

Dvě výročí klinických studií u srdečního selhání*

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar*

I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,
*Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity,
Brno, Česká republika

V minulém roce byla dvě významná výročí v oblasti klinických studií, která kupodivu nebyla v našem ani zahraničním odborném tisku vzpomenu. Přitom se jednalo o klinické studie, které znamenaly zásadní posun v léčbě srdečního selhání. První z těchto studií – *CONSENSUS* – zahájila velmi úspěšnou a jednoznačně prospěšnou strategii v léčbě srdečního selhání cestou ovlivnění systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAA) u nemocných s velmi pokročilým srdečním selháním. Druhá studie – *DIG* – potvrdila, že William Whiting se před 222 lety ve své stěžejní práci o náprstníku „An account of the foxglove“ v podstatě nemýlil v závěrech o prospěšnosti léčby digitalisem u nemocných s poruchou srdeční funkce; teprve až studie *DIG* upřesnila úlohu digoxinu v léčbě srdečního selhání.⁽¹⁾

Blokátory systému renin-angiotenzin-aldosteron jsou jednoznačně prospěšné u mnoha kardiologických onemocnění. Inhibice této soustavy je zkoušena na různých úrovních – přímá blokáda reninu (III. fáze klinického zkoušení), blokáda receptoru AT₁ pro angiotenzin II (již v praxi), blokáda aldosteronu (již v praxi). Jednoznačně největší popularitu si ale zajistily inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE-I), které blokádou angiotenzin konvertujícího enzymu zabráňují přeměně angiotenzinu I na angiotenzin II. Tato skupina léků byla původně určena pro léčbu vysokého krevního tlaku; jejich rozmach ale hlavně způsobil příznivý účinek na mortalitu a morbiditu u nemocných s chronickým srdečním selháním, kdy byl později tento účinek potvrzen i u nemocných po infarktu myokardu bez srdečního selhání, ještě později pak i u nemocných s hypertenzí.

První studie týkající se srdečního selhání, kterou organizovala skupina autorů kolem prof. Karla Swedberga z Göteborgu, byla publikována před 20 lety v roce 1987 v časopise *New England Journal of Medicine*

pod akronymem *CONSENSUS* (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study).⁽²⁾ Do studie bylo zahrnuto 253 nemocných s těžkým srdečním selháním (NYHA IV), kteří byli nastaveni na léčbu diuretiky, digitalisem, spironolaktonem; jejich průměrný věk byl 70 let, ischemickou etiologií selhání mělo 73 % pacientů. V metodice se uvádí, že nemocní měli dostávat tehdy uznávanou optimální léčbu srdečního selhání – tj. digitalis a diuretika, popř. vazodilatační léčbu. Nemocní byli randomizováni k léčbě inhibitorem angiotenzin konvertujícího enzymu – enalapilem, který byl titrován do dávky 2×20 mg (n = 127), průměrná dávka byla 18,4 mg a placebo dostávalo 126 nemocných. Po roce léčby, kdy ve skupině s enalapilem zemřelo 50 nemocných (39 %) a při podávání placebo 68 nemocných (54 %), nezávislá etická komise tuto studii předčasně ukončila pro zcela jasný a výrazný pokles mortality při léčbě enalapilem (snížení o 37 %, $p = 0,003$). Studie byla zajímavá z mnoha hledisek. Přes nízký počet nemocných – pouhých 253 – jde o průlomové závěry. Další snížení úmrtní bylo pouze pro progresivní srdeční selhání, náhlá smrt nebyla ovlivněna. Pozdější analýza ukázala, že k prospěchu došlo jen u nemocných s ischemickou etiologií srdečního selhání, ne u kardiomyopatií. Nemocní, kteří dostávali další vazodilatační léčbu (převážně nitráty, podstatně méně hydralazin nebo prazosin), měli v placebové skupině pokles mortality větší než ti pacienti, kteří vazodilataci nedostávali; v enalaprilové skupině byla mortalita s vazodilatací či bez ní stejná. Po 10 letech prof. Swedberg a spolupracovníci provedli analýzu, kde zjistili, že prospěch léčby enalapilem po dobu šesti měsíců se projevil dalších 3,5 roků, průměrný věk těchto těžce nemocných se prodloužil o 260 dní a na jeden zachráněný život je potřeba léčit šest nemocných.⁽³⁾ Na konci 10letého sledování zůstalo naživu pět nemocných z původní skupiny léčené enalapilem.

Studie *CONSENSUS* byla počátkem dalších mnoha studií s inhibitory ACE, od symptomatických přes asymptomatickou poruchu funkce levé komory až po sekundární prevenci u nemocných s ICHS, tzn.

