

Zpráva z kongresu European Heart Failure 2012

Evropský kongres věnovaný srdečnímu selhání, European Heart Failure 2012, organizovaný Heart Failure Association (HFA) při Evropské kardiologické společnosti (European Society of Cardiology – ESC), se konal ve dnech 19. 5.–22. 5. 2012 v kongresovém centru v srbském Bělehradu. Kongres byl organizován formou přehledových přednášek, vědeckých symposií, kasuisticky zaměřených přednášek a ústních a posterových sdělení původních vědeckých prací.

Jednou z hlavních událostí bylo zveřejnění nových doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního a chronického srdečního selhání ESC a HFA [1]. Novým doporučením byla věnována speciální sekce hned v úvodu kongresu. Souhrnem nových doporučení provázel jejich koordinátor a hlavní autor prof. McMurray z Velké Británie. Nová doporučení zahrnují nejnovější vědecké poznatky, které vycházejí z výsledků kontrolovaných randomizovaných studií publikovaných od posledního vydání doporučení ESC a HFA v roce 2008. Většina těchto poznatků je zahrnuta i v národních doporučeních, která byla publikována v tomto roce [2]. Prof. McMurray se ve svém přehledu věnoval v části diagnostiky srdečního selhání významu nukleární magnetické rezonance a v laboratorní diagnostice významu stanovení midregionálního fragmentu prohormonu atriálního natriuretického peptidu u suspektního srdečního selhání. V přehledu farmakoterapie poukázal na význam použití antagonistů mineralokortikoidního receptoru u méně pokročilého srdečního selhání. Součástí doporučení se stala farmakoterapie ivabradinem u pacientů se sinusovým rytmem a vyšší tepovou frekvencí navzdory optimalizované dávce beta-blokátoru. V části přístrojové léčby zdůraznil prof. McMurray důkazy pro použití srdeční resynchronizační léčby (SRL) u pacientů se systolickým srdečním selháním a méně pokročilou symptomatologií. Největší prospěch ze SRL mají nemocní s EF LK < 30 %, sinusovým rytmem a šíří komplexu QRS $\geq$ 150 ms nebo morfologií blokády levého raménka Tawarova (LBBB). V části chirurgické léčby shrnul McMurray stoupající význam srdečních podpor v péči o nemocné v terminálním stadiu srdečního selhání jako mostu k srdeční transplantaci nebo jako destinační terapie pro vybrané pacienty.

Očekávanou událostí byly každoročně prezentace nejnovějších výsledků klinických studií v rámci „Late Breaking Trials“. Prvnímu ze dvou bloků byla věnována část pozdního nedělního odpoledne 20. května. První přednášku přednesl prof. Swedberg z Göteborgu s výsledky subanalýzy studie SHIFT, která se týkala otázky efektu léčby ivabradinem u pacientů se srdečním selháním, kteří jsou nebo nejsou léčeni antagonisty aldosteronu. Výsledkem subanalýzy byla informace, že současné podávání antagonistů aldosteronu nesnižuje příznivý účinek ivabradinu u pacientů se stabilním systolickým chronickým srdečním selháním (CHSS) a TF $\geq$ 70/min při optimální farmakoterapii zahrnující beta-blokátor a inhibitor ACE nebo blokátor receptoru AT₁ pro angiotensin II [3]. V další přednášce mluvil prof. McMurray o výsledcích studie ARISTOTLE, která

