

Optimalizácia dávky karvedilolu a hemodynamika pri ťažkom srdcovom zlyhávaní

P. Lesný, E. Goncalvesová

Súhrn

Betablokátory sú indikované u všetkých pacientov so srdcovým zlyhávaním (SZ) so systolickou dysfunkciou ľavej komory, pokiaľ nie je prítomná absolútna kontraindikácia. Klinické štúdie ukázali, že betablokátory redukujú mortalitu a morbiditu pre SZ. Hoci sa v posledných rokoch zlepšila preskripcia betablokátorov pacientom so SZ, často sa podávajú v podstatne nižších dávkach, ako sú dávky odporúčané. Najmä u pacientov s pokročilým SZ s ťažkou dysfunkciou ľavej komory prevládajú obavy z hypotenzie, bradykardie alebo zhoršenia SZ. U 16 pacientov s ťažkým SZ vo funkčnej triede NYHA III–IV, ktorí boli kandidátmi na transplantáciu srdca, sme zdvojnásobili dávku karvedilolu, ktorú pacienti užívali pri prijatí do nemocnice. Sledovali sme dynamiku hemodynamických parametrov. Všetci pacienti dobre tolerovali zvýšené dávky karvedilolu. Krvný tlak a srdcová frekvencia sa mierne znížili. Srdcový index a systémová vaskulárna rezistencia sa významne nezmenili. Aj u pacientov s ťažkým SZ je indikovaná optimalizácia dávok betablokátora s cieľom dosiahnuť dávky odporúčané.

Kľúčové slová

srdcové zlyhávanie – betablokátory – karvedilol – hemodynamika

Summary

Carvedilol dose optimization and hemodynamics in severe heart failure. Beta-blockers are indicated in all patients with heart failure (HF) due to left ventricular systolic dysfunction in the absence of absolute contraindications. Clinical trials have shown that beta-blockers reduce mortality and morbidity in HF. Although prescription of beta-blockers to patients with HF has improved in the past few years, they are often administered in doses substantially lower than recommended. Especially in patients with advanced HF and severe left ventricular systolic dysfunction there are concerns regarding hypotension, bradycardia or worsening of HF. We examined 16 patients with severe HF in functional classes NYHA III and IV who were candidates for heart transplant. The dose of carvedilol that the patients used at hospital admission was subsequently doubled. Changes in hemodynamic parameters were followed. The increased doses of carvedilol were well tolerated by all patients. Blood pressure and heart rate mildly decreased. Cardiac index and systemic vascular resistance did not change significantly. Optimization of beta-blocker dosing in order to reach the recommended doses is indicated even in patients with severe heart failure.

Keywords

heart failure – beta-blockers – carvedilol – hemodynamics

Betablokátory majú už vyše polstoročia významné miesto v liečbe mnohých kardiovaskulárnych ochorení: artériovej hypertenzie, ischemickej choroby srdca vrátane akútneho koronárneho syndrómu, tachydysrytmii a srdcového zlyhávania (SZ). Práve v liečbe SZ boli betablokátory dlho považované za kontraindikované s poukazovaním na ich negatívny inotropný účinok. Tento pohľad sa začal meniť pred 40 rokmi, kedy sa ukázalo, že malé dávky betablokátora u pacientov so SZ môžu zlepšiť funkciu ľavej komory a dokonca pozitívne ovplyvniť prognózu pacientov [1].

PATOFYZIOLÓGIA SZ SO ZAMERANÍM NA PRÍNOS LIEČBY BETABLOKÁTORMI

Pri dysfunkcii ľavej komory klesá srdcový minútový objem s následnou hypoperfúziou tkanív a orgánov. Reakciou organizmu je zvýšenie tonusu sympatika. To vedie prostredníctvom betaadrenergnej stimulácie k zvýšeniu kontraktility myokardu a srdcovej frekvencie. Alfaadrenergná stimulácia spôsobuje vazokonstrikciu. Táto kompenzačná reakcia zabezpečí zvýšenie srdcového minútového objemu a krvného tlaku. Pri SZ dochádza okrem aktivácie sympatika aj

k aktivácii systému renín-angiotenzín a zvyšuje sa uvoľňovanie antidiuretického hormónu (vazopresínu). Tieto kompenzačné mechanizmy pri chronickom pôsobení sú kontraproduktívne a môžu zhoršovať srdcové zlyhávanie. Dochádza k zvýšeniu afterloadu (zvýšená systémová vaskulárna rezistencia, ktorá znižuje vývrhový objem) a preloadu, čo vedie k vzniku pľúcnej kongescie a periférnych opuchov. Zvýšený preload a afterload kladú vyššie nároky na zlyhávajúci myokard. Rastie spotreba kyslíka v myokarde aj oxidačný stres. Dochádza k remodelácii myokardu a zhoršeniu kontraktility.

