

Dlouhodobý efekt fixní kombinace perindopril/bisoprolol u pacienta s ischemickou chorobou srdeční po epizodě srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí levé komory – příklad z praxe

Filip Málek

Kardiovaskulární centrum, Nemocnice Na Homolce, Praha

Inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin a betablokátory mají aditivní efekt na snížení mortality a morbidit pacientů se srdečním selháním a sníženou ejekční frakcí levé komory bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Fixní kombinace perindoprilu a bisoprololu je výhodná, zlepšuje adherenci pacientů k léčbě v případech, kdy je kombinace betablokátoru a inhibitoru ACE indikována. Předkládáme kazuistiku pacienta po epizodě srdečního selhání při ischemické chorobě srdeční, u kterého bylo dlouhodobé podávání fixní kombinace perindopril/bisoprolol spojeno se zlepšením systolické funkce levé komory.

Klíčová slova: fixní kombinace, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání.

Long-term effect of fixed-dose combination of perindopril and bisoprolol in a patient with ischemic heart disease after an episode of heart failure with reduced left ventricular ejection fraction: an example from practice

Angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta blockers have an additive effect on the reduction in mortality and morbidity in patients with heart failure and reduced ejection fraction regardless of the etiology of cardiac dysfunction. Fixed-dose combination of perindopril and bisoprolol is advantageous, improving patient adherence to treatment when a combination of a beta blocker with an ACE inhibitor is indicated. We present a case report of a patient after an episode of heart failure due to ischemic heart disease in whom long-term treatment with fixed-dose combination of perindopril and bisoprolol was associated with an improvement in left ventricular systolic function.

Key words: fixed dose combination, ischemic heart disease, heart failure.

Úvod

Inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin (ACEI) zasahují příznivě do systému renin-angiotenzin-aldosteron. ACEI mají přední místo v terapii arteriální hypertenze, v léčbě nemocných se srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu a v terapii chronického srdečního selhání. ACEI snižují mortalitu u pacientů s chronickým srdečním selháním a se systolickou dysfunkcí levé komory. Snížení mortality je dáno snížením rizika úmrtí pro progresi srdečního selhání (1, 2). ACEI snižují u pacientů

se srdeční dysfunkcí a chronickým srdečním selháním výskyt fatálního infarktu myokardu a snižují riziko náhlé srdeční smrti (3, 4).

U pacientů se stabilní ischemickou chorobou srdeční bez projevů srdečního selhání bylo ve studii EUROPA podávání ACEI perindoprilu ve srovnání s placebem spojeno s významným snížením kombinovaného výsledku: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a srdeční zástava (5).

Betablokátory (BB) jsou účinné u pacientů s ischemickou chorobou srdeční a u nemoc-

DECLARATIONS:

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

There are no conflicts of interest to declare.

Funding/Support:

None.

Author contribution:

F. M. collected the data and wrote the paper.

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2023;22(3):138-141

<https://doi.org/10.36290/kar.2023.026>

Přijato: 12. 6. 2023

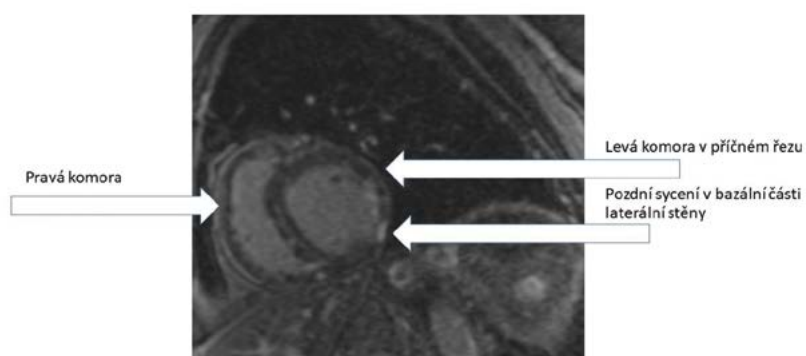
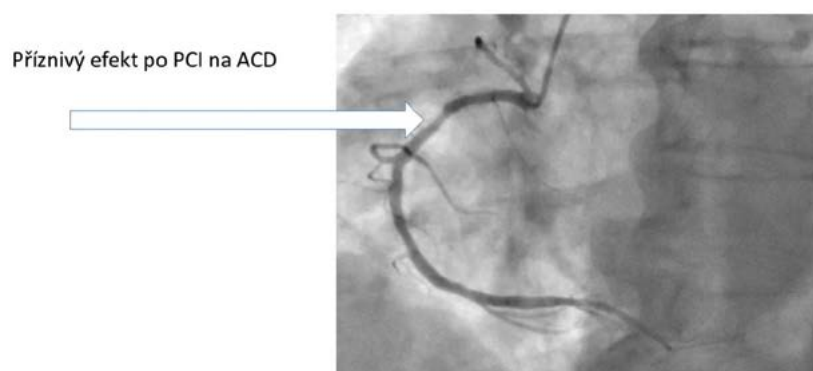
Přijato po 1. přepracování: 18. 7. 2023