srovnávala dopad léčby přímým perorálním inhibitorem faktoru Xa apixabanem s terapií warfarinem u pacientů starších 75 let na výskyt cévní mozkové příhody (CMP) nebo systémové embolizace (SE) u pacientů s fibrilací síní a přítomností alespoň jednoho rizikového faktoru embolizační příhody (předchozí transitorní ischemická ataka [TIA], CMP, SE, diabetes mellitus, hypertenze, EF LK $\leq$ 40 %). Apixaban v dávce dvakrát 5 mg byl účinnější než warfarin s cílovým INR 2–3 [4]. Tato studie rovněž prokázala, že největší riziko embolizačních příhod měli pacienti s fibrilací síní a dysfunkcí levé komory nebo se srdečním selháním se zachovanou ejekční frakcí levé komory (HFPEF). V následujícím sdělení byly předneseny výsledky studie C-CURE s použitím specifických kmenových buněk podaných endoventrikulárně u pacientů s ischemickou srdeční dysfunkcí. Ve studii bylo randomizováno 45 nemocných, aktivní léčba byla spojena se zlepšením ejekční frakce levé komory ($5,2 \pm 0,6$ % vs. $1 \pm 0,7$ %, $p < 0,0001$) a zlepšením výkonnosti pacientů hodnocené 6minutovým testem chůze (6MWT). V aktivně léčené skupině došlo k prodloužení vzdálenosti 6MWT o 52 ± 19 metrů, zatímco u kontrolní skupiny došlo ke zkrácení vzdálenosti o -21 ± 14 metrů ($p = 0,003$) [5]. Zajímavé sdělení dále přednesl prof. de Boer z Nizozemska, který komentoval výsledky studie Vitamin D – CHF. De Boer konstatoval, že deficit vitamínu D je u srdečního selhání častý a zhoršuje prognózu pacientů [6]. Hypotéza studie vycházela z poznatků, že deficit vitamínu D je spojen s nadměrnou produkcí reninu. Hlavním cílem pilotní studie byl dopad suplementace vitamínu D v podobě cholecalciferolu na plazmatickou reninovou aktivitu (PRA) během šesti týdnů u pacientů se stabilním CHSS. Suplementace vitamínem D vedla k příznivému poklesu (PRA), ale neovlivnila koncentraci dalších biomarkerů (např. NT-proBNP). Výsledky této studie s cílem zjistit dopad suplementace vitamínu D na mortalitu a morbiditu pacientů s CHSS budou ověřeny ve velké randomizované klinické studii. V předposledním příspěvku tohoto bloku hovořil prof. Zannad o subanalýze studie EMPHASIS-HF. Prof. Zannad je hlavním autorem studie publikované v roce 2011, která prokázala příznivý dopad eplerenonu na mortalitu a morbiditu 2 737 pacientů nad 55 let věku s CHSS NYHA II, EF LK $\leq$ 30 % a sérovou koncentrací kalie $\leq$ 5,0 mmol/l [7]. Letos prezentovaná analýza zjišťovala dopad léčby eplerenonem u pacientů ze studie EMPHASIS-HF v podskupinách nemocných s poklesem ledvinných funkcí a s hyperkalemií. Tato subanalýza ukázala, že eplerenon si zachovává příznivý vliv na mortalitu a morbiditu nezávisle na koncentraci kalie a případném poklesu funkce ledvin. Pokles ledvinných funkcí byl zde definován jako snížení glomerulární filtrace o více než 20 % oproti výchozí hodnotě. Tato analýza také prokázala, že prognózu neurčuje koncentrace kalie, nýbrž hodnota glomerulární filtrace na začátku léčby a dále že prognózu zhoršuje hyperkalemie, ale ne pokles ledvinných funkcí v průběhu terapie.

Poslední přednáška bloku byla věnována další subanalýze studie SHIFT, jež sledovala, kteří pacienti měli největ-



ší užitek z léčby ivabradinem. Je známo, že ve studii SHIFT byla u pacientů se systolickým CHSS a sinusovým rytmem spojena se snížením rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin a rizika hospitalizace pro srdeční selhání (snížení relativního rizika o 18 %, $p < 0,0001$). Největší dopad ivabradinu byl na snížení rizika hospitalizace pro zhoršení srdečního selhání (hazard ratio [HR] 0,74, $p < 0,0001$) a úmrtí na srdeční selhání (HR 0,74, $p = 0,014$). Autoři subanalýzy sledovali dopad léčby ivabradinem podle dávky beta-blokátoru. Soubor ze studie SHIFT rozdělili do pěti podskupin podle procenta dávky beta-blokátoru z maximální doporučené dávky podle evropských doporučení: < 25 %, $25-50$ %, $50-100$ % a 100 %. Dále byl soubor rozdělen podle tepové frekvence před léčbou do skupin: $72/\text{min}$, $72-75/\text{min}$, $75-87/\text{min}$ a $> 87/\text{min}$. Dopad léčby ivabradinem na riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin a hospitalizaci pro srdeční selhání (primární cílový ukazatel) byl analyzován v rámci podskupin. Vliv ivabradinu na snížení rizika úmrtí a hospitalizace (primární cílový ukazatel) nebyl ovlivněn dávkou beta-blokátoru, ale významně koreloval s tepovou frekvencí před léčbou. Největší dopad na snížení rizika měl ivabradin u pacientů, kteří byli léčeni méně než 50 % cílové dávky beta-blokátoru. Na základě této analýzy autoři doporučují léčbu ivabradinem u pacientů, kteří pro intoleranci nejsou léčeni beta-blokátory nebo u nich i při optimalizaci dávky beta-blokátoru přetrvává tepová frekvence při sinusovém rytmu nad $70/\text{min}$.