BB zlepšujú perfúziu myokardu, predlžujú diastolu, znižujú srdcovú frekvenciu, znižujú spotrebu kyslíka, majú antiarytmický a antiischemický efekt, môžu zvyšovať počet betareceptorov, chránia myocyty pred toxicitou katecholamínov a potláčajú stimuláciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému.

Mechanizmy účinku betablokátorov pri SZ sú rôznorodé a nie sú pre všetky lieky tejto skupiny rovnaké.

KLINICKÉ DÔKAZY PRÍNOSU BETABLOKÁTOROV PRI SZ

Efekt betablokátorov u pacientov so SZ sa opiera o niekoľko desiatok štúdií, vrátane veľkých randomizovaných klinických štúdií (CIBIS II, MERIT, COPERNICUS, SENIORS, metaanalýzy), ktoré zahrnuli spolu viac ako 10 000 pacientov so SZ [2–5]. U pacientov so SZ bolo vykonaných viac klinických štúdií s betablokátormi ako s ACE inhibítormi. Ukázalo sa, že betablokátory významne znižujú morbiditu a mortalitu pri SZ v neselektovanej populácii o cca 35 %. Tento efekt sa pozoroval u pacientov s ľahkým, stredne ťažkým aj ťažkým SZ, u pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory, ale aj u pacientov so SZ so zachovanou systolickou funkciou ľavej komory (diastolická dysfunkcia). BB redukujú nielen celkovú mortalitu,

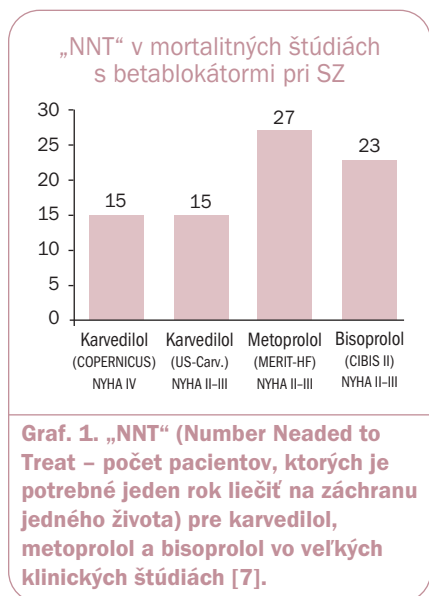
ale aj riziko náhlej srdcovej smrti o 40 – 45 % [2–4]. Pozitívny vplyv betablokátorov na morbiditu a mortalitu pacientov so SZ sa nepovažuje za efekt celej triedy liekov, ale podľa súčasných poznatkov sa pripisuje štyrom z nich: bisoprolol, metoprolol sukcinát, karvedilol a nebivolol. Napríklad bucindolol v štúdiu BEST neovplyvnil mortalitu pacientov so SZ.

Karvedilol patrí medzi tzv. betablokátory tretej generácie. Nie je kardioselektívny, pôsobí vazodilatačne a nemá vnútornú mimitickú aktivitu. Nemá negatívny účinok na inzulínovú rezistenciu, preto je betablokátorm voľby u diabetikov so SZ. Iniciálna dávka, najmä u pacientov s pokročilým SZ, sa odporúča 3,125 mg 2krát denne s postupným zvyšovaním do dávky cieľovej, 2 × 25 mg denne (u mužov nad 90 kg až 50 mg 2krát denne). Karvedilol sa rýchlo vstrebáva a najvyššiu plazmatickú koncentráciu dosahuje o 1 – 2 hodiny. Pri podávaní pri jedle sa vstrebávanie spomaľuje. Plazmatický polčas je 7 – 10 hodín, preto je potrebné liek podávať dvakrát denne. Karvedilol sa metabolizuje najmä v pečeni. Farmakokinetika karvedilolu je zmenená pri ochoreniach pečene, renálna insuficiencia ju neovplyvňuje. Karvedilol má vyvážený hemodynamický účinok, má sklon viac ovplyvňovať periférnu rezistenciu, pričom srdcový minútový objem sa výraznejšie nemení [6].