Adresa: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC, I. interní kardiologická 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.

u všech stupňů srdečního selhání či rizikových stavů k němu vedoucích.^(4,5) Pouze u akutně dekompenzovaného srdečního selhání s hemodynamickou nestabilitou, podle současných oficiálních doporučení u nemocných ve funkčním stadiu NYHA IV, je uvedeno, že léčbu ACE-I zahajujeme až po stabilizaci stavu. Tedy jediná indikace, kde u srdečního selhání nejsou inhibitory ACE doporučovány.⁽⁶⁾

Druhá studie DIG (Digitalis Investigator Group) byla publikována před 10 lety a byla to první dvojité slepá, multicentrická, prospektivní placebem kontrolovaná studie s digoxinem. Sledovala nemocné se srdečním selháním a sinusovým rytmem.⁽⁷⁾ Do studie bylo zahrnuto 6 800 nemocných (s digoxinem 3 397 a s placebem 3 403) se srdečním selháním, s ejekční frakcí 0,45 a nižší; ICHS mělo 70 % nemocných, 80 % dostávalo diuretika a 95 % ACE-I (betablokátory té době nebyly v léčbě doporučovány). Digoxin v dávce 0,125 mg dostávalo 17 % pacientů, 0,250 mg 70 %, 0,375 mg 10 % a 0,5 mg 1 % nemocných.

Primární cíl – celková mortalita – nebyla léčbou ovlivněna, úmrtí po digoxinu bylo identické jako v placebové skupině. Zato sekundární cíl – hospitalizace pro srdeční selhání – byl významně nižší ve skupině léčené digoxinem než po podávání placebo (26,8 % vs. 34,7 %; $p < 0,001$). Přitom výskyt arytmií jak komorových tak supraventrikulárních nebyl léčbou ovlivněn a vyskytoval se jen v nízkém procentu (přibližně 3–4 % v obou skupinách). Přídavná studie, která zahrnula 988 nemocných s ejekční frakcí nad 0,45 (s digoxinem 492 a s placebem 496), měla stejný výsledek jako hlavní studie – tedy neovlivnění mortality, ale snížení počtu hospitalizací pro srdeční selhání.⁽⁷⁾

Závěr této studie ukázal, že úmrtnost sice nebyla ovlivněna, zato výrazně po digoxinu klesla nutnost hospitalizací. Při dalších analýzách se ukázalo, že ženy měly větší riziko úmrtí ve srovnání s muži, ale pouze při plazmatické koncentraci digoxinu nad 1,2 ng/ml.^(8,9) I když Milton Packer napsal v roce 1997 v editoriale týkajícím se studie DIG, že studie změnila zásadní aspekt k léčbě srdečního selhání – digoxin nebyl schopen ovlivnit mortalitu a morbiditu a nemá etické pověření být dále používán.⁽¹⁰⁾ My se však plně shodujeme se závěrem editoriale Jamese B. Younga z roku 2005, ve kterém uvedl, že digoxin stále má své důležité místo v léčbě srdečního selhání při správné indikaci a správném dávkování.⁽¹¹⁾ Za správnou indikaci považujeme srdeční selhání s fibrilací síní a srdeční selhání s těžší systolickou dysfunkcí levé komory. Za nesprávnou indikaci považujeme nemocné se sinusovým rytmem, dobrou systolickou funkcí levé komory, kteří jsou stabilizováni při léčbě inhibitory ACE nebo sartany a betablokátory. Za správnou dávku považujeme 0,125 mg pro většinu nemocných, při dodržení plazmatické koncentrace digoxinu v rozmezí 0,5–0,9 µg/l (0,65–1,15 nmol/l).^(12,13)

Připomínáme tyto dvě přelomové studie, protože mají pro léčbu srdečního selhání nesmírný význam. Studie CONSENSUS zahájila celou řadu klinických studií s léky, které ovlivňují systém RAA – od ACE-I, přes blokádu aldosteronu a blokádu receptoru AT₁ pro angiotenzin II až po nyní klinicky testovaný inhibitor reninu. Tyto léky výrazně zlepšily prognózu nemocných se srdečním selháním. Studie DIG zase ukončila staletí trvající debatu o vhodnosti digitalisu u srdečního selhání a potvrdila, že při správné indikaci a vhodné dávce je digoxin stále účinný ve zlepšení kvality života nemocných se srdečním selháním.

LITERATURA

1. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. Birmingham, England: M. Swinney, 1785:X,V.
2. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *New Engl J Med* 1987;316:1429–35.
3. Swedberg K, Kjeksus J, Snapinn S. for the CONSENSUS investigators Long-term survival in severe heart failure in patients treated with enalapril. *Eur Heart J* 1999;20:136–9.
4. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *J Am Med Ass* 1995;273:1450–6.
5. Flather MD, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–81.
6. Špinar J, Janský P, Kettner J, Málek I. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání. *Cor Vasa* 2006;48:K3–K31.
7. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *New Engl J Med* 1997;336:525–33.
8. Adams KF Jr., Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group trial: a retrospective analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:497–504.
9. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *New Engl J Med* 2002;347:1403–11.
10. Packer M. End of the oldest controversy in medicine – are we ready to conclude the debate on digitalis? *New Engl J Med* 1997;336:575–6.
11. Young JB. Whither Withering's Legacy? Digoxin's Role in Our Contemporary Pharmacopeia for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:505–7.
12. Špinar J, Hradec J, Meluzín J, a spol. Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání ČKS 2006. *Cor Vasa* 2007;49:K5–K33.
13. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al. Digoxin and reduction in mortality and hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial. *Eur Heart J* 2006;27:178–86.