Přijato po 2. přepracování: 14. 10. 2023

Článek přijat k tisku: 17. 10. 2023

prof. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

Filip.Malek@homolka.cz

Obr. 1. Nukleární magnetická rezonance srdce**Obr. 2.** Selektivní koronarografie – pravá koronární tepna

ných po infarktu myokardu tím, že snižují tepovou frekvenci a tím zlepšují koronární perfuzi. Snižují také krevní tlak. V akutní fázi infarktu myokardu BB zmenšují rozsah srdečního infarktu a ischemie myokardu, snižují riziko supraventrikulární a ventrikulární arytmie a riziko náhlé srdeční smrti, snižují riziko reinfarktu (6–9). V době reperfuze BB na mortalitu není tak významný, ale je zachován efekt na snížení rizika reinfarktu a anginy pectoris (10).

BB patří do základní skupiny léčby srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce (11). Snižují celkovou a kardiovaskulární mortalitu, riziko selhání srdce jako pumpy, riziko náhlé srdeční smrti a riziko hospitalizace pro srdeční selhání. Konzistentní efekt BB u srdečního selhání byl prokázán v klinických randomizovaných placebem kontrolovaných studiích pro karvedilol, bisoprolol, metoprolol sukcinát a nebivolol (12–16).

Ukazuje se, že kombinace BB a ACEI je u pacientů s ICHS výhodná. Efekt této kombinace je aditivní. Je známo, že kombinace BB a ACEI má větší dopad na snížení rizika celkové mortality,

KV mortality a rizika nefatálního infarktu myokardu, než samotné BB (17).

Popis případu

Pacient kuřák, do 65 let věku bez významné anamnézy, byl v dubnu 2010 přijat na interní oddělení okresní nemocnice pro progresivní námahovou a klidovou dušnost bez bolestí na hrudi. Zjištěn fluidothorax vpravo a zánětlivý plicní infiltrát vlevo, kardiomegalie dle RTG hrudníku. Po ATB terapii jen mírné klinické zlepšení, při echokardiografii zjištěna těžká dysfunkce levé komory s EF LK kolem 20 %, s poruchou kinetiky zadní a laterální stěny levé komory. Koncentrace troponinu (TnI) byla zvýšena jen mírně (63 ng/l při normě 0,0–19,8), bez dynamiky, byla významně zvýšena koncentrace NT-proBNP (3 064 pg/ml). Indikována selektivní koronarografie (SKG), která prokázala významný koronární nále: lehké okrajové nerovnosti na ramus interventricularis anterior, subtotální okluze ramus marginalis II (tepna nejvýše středního kalibru s průsvitem 2,0 mm), významná 70% stenóza pravé věnčité tepny (ACD – arteria coronaria dextra).

Ventrikulografie prokázala dilataci a difúzní hypokinézu levé komory s výpočtem ejekční frakce levé komory 22 %.

Vzhledem k těžké dysfunkci levé komory doplněna magnetická rezonance (NMR) srdce. Byla prokázána těžká difúzní hypokinéza stěn levé komory, ve střední části zadní stěny až akinéza. Analýzou funkce levé komory byla vypočtena ejekční frakce levé komory na 26 %, enddiastolický objem levé komory byl 193 ml, tepový objem 49 ml a srdeční index (CI – cardiac index) 2,1 l/min/m². Index hmotnosti levé komory byl 106 g/m². Při kontrastním vyšetření byl ve střední části zadní stěny a v bazální části laterální stěny přítomen subendokardiální pozdní enhancement s transmuralitou do 50 % odpovídající poinfarktové jizvě, ve střední části zadní stěny byl i menší okrsek s jizvou transmuralního charakteru. V ostatních částech myokardu levé komory bez detekce pozdního enhancementu. (Obr. 1).