V štúdiu COPERNICUS boli zaradení najťažšie chorí pacienti so SZ, ktorí dostávali betablokátor (karvedilol). Jednoročná mortalita v placebovej skupine bola 19 %. Pacienti boli vo funkčnej triede NYHA IV, u ktorých sa dovtedy liečba betablokátorm bežne neodporúčala pre obavu zo zhoršenia SZ. Ukázalo sa, že aj v tejto skupine pacientov viedol karvedilol k významnej redukcii mortality o 35 % [4]. V štúdiu COPERNICUS boli randomizovaní aj hospitalizovaní pacienti, ktorí dostávali intravenózne diuretiká alebo štyri dni pred randomizáciou intravenózne vazodilatačnú alebo inotropnú liečbu. Aj v tejto skupine vysokorizikových pacien-

tov (jednoročná mortalita v placebovej skupine bola 29 %) sa dosiahla redukcia celkovej mortality o 39 %.

Snád' názornejšiu predstavu o benefite z podávania BB pacientom so SZ dáva parameter NNT (Number Needed to Treat), teda počet pacientov, ktorých treba jeden rok liečiť, aby sa zachránil jeden život, v porovnaní s placebo. Hodnoty NNT v mortalitných štúdiách s betablokátormi pri SZ sú uvedené v grafe 1 [7]. Toto porovnanie vyznieva najpriaznivejšie pre karvedilol, keď na záchranu jedného života je potrebné liečiť 15 pacientov počas jedného roka. Karvedilol má teda pri v liečbe SZ minimálne taký priaznivý efekt ako ostatné uvedené BB a ako jediný má efekt overený aj u cirkulačne stabilných pacientov so SZ v triede NYHA IV. Podľa aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti sú betablokátory indikované na liečbu všetkých pacientov so SZ s redukovanou ejekčnou frakciou ľavej komory pri štandardnej liečbe (inhibítory ACE, diuretiká) a redukujú morbiditu a mortalitu bez ohľadu na vek, ejekčnú frakciu ľavej komory a funkčnú triedu [8]. V posledných rokoch sa podarilo dosiahnuť frekventnejšie predpisovanie BB pacientom so SZ. Na druhej strane sa podávajú často v dávkach, ktoré sú podstatne nižšie ako dávky cieľové. Cieľové dávky odporúčaných BB v liečbe SZ sú uvedené v tab. 1 [8]. V štúdiu CIBIS II s bisoprololom sa dosiahli cieľové dávky u 43 % pacientov, v štúdiách MERIT-HF s metoprololom a COPERNICUS s karvedilolom u 68 % pacientov a v štúdiu SENIORS s nebivololom u 65 % pacientov. V sledovaniach Euro Heart Failure Survey (EHFS) I a II sa pozornosť sústredila práve na uplatňovanie odporúčaní pre liečbu SZ v bežnej klinickej praxi. Do EHFS I boli zahrnutí pacienti v rokoch 2000 a 2001, do EHFS II v roku 2005. Napriek tomu, že v EHFS II boli zaradení pacienti s ťažšími formami SZ, zvýšila sa preskripcia BB v porovnaní s EHFS I. Pri prijatí do nemocnice užívalo BB 37, resp. 46 % pacientov, pri ukončení hospitalizácie 46, resp. 59 % pacientov. Pri



porovnaní oboch sledovaní sa však nezistil rozdiel v dávkach BB, ktoré sa podávali pacientom. Priemerné dávky BB u pacientov so SZ dosahovali pri metoprolole a bisoprolole 50 % odporúčaných dávok, pri karvedilole iba 25 % z odporúčanej dávky, to znamená 12,5 mg denne [9,10]. Najmä u pacientov s ťažkým SZ, vo funkčnej triede NYHA III a IV, sa často ustupuje od titrovania dávky BB pre obavy z hypotenzie, hypoperfúzie, bradykardie a zhoršenia SZ. Avšak aj pacienti s ťažkým SZ, ktorí sú obehovo stabilní, väčšinou dobre tolerujú titrovanie dávok betablokátora [11]. U týchto pacientov je vhodné zaradiť betablokátor do liečby čo najskôr a nečakať až na dosiahnutie cieľovej dávky inhibítora angiotenzín-konvertujúceho enzýmu [12]. Odporúča sa, aby sa liečba betablokátormi u pacientov s ťažkou dysfunkciou ľavej komory vo funkčnej triede NYHA III a IV začínala počas hospitalizácie, alebo u špecialistu [13]. Je preto dôležité, aby

praktickí lekári a internisti mali kontakt a konziliárnu podporu špecializovaného pracoviska.

