloru, vyšší dávce statinu, zavedené léčbě inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu a standardním BB vzhledem k dysfunkci levé komory.<sup>4</sup>

Při první ambulanci kontrole pět týdnů po propuštění z nemocnice nemocná negovala přítomnost stenokardií či palpitací, dušnost byla klasifikována jako NYHA II (až III). Léčbu nemocná tolerovala dobře, srdeční frekvence se pohybovala kolem 60 až 65/min a krevní tlak byl 130/80 mm Hg.

Při další kontrole byla provedena i echokardiografie, která ukázala zlepšení systolické funkce, které jsme hodnotili jako výraz pozitivní korelace s klinicky příznivým průběhem po prodělaném jistě aspoň středně závažném infarktu s elevací úseku ST.

Následující echokardiografické vyšetření bylo tak provedeno až s delším odstupem a při výpočtu ejekční frakce byl užít model měření ve dvou na sebe kolmých rovinách (bi-plane)<sup>5</sup> a přineslo překvapivý výsledek: EF 35 %. Na základě tohoto nálezu byla postupně léčba rozšířena o spironolacton a následně sacubitril/valsartan, který byl postupně navýšen. V průběhu léčby byla také z důvodu neuspokojivého kolísání tlaku a srdeční frekvence zaměněna forma beta-blokátoru na metoprolol-sukcinát ve formě ZOK (zero-order-kinetics), a to v dobře tolerované dávce 200 mg.

Aktuální kardiovaskulární medikace se skládá z (fremní názvy v abecedním pořadí): Anopyrin 100 mg jednou denně, Betaloc ZOK 200 mg jednou denně, Entresto 49 mg/51 mg 2 tbl. denně, Sorvasta 15 mg jednou denně, Verospiron 25 mg jednou denně. Nízká dávka rosuvasta-



Obr. 1 – Vývoj koncentrací natriuretických peptidů (na ose y hodnoty v ng/l)

tinu je nemocnou dobře tolerována, donedávna platným doporučením pro nemocné po akutním koronárním syndromu (AKS) hodnota LDL-cholesterolu vyhovovala, eskalace léčby ve smyslu českých doporučení z roku 2019<sup>6</sup> bude zvážena při příštích kontrolách. Na této zavedené léčbě je nemocná ve funkční třídě NYHA II, poslední hodnota ejekční frakce činí 43 % a hodnota N-terminálního fragmentu natriuretického propeptidu typu B (NT-proBNP) 522 ng/l. Vývoj koncentrací natriuretických peptidů z posledního období po maximalizaci léčby je patrný na obrázku 1 (<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=131&pid=1380&file=916>).

## Diskuse

Možná „ponaučení pro praxi“ z našeho běžného příběhu s doposud šťastným koncem, či aspoň průběhem se dají shrnout do následujících deseti bodů.

Srdeční selhání (se sníženou systolickou funkcí levé komory) je *per se* onemocněním se závažnou prognózou.<sup>3</sup>

Spektrum nositelů této choroby je však nesmírně široké a pacienti podobní ženě z naší kazuistiky ve funkční třídě NYHA II nejsou výjimkou.

I tito nemocní však profitují z maximalizované farmakoterapie, ba dokonce podle dat ze studie Paradigm-HF<sup>7</sup> mají užitek ze zařazení sacubitril/valsartanu do léčby ještě více než nemocní ve třídě NYHA III (až IV).

Srdeční selhání je chronické progresivní onemocnění, v jehož průběhu je nezdědka nutno k aspoň relativní stabilizaci stavu nemocného hospitalizovat – každá hospitalizace však dále zhoršuje prognózu; proto je dobře, že se v popisovaném případě podařilo maximalizovat léčbu před nutností rozvoje srdečního selhání s nutností hospitalizace a/nebo intravenózní aplikace diuretik.

