

Vazodilatační léčba aneb 20 let klinických studií srdečního selhání*

Jiří Vítovec

I. interní-kardioangiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno, Česká republika

*Motto: „Nikdy nic nikdo nemá mít za definitivní neb nikdy nikdo neví co se může státi...“
Voskovec + Werich, píseň ze hry Golem, 1931*

V letošním roce vyšly v *Cor Vasa* dvě úvahy nad klinickými studiemi. Prof. Widimský sen. podal přehled o kladech a úskalích medicíny založené na důkazech (EBM) a kromě jiného si postěžoval, že se lékaři při léčbě málo řídí závěry, které vyplývají z EBM.⁽¹⁾ Prof. Špinar v májovém úvodníku vtipně rozebral téma „co nám říkají klinické studie s negativním či neutrálním výsledkem“, kde částečně zpochybňuje užití tzv. náhradních („surrogate“) cílů (například hemodynamických) místo jednoznačného a „tvrdého“ cíle – mortality.⁽²⁾

Oba tyto velmi podnětné články mě inspirovaly k zamyšlení nad první multicentrickou a mortalitní studií u nemocných s chronickým srdečním selháním, která byla publikována právě před 20 lety,⁽³⁾ ale bohužel na žádném letošním americkém, českém, evropském a světovém kardiologickém sjezdu či kongresech o srdečním selhání toto významné výročí nebylo vzpomenu.

Autorský kolektiv pod vedením prof. Jay N. Cohna publikoval v letech 1986, 1991 a 2004 mortalitní studie, které testovaly stejnou vazodilatační kombinací léků: hydralazin s izosorbiddinitrátem (HZ + ISDN). Všechny práce byly publikovány v *New England Journal of Medicine* pod akronymy Vasodilator nebo African-American Heart Failure Trial (V-HEFT-I, V-HEFT II a A-HEFT) a nebyly nikdy v našem písemnictví podrobně rozebírány; přitom ale podávají velmi cenné informace o změně pohledu na vazodilatační léčbu srdečního selhání.

Studie V-HEFT I byla uveřejněna v roce 1986, jako dvojitě slepá multicentrická studie u 642 mužů se stabilizovaným chronickým srdečním selháním – funkčně NYHA II a III, s poruchou srdeční funkce (kardiotorakální index (CRT) > 0,55 na rentgenu nebo diastolický rozměr levé komory > 2,7 cm/m² na echokardiografii nebo ejekční frakce < 45 % a k tomu spirometricky určená spotřeba max. O₂ < 25 ml/kg/min). Základní-

mi léky byly diuretika a srdeční glykosidy. Byly testovány dva léčebné vazodilatační režimy. Alfa-1 blokátor adrenergických receptorů – prazosin do cílové dávky 4 × 5 mg u 183 nemocných, kombinace přímých vazodilatačních léků – hydralazinu (HZ) (až 4 × 75 mg/den) a izosorbiddinitrátu (ISDN) (až 4 × 40 mg/den) u 186 pacientů, do placebové větve bylo zařazeno 273 nemocných. Průměrná doba sledování byla 2,3 roky (od 6 měsíců po 5,7 roku) a primárním cílem byla celková úmrtnost. V prvním roce došlo ke snížení rizika úmrtnosti u nemocných léčených kombinací HZ + ISDN o 38 %, ve druhém o 25 % a ve třetím o 23 %. Mortalita po prazosinu byla obdobná jako při placebo. Na základě těchto výsledků bylo možno konstatovat, že vazodilatační léčba kombinací HZ + ISDN je účinná v léčbě chronického srdečního selhání a zlepšuje nejen kvalitu života, ale hlavně může významně snížit úmrtnost; naopak prazosin se v dlouhodobém podávání ukázal jako neúčinný.⁽³⁾

Jelikož již v té době byly důkazy o prospěšnosti inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu, autoři naplánovali další mortalitní srovnávací studii bez placeba – V-HEFT II. Do této studie bylo zařazeno 804 mužů (71 % bělochů a 27 % Afroameričanů) se stejnou poruchou srdeční funkce jako ve studii V-HEFT I, kteří byli randomizováni na léčbu inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu – enalapilem (do dávky 20 mg) nebo kombinací hydralazin s ISDN (300 mg + 160 mg). Primárním cílem byla opět mortalita, sekundárním cílem hemodynamické změny (ejekční frakce a spotřeba kyslíku na vrcholu zátěže). Doba sledování byla od 6 měsíců do 5,7 let (průměr 2,5 roku). Snížení rizika úmrtnosti po enalaprilu bylo v prvním roce o 33,6 % a ve druhém o 28,2 % ($p = 0,016$), na konci studie o 11,1 % ($p = 0,08$). Enalapril snížil významně výskyt náhlé smrti a pokud jde o úmrtí na terminální selhání nebylo významného rozdílu mezi oběma léčenými skupinami. Ve studii se ukázal rozpor mezi hemodynamickým účinkem léčby a úmrtností, protože ejekční frakce i vrcholová spotřeba kyslíku při zátěži se naopak významně zlepšily po kombinaci HZ + ISDN. Nežádoucí účinky – bolesti hlavy – byly častější u kombinace HZ + ISDN a u 21 % nemocných vedly k přerušení léčby. Po enalaprilu bylo méně nežádoucích účinků, pouze 6 % nemocných bylo vyřazeno pro symptomatickou hypotenzi