Pre začiatok liečby betablokátormi pri SZ sa odporúča:

- Iniciovať podávanie BB pri cirkulačne stabilizovanom stave, kedy nie je nutná intravenózna inotropná liečba a nie je prítomná závažná retencia tekutín.
- Zvyšovať dávky postupne, najmä pri pokročilom SZ (každých 1 – 4 týždne dávku zdvojnásobiť, podľa tolerancie).
- Po každom zvýšení dávky kontrola krvného tlaku, srdcovej frekvencie a retencie tekutín.
- Ak napriek vyššie uvedenému dochádza k zhoršovaniu SZ, snažiť sa dosiahnuť stabilitu zmenou ostatnej liečby, ktorá nemá mortalitný benefit pre pacienta (napr. pri bradykardii radšej vynechať digoxín ako BB).

INDIKÁCIE A KONTRAINDIKÁCIE BB

- Betablokátory sú indikované u všetkých pacientov so SZ so zníženou systolickou funkciou ľavej komory.
- Indikované sú aj u pacientov s asymptomatickou dysfunkciou ľavej komory po infarkte myokardu.
- Za prínosné sa považujú aj u pacientov so SZ so zachovanou funkciou ľavej komory.

U hospitalizovaných pacientov by sa podávanie betablokátora malo začať

pred prepustením z nemocnice. Iniciačná liečba BB je kontraindikovaná u chorých s nutnosťou intravenózne inotropnej liečby. Včasne po epizóde kardiálnej dekompenzácie je možné začať podávať BB počas hospitalizácie, keď už pacient nevyžaduje intravenóznú inotropiu, je cirkulačne stabilizovaný a je možnosť ho sledovať aspoň 24 hodín od začiatku podávania BB. U pacientov na chronickej betablokáde, hospitalizovaných pre zhoršenie SZ, môže byť nevyhnutná redukcia dávky betablokátora. Pri ťažkých stavoch, najmä hypoperfúzii, je potrebné podávanie BB dočasne prerušiť. Opätovné podávanie malých dávok BB sa odporúča po stabilizácii cirkulácie. Opatrnosť sa odporúča u pacientov s diabetes mellitus a periférnym artériovým obliterujúcim ochorením. U týchto pacientov je vhodné preferovať neselektívny betablokátor s vazodilatačným účinkom, ako sú karvedilol alebo nebivolol, ktoré na rozdiel od iných BB nemajú nepriaznivý vplyv na inzulínovú senzitivitu a lipidový profil.

Kontraindikáciou podávania BB je významná AV blokáda, významná bradykardia so srdcovou frekvenciou < 50/min (v neprítomnosti kardiostimulátora), pri symptomatickej hypotenzii, astme. Chronická obštrukčná choroba pľúc je relatívnu kontraindikáciou. V prospektívnom sledovaní sa ukázalo, že karvedilol netolerovalo 14 % pacientov s chronickou obštrukčnou chorobou pľúc v porovnaní s 11 % v neselektovanej populácii chorých so SZ [14].

VLASTNÁ PRÁCA

Pokročilé SZ charakterizujú patologické hodnoty hemodynamických parametrov: zvýšené tlaky v pravej predsieni, v komore a pľúcnicí, zvýšený plniaci tlak v ľavej komore, resp. v zaklinenej pľúcnicí, zvýšená systémová vaskulárna rezistencia a znížený srdcový minútový objem.

Cieľom práce bolo zhodnotiť vplyv zvýšenia dávky karvedilolu na hemodynamiku pacientov s ťažkým srdcovým zlyhávaním.

Tab. 1. Odporúčané cieľové dávky betablokátorov.

karvedilol	25 mg 2× denne
bisoprolol	10 mg 1× denne
metoprolol sukcinát	200 mg 1× denne
nebivolol	10 mg 1× denne

Tab. 2. Dynamika hemodynamických parametrov pri vstupnej (14,4 mg) a zvýšenej dávke 28,8 mg karvedilolu (hodnoty sú vyjadrené ako priemer ± štandardná odchýlka).

	Dávka karvedilolu		
	(Δ 14,4 mg)	(Δ 28,8 mg)	
SI (l · min ⁻¹ · m ⁻²)	2,08 ± 0,47	2,19 ± 0,53	ns
SVR (dyn.s · cm ⁻⁵)	1 267 ± 280	1 080 ± 276	ns
TK s/d (mmHg)	114 ± 12/73 ± 7	108 ± 9/68 ± 8	p = 0,05
SF (min ⁻¹)	78 ± 9	72 ± 12	p = 0,03

SI: srdcový index, SVR: systémová vaskulárna rezistencia, TK: krvný tlak, SF: srdcová frekvencia.