Jako etiologická příčina se u naší nemocné nabízí ischemická choroba srdeční se stavem po infarktu myokardu, určitě však v daném případě nelze opomenout vliv v minulosti prodělané hematoonkologické léčby – na algoritmu léčby to však nic nemění.

V léčbě je třeba volit správně nejen lékové skupiny, ale i jejich konkrétní zástupce (kromě metoprolol-sukcinátu lze z beta-blokátorů správně použít bisoprolol, carvedilol a zejména u seniorů nebivolol).

Důležitá je i léková forma, použití metoprolol-sukcinátu ve formě ZOK (zero-order-kinetics) nejen zaručuje stabilní koncentraci léku v průběhu 24 hodin, ale i zabraňuje nežádoucím vzestupům plazmatických koncentrací léků v hodinách těsně po jejich podání.<sup>8</sup>

Správná taktika léčby beta-blokátory zahrnuje i postupnou titraci dávek, v případě naší nemocné až do 200 mg metoprololu, který dobře toleruje – obecně u léků na srdeční selhání nesmíme rezignovat na snahu o dosažení maximálních tolerovaných dávek.

Moderní léčba srdečního selhání se dnes neobejde bez sledování koncentrací natriuretických peptidů jako markeru stability srdečního selhání a echokardiografické dispenzarizace.

V této souvislosti je však třeba na pozadí naší kazuistiky zdůraznit nutnost *lege artis* prováděných pečlivých echokardiografických vyšetření.<sup>5</sup>

#### Odkaz na článek online

<http://www.cksonline.cz/coretvasa-case-reports/clanky.php?p=detail&id=131&pid=1380>

#### Literatura

1. J. Špinar, J. Hradec, L. Špinarová, J. Vítovec, Souhrn Doporučených postupů ESC pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání z roku 2016. Připraven Českou kardiologickou společností, *Cor et Vasa* 58 (2016) e530–e568.
2. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC), The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis, *European Heart Journal* 33 (2012) 1750–1757.
3. S. Stewart, K. MacIntyre, D.J. Hole, et al., More ‘malignant’ than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure, *European Journal of Heart Failure* 3 (2001) 315–322.
4. S. Bangalore, H. Makani, M. Radford, et al., Clinical outcomes with  $\beta$ -blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials, *American Journal of Medicine* 127 (2014) 939–953.
5. B.A. Popescu, M.J. Andrade, L.P. Badano, et al., European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography, *European Journal of Echocardiography* 10 (2009) 893–905.
6. P. Ošťádal, M. Táborský, A. Linhart, et al., Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu, *Cor et Vasa* 61 (2019) 471–480.
7. J.J. McMurray, M. Packer, A.S. Desai, et al., Angiotensin neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure, *New England Journal of Medicine* 371 (2014) 993–1004.
8. W.A. Gattis, Metoprolol CR/XL in the Treatment of Chronic Heart Failure, *Pharmacotherapy* 21 (2001) 604–613.



## CURRICULUM VITAE

**Doc. MUDr. Vilém Danzig, CSc.**, absolvoval Fakultu všeobecného lékařství (dnešní 1. LF) UK v Praze v roce 1988 s Cenou rektora, z vnitřního lékařství atestoval v roce 1991 a z kardiologie v roce 1994. V roce 2004 ukončil doktorská studia a byl mu udělen titul Ph.D., v roce 2013 habilitoval na 1. lékařské fakultě. Od roku 1988 pracuje v dnešní Všeobecné fakultní nemocnici a na 1. lékařské fakultě, od roku 2004 na II. interní klinice kardiologie a angiologie, kde byl od roku 2012 do roku 2019 zástupcem přednosty pro výuku. V současné době zde má již jen částečný úvazek a pracuje jako konzultant v kardiologii ve společnosti Affidea Praha. Je členem výboru České asociace ambulantní kardiologie ČKS a zástupcem Česka v Council for Cardiology Practice ESC. Jeho odborným zájmem je kardionefrologie, gerontokardiologie, zátěžové testy a zobrazovací metody v kardiologii.