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní-kardioangiologická klinika, FN u sv. Anny a LF MU, Pekařská 53, 656 91 Brno, Česká republika, e-mail: jiri.vitovec@fnusa.cz

*Práce byla vypracována v rámci Výzkumného záměru MŠMT-MSM0021622402.

nebo kašel. Závěrem autoři konstatují, že jak enalapril, tak kombinace hydralazinu a nitrátu mají nezávislý příznivý účinek a měly by být podávány společně.⁽⁴⁾

Po retrospektivních analýzách předchozích studií, kde u Afroameričanů byla kombinace HZ + ISDN účinnější,⁽⁵⁾ bylo provedeno srovnání kombinace HZ + ISDN ve srovnání s placebem, ale pouze u této skupiny obyvatel – studie A-HEFT. Bylo do ní zařazeno 1 050 nemocných ve funkční klasifikaci NYHA III a IV. Porucha srdeční funkce byla obdobná jako v předchozích studiích, nemocní museli být léčeni standardně, včetně neurohumorální blokády, tj. inhibitory ACE či sartany (76 %), betablokátory (74 %), digoxinem (59 %), diuretiky (90 %) a případně spironolaktonem (38 %). Dávkování aktivní léčby ve srovnání s předchozími studiemi bylo sníženo; HZ (3 × 75 mg) a ISDN (3 × 40 mg). Studie byla předčasně ukončena pro významný pokles úmrtnosti při kombinaci HZ + ISDN o 43 % ($p = 0,02$). První hospitalizace pro srdeční selhání při placebu byla nutná v 24,4 % ve srovnání s 16,4 % při kombinaci léčby a toto snížení bylo statisticky významné ($p = 0,001$). Výskyt bolesti hlavy byl vysoký – u 47,5 % nemocných a závratě u 29,3 % osob. Autoři uzavírají, že přidání fixní kombinace HZ a ISDN Afroameričanům k standardní léčbě zlepší jejich přežití. Závěr byl ale opatrně formulován a bylo zdůrazněno, že budoucí strategie by měla identifikovat nemocné spíše na základě genotypu a fenotypu než provádět výběr léčby podle rasových či etnických charakteristik.⁽⁶⁾

Patofyziologické a farmakologické podklady pro použití kombinace hydralazinu a ISDN u srdečního selhání byly původně vysvětlovány jejich vazodilatačními vlastnostmi (HZ na tepenný systém a ISDN na žilní cévní systém) s následným snížením dotížení a předtížení.⁽⁷⁾ Později se prokázalo, že tento příznivý hemodynamický účinek je dán uvolněním oxidu dusného (NO) s následným ovlivněním remodelace myokardu i cévní stěny. Nitráty slouží jako donor NO a hydralazin působí proti oxidativní degradaci NO.⁽⁸⁾

První studie prokázala příznivý vliv na přežití při léčbě kombinací HZ a ISDN ve srovnání s placebem i prazosinem. Nejvyšší úmrtnost byla v placebové větvi u ischemické choroby srdeční (ICHS), stejná mortalita pro HZ + ISDN u ICHS a po placebu u neischemického selhání. Nejnižší úmrtnost byla při užití HZ + ISDN u selhání neischemické etiologie. Do studie byl zařazen poměrně malý počet nemocných, přes 200 v každé sledované skupině a statistický rozdíl byl v úmrtnosti po dvou letech, $p = 0,028$, což sami autoři pokládali za hraniční. Studie ukázala rozdíl v přežívání nemocných se srdečním selháním ischemické a neischemické etiologie a již tehdy upozornila na neúčinnost prazosinu v léčbě chronického srdečního selhání.⁽³⁾ Prof. Widimský upozornil na nedodržování doporučení v léčbě kardiovaskulárních onemocnění,⁽¹⁾ tuto kombinaci při netoleranci inhibitorů ACE či sartanů – jak je i v nových doporučeních pro léčbu srdečního selhání uváděna (doporučení I, evidence B)⁽⁹⁾ – zcela jistě podával minimální počet našich lékařů. Je to z důvodu obavy z nežádoucích účinků, také pro nárůst polypragmatie (dalších 8 tablet – 4 × 75 mg HZ a 4 × 40 mg ISDN). Dnes mají lékaři situaci vyřešenu, hydralazin není na našem trhu k dispo-

zici, takže mohou přidat pouze nitráty ke standardní léčbě.