Súbor pacientov a metódy

Vyšetrili sme 16 pacientov, všetci boli muži. Všetci mali pokročilé SZ a dôvodom hospitalizácie bolo posúdenie indikácie transplantácie srdca. Pacienti boli v cirkulačne relatívne stabilizovanom stave (bez symptomatickej hypotenzie, bez známkov hypoperfúzie, bez ťažkej retencie tekutín, bez parenchymálnej inotropnej liečby). Priemerný vek bol 46 ± 11 rokov. Ejekčná frakcia ľavej komory bola 24 ± 6 %. Príčinou SZ bola u deviatich pacientov dilatačná kardiomyopatia a u siedmich koronárna choroba. Dvanásť pacientov bolo vo funkčnej triede NYHA III a štyria pacienti v triede NYHA IV. Priemerný systémový krvný tlak bol $114 \pm 12/73 \pm 7$ mmHg, srdcová frekvencia 78 ± 9 /min.

Protokol vyšetrenia: hemodynamiku sme merali prvýkrát pri vstupnej dávke karvedilolu, ktorú pacient užíval pri prijatí do nemocnice, následne sme dávku karvedilolu zdvojnásobili a o tri dni sme urobili druhé meranie hemodynamiky. Sledovali sme dynamiku systémového krvného tlaku, srdcovej frekvencie, systémovej vaskulárnej rezistencie (SVR), srdcového indexu (SI) a NTproBNP. Vstupná dávka karvedilolu bola priemerne 14,4 mg, rozdelená do dvoch denných dávok.

Hemodynamiku sme merali neinvazívne pomocou impedančnej kardiografie.

VÝSLEDKY

Všetci pacienti tolerovali zvýšené dávky karvedilolu. Zaznamenali sme mierny pokles krvného tlaku a srdcovej frekvencie. Systémová vaskulárna rezistencia nesignifikantne poklesla,

a srdcový index sa nesignifikantne zvýšil. Dynamika hemodynamických parametrov je zhrnutá v tab. 2. NTproBNP vykazoval trend k poklesu ($2\ 775 \pm$ vs $2\ 040$ ng/ml, $p = 0,09$).

ZÁVER

Pacienti s ťažkým chronickým srdcovým zlyhávaním dobre tolerovali zvýšenie dávky karvedilolu o 100 %. Nezaznamenali sme zhoršenie SZ, symptomatickú hypotenziu, ani bradykardiu. Aj u pacientov s ťažkým SZ, s ťažkou dysfunkciou ľavej komory je indikovaná optimalizácia dávok betablokátora s cieľom dosiahnuť cieľové dávky alebo sa k nim priblížiť.

Literatúra

1. Waagstein F, Hjalmarson A, Varnauskas E et al. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* 1975; 37(10): 1022-1036.
2. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9146): 9-13.
3. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Merit-HF Study Group. JAMA* 2000; 283(10): 1295-1302.
4. Packer M, Fowler MB, Roecker EB et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106(17): 2194-2199.
5. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart* 2005; 26(3): 215-225.

6. Sica DA. Current concepts of pharmacotherapy in hypertension. Carvedilol: new considerations for its use in the diabetic patient with hypertension. *J Clin Hypertens* 2005; 7(1): 59-64.

7. Wehling M. Sind alle Beta-blocker gleich? *Kardiologie* 2003;10 (Suppl A): 20-23.

8. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29(19): 2388-2442.

9. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27(22): 2725-2736.

10. Komajda M. How well are we implementing evidence based care? *Eur J Heart Fail* 2009; 8 (Suppl 1): i35-i44.

11. Lesný P, Goncalvesová E. Optimalizácia dávky karvedilolu a hemodynamika pri ťažkom srdcovom zlyhávaní. *Cardiol* 2008; 17 (Suppl 2): 33S-34S.

12. Goncalvesová E, Murín J, Bada V. Komentár k odporúčaniam EKS pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania 2008. *Cardiol* 2009; 18(4): 215-217.

13. Goncalvesová E. Betablokátory – nosný pilier liečby srdcového zlyhania. *Súč Klin Pr* 2007; 2: 33-36.

14. Foody JM, Farrell MH, Krumholz HM. Beta-blocker therapy in heart failure: scientific review. *JAMA* 2002; 287(7): 883-889.

MUDr. Peter Lesný
doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

Oddelenie zlyhávania
a transplantácie srdca
Národný ústav srdcových a cievnych
chorôb, a.s.
peter.lesny@nusch.sk