Velice zajímavě pojaté bylo satelitní symposium věnované prognostické stratifikaci pacientů se srdečním selháním. V úvodní přednášce hovořil dr. F. Fedele z Itálie o omezeních metod používaných v současnosti pro prognostickou stratifikaci pacientů s CHSS a jejich využití například pro indikaci ICD. Dr. Fedele zdůraznil význam dynamického profilování nemocných. K prognostické stratifikaci nemocných jsou využívány laboratorní metody (např. koncentrace BNP), zobrazovací (např. MR srdce) a klinické ukazatele (riziková skóre). Limitací laboratorní stratifikace pomocí stanovení koncentrace BNP jsou situace s falešně pozitivním výsledkem: zvýšení koncentrace BNP nebo NT-proBNP nalézáme u pacientů s plicní embolizací, s chronickou obstrukční plicní nemocí, u nemocných s renálním selháním, u jedinců s vrozenými srdečními vadami, u obézních a u pacientů se sepsí. Zjištění transmurality postižení u pacientů po infarktu myokardu pomocí MR srdce identifikuje pacienty s vysokým rizikem náhlé srdeční smrti. Klinické ukazatele rizika vycházejí z různých registrů a modelů. Například rizikové skóre vycházející ze studie ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) zahrnovalo kromě věku a pohlaví také koncentraci BNP, urey, sodíku, nutnost resuscitace nebo mechanické ventilace během hospitalizace, dávku furosemidu a absenci beta-blokátoru v léčbě [8]. K dalším patří rizikové skóre ze studie ADHERE a Seattle Heart Failure Model. V dalších dvou sděleních informovali prof. de Teresa-Galván ze Španělska a prof. Cohen-Solal z Francie o významu nukleární metody s použitím MIBG (I-123-methylodobenzylguanidin) v předpovědi rizika komorových arytmií a náhlé srdeční smrti. MIBG je analog noradrenalinu, jehož aktivita v srdci je porovnávána s aktivitou

v mediastinu (heart to mediastinum ratio – H/M). Za normální hodnotu je považováno $H/M 2,2 \pm 0,3$, $H/M < 1,6$ již značí významný pokles, který je spojen například se zvýšením rizika výbojů ICD. Tato metoda byla testována u 961 pacienta ve studii ADMIRE-HF a ukázala hazard ratio pro $H/M \geq 1,60$ 0,40 ($p < 0,001$) pro kombinaci srdečních příhod (kardiální úmrtí, zhoršení srdečního selhání, arytmiická příhoda) a riziko srdečních příhod během dvou let 15 % při $H/M \geq 1,60$ a 37 % pro $H/M < 1,60$ [9].

V rámci sekce výsledků nových studií nebo nových analýz („Hot Line Session“) překvapilo účastníky sdělení Dr. Gheorghiadeho z USA, který prezentoval výsledky analýzy studie DIG. Originální randomizovaná studie DIG, která byla prezentována v roce 1997, zahrnovala 6 800 pacientů se systolickým srdečním selháním a sinusovým rytmem, kteří byli léčeni diuretiky a inhibitory ACE [10]. Digoxin ve srovnání s placebem neovlivnil mortalitu, ale měl významný dopad na snížení rizika hospitalizací pro srdeční selhání. Dr. Gheorghiadu ukázal, že po publikování studie DIG došlo k poklesu použití digoxinu. Například ve studii OPTIMIZE-HF bylo digoxinem léčeno pouze 30 % pacientů před přijetím do nemocnice pro akutní dekompenzaci a léčba digoxinem byla přidána do kombinace pouze u 8 % nemocných před propuštěním. Aktuální analýza studie DIG zahrnovala 4 367 pacientů z originálního souboru, kteří splňovali alespoň jedno ze tří kritérií vysokého rizika: funkční třída NYHA III–IV, EF LK < 25 % nebo kardiothorakální index (KTI) > 55 %. Tyto rizikové charakteristiky byly analyzovány odděleně. Průměrný věk analyzovaného souboru byl 64 let a 26 % tvořily ženy. U pacientů léčených digoxinem byl dopad terapie na celkovou mortalitu a hospitalizace z jakékoli příčiny významně lepší ve srovnání s placebem: u pacientů s NYHA III–IV bylo snížení relativního rizika o 12 % ($p = 0,012$), pro EF LK < 25 % bylo snížení relativního rizika o 16 % ($p = 0,001$) a pro skupinu KTI > 55 % dosahovalo snížení rizika 15 % ($p = 0,002$). Dopad na snížení rizika úmrtí nebo hospitalizace pro srdeční selhání byl ještě významnější: ve skupině NYHA III–IV snížení rizika o 35 % ($p < 0,001$), pro EF LK < 25 % snížení rizika o 39 % ($p < 0,001$) a pro KTI > 55 % snížení rizika o 35 % ($p < 0,001$).