Druhá studie V-HEFT II přinesla další zajímavé informace. Byl zde ukázán jasný rozpor mezi mortalitou a náhradním cílem – hemodynamikou. Zatímco mortalita byla nižší po enalaprilu, hemodynamika se významně zlepšila po kombinaci HZ + ISDN. Rozdílný byl vliv na výskyt náhlé smrti – nižší po enalaprilu, ale úmrtí na progredující srdeční selhání bylo u obou léčebných režimů stejné, obdobně jako úmrtí na ischemickou příčinu srdečního selhání. Na tento rozpor v klinických studiích právě poukázal prof. Špinar,⁽²⁾ mortalita a náhradní cíle se ve svém výsledku liší. Zajímavý je závěr autorů, když doporučují oba léčebné režimy kombinovat, místo aby doporučili jen použití ACE-inhibice.⁽⁴⁾

Třetí studie A-HEFT vycházela z příznivějšího působení kombinace HZ + ISDN u afroamerické populace v obou předchozích studiích a dále z poznatku odlišných genových polymorfismů u lidských ras.^(5,10) Z tohoto důvodu byli do této studie zařazeni pouze Afroameričané. Protože autoři pokládali celkovou úmrtnost za příliš hrubý ukazatel zvolili zajímavý kompozitní primární cíl – skórovací systém (celkové úmrtí: -3; dožití konce studie: 0; první hospitalizace pro CHSS: -1; žádná hospitalizace: 0; změny kvality života: od +2 do -2. Celkové možné skóre bylo od -6 do +2). Tento kompozitní cíl byl na kombinaci HZ + ISDN $-0,1 \pm 1,9$ a na placebu $-0,5 \pm 2,0$ s významným statistickým rozdílem ($p = 0,01$). Na druhé straně pokles samotné úmrtnosti byl tak dramatický, že autoři studii předčasně ukončili a do léčby srdečního selhání Afroameričanů doporučili tabletu s názvem BiDil (HZ 37,5 mg + ISDN 20 mg). Tento poznatek přinesl v USA řadu společenských, rasových i odborných otázek o výběru léčby podle rasy.⁽¹¹⁾

Jaké poselství si můžeme z těchto studií odnést? Za první potvrzení, že vazoaktivní léčba srdečního selhání je natolik účinná, že snížila úmrtnost a za druhé, že zlepšení hemodynamiky nemusí snížit úmrtnost a dále, že ovlivnění systému RAS pomocí inhibice ACE nemusí být jednoznačně výhodnější než kombinovaná vazodilatační léčba. Autoři proto doporučovali v roce 1991 oba tyto režimy kombinovat. Poslední studie upozornila nejen na rasové rozdíly v léčbě kardiovaskulárních onemocnění, ale také na vhodnost použití kompozitních primárních cílů,⁽¹²⁾ které zohlední nejen úmrtnost, ale také symptomatickou úlevu, nežádoucí účinky léčby a některé jiné kazatele zpomalení progresu onemocnění, protože kvalita života není o nic méně významnější cíl léčby nemocných než statisticky vyjádřená nižší mortalita.⁽¹³⁾ Závěry klinických studií ohledně stejné léčby se mohou dialekticky měnit. Ve studii HEFT I přímá vazodilatační léčba snižuje mortalitu a proto je doporučena do léčby srdečního selhání. Ve studii HEFT II – přímá vazodilatační léčba má mortalitu vyšší než inhibice ACE – přímá vazodilatační léčba je doporučena pouze při intoleranci inhibitorů ACE. Podle poslední studie A HEFT u vybrané skupiny nemocných je úmrtnost po přímé vazodilataci nejnižší a proto je opět doporučována do kombinace u této skupiny pacientů. Jak uvádí motto od V + W, a co se ukázalo ve výše rozebraných studiích, platí v medicíně na 100 %.

LITERATURA

1. Widimský J. Klady a úskali „evidence based“ medicíny. *Cor Vasa* 2006;48:24–31.
2. Špínar J. Co nám říkají klinické studie s negativním a neutrálním závěrem? *Cor Vasa* 2006;48:168–71.
3. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HEFT I). *New Engl J Med* 1986;314:1547–52.
4. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine. Isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure (V-HEFT II). *New Engl J Med* 1991;325:303–10.
5. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN. Vasodilator-Heart Failure Trial Study Workgroup. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the Vasodilator-Heart Failure Trial. *Card Fail* 1999;5:178–87.
6. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure (A-HEFT). *New Engl J Med* 2004;351:2049–57.
7. Massie B, Chatterjee K, Werner J, et al. Hemodynamic advantage for combined administration of hydralazine orally and nitrates nonparenterally in the vasodilator therapy of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1977;40:794–801.
8. Ignarro LJ, Napoli C, Loscalzo J. Nitric oxide donors and cardiovascular agents modulating the bioactivity of nitric oxide: an overview. *Circ Res* 2002;90:21–8.
9. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). *Eur Heart J* 2005;26:1115–40.
10. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R. Race and genomics. *New Engl J Med* 2003;348:1166–70.
11. Haga SB, Ginsburg GS. Prescribing BiDil: Is It Black and White? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:12–4.
12. Cohn JN. Efficacy and Safety in Clinical Trials in Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:430–3.
13. Vítovec J. Hemodynamika vazodilatační léčby srdečního selhání. Kandidátská disertační práce. Brno: UJEP, 1988:118.