Dr. Gheorghiadu považuje digoxin za vhodný lék pro pacienty se sinusovým rytmem nebo fibrilací síní a s pokročilou symptomatologií CHSS s cílem snížit riziko rehospitalizace pro srdeční selhání. Kriticky rovněž uvedl, že tyto výsledky se týkají pacientů, kteří nebyli léčeni beta-blokátory nebo antagonisty aldosteronu.

V rámci sekce nejnovějších výsledků původních vědeckých prací („Rapid Fire Session“) zazněla mimo jiné další subanalýza studie SHIFT, která testovala dopad léčby ivabradinem na klinické výsledky podle vstupní tepové frekvence [11]. Tato práce ukázala, že u pacientů se vstupní tepovou frekvencí $\geq 75/\text{min}$ byl ve srovnání s nemocnými s TF $< 75/\text{min}$ dopad na klinické výsledky velmi významný: snížení rizika úmrtí z kardiovaskulárních příčin nebo hospitalizace pro srdeční selhání ve srovnání s placebem o 24 % (HR 0,76, $p < 0,0001$), snížení celkové mortality o 17 % (HR 0,83, $p = 0,0109$), kardiovaskulární mortality o 17 % (HR 0,83, $p = 0,0166$), úmrtí na srdeční selhání o 49 % (HR 0,61, $p < 0,0006$) a rizika hospitalizace pro srdeční selhání o 30 % (HR 0,70, $p < 0,0001$). Snížení rizi-

ka záviselo na dosažení tepové frekvence během 28 dní léčby, nejvíce z léčby profitovali nemocní, kteří dosáhli tepové frekvence < 60/min nebo jimž poklesla frekvence o více než 10/min.

Kongres byl velice přínosný jak z hlediska nových informací, tak díky možnosti kontaktu s lékaři – specialisty v problematice srdečního selhání. Kongres ukázal nové perspektivy diagnostiky a léčby akutního a chronického srdečního selhání. Novinky na poli terapie zasahují jak do oblasti diagnostiky, tak do oblasti farmakologické a přístrojové léčby srdečního selhání. Příští evropské setkání EHF 2013 se bude konat v portugalském Lisabonu.

Literatura

- [1] ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J 2012 May 19. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
- [2] Špínan J, Vítovec J, Hradec J, Málek I, et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání, 2011. Cor Vasa 2012;54:161–82.
- [3] Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradin and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2010;376:875–85.
- [4] Granger BG, Alexander JH, McMurray JJ, et al., for ARISTOTLE Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;365:981–92.
- [5] Ostojic M, Behfar A, Henry S, et al. C-CURE Multicenter Trial: Lineage Specified Bone Marrow Derived Cardiopoietic Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Ischemic Cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2011;57:E200.
- [6] Liu LC, Voors AA, van Veldhuisen DJ, et al. Vitamin D status and outcomes in heart failure patients. Eur J Heart Fail 2011;13:619–25.
- [7] Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al.; for EMPHASIS-HF Investigators. Eplerenone in patients with systolic heart failure nad mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11–21.
- [8] O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. A Am Coll Cardiol 2010;55:872–8.
- [9] Jacobson AF, Senior R, Cerqueira M, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. J Am Coll Cardiol 2010;55:2212–21.
- [10] The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. N Engl J Med 1997;336:525–33.
- [11] Böhm M, Borer J, Ford A, et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. Clin Res Cardiol 2012. DOI 10.1007/s00392-012-0467-8.

*Doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D.,
Kardiologické centrum Nemocnice Na Homolce,
e-mail: filip.malek@homolka.cz*