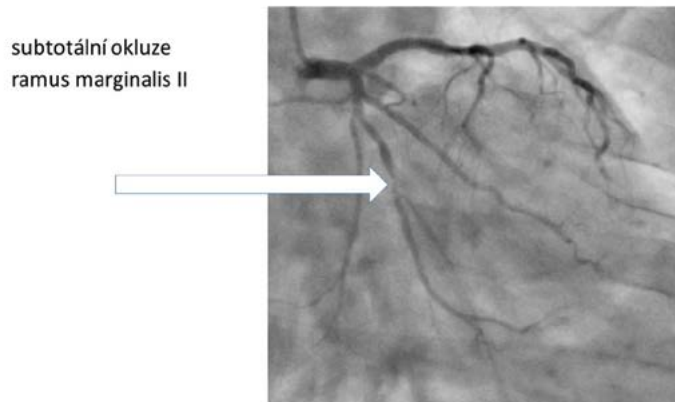
Na základě výsledku SKG a NMR byla provedena perkutánní koronární intervence (PCI) na ACD s implantací stentu DES (drug eluting stent).

Byla zahájena farmakoterapie srdečního selhání kombinací betablokátor, ACEI a spironolakton a pacient byl odeslán do ambulance srdečního selhání.

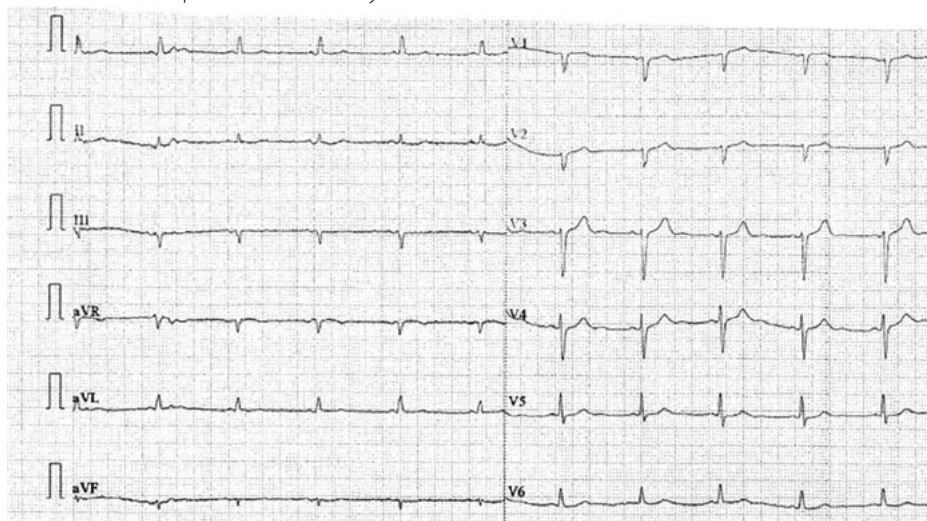
Při prvním vyšetření v ambulanci byl pacient bez obtíží při aktivitách běžné denní činnosti, bez bolestí na hrudi. Kontrolní echokardiografie v září 2010 prokázala zlepšení funkce levé komory s EF > 40 % a došlo i k příznivému poklesu NT-proBNP. Farmakoterapie zahrnovala karvedilol v dávce 2 × 12,5 mg denně, perindopril v dávce 5 mg denně, spironolakton 12,5 mg denně, dále kyselinu acetylosalicylovou ASA 100 mg, klopidogrel 75 mg a 40 mg atorvastatinu. Pro nižší hodnoty krevního tlaku v dopoledních hodinách s poklesem na 100 mmHg po ranní medikaci byl perindopril podáván večer.

Pacient byl zván na pravidelné kontroly klinické a echokardiografické. Při zavedené terapii nedošlo k dalšímu zlepšení funkce levé komory, EF LK zůstávala do roku 2017 na úrovni 40–45 %. Vzhledem k perzistující dysfunkci levé komory s EF kolem 40–45 % a symptomatologii NYHA II byla u pacienta v roce 2017 provedena rekoronarografie prokazující příznivý efekt PCI. Příznivý efekt po PCI na ACD ukazuje obrázek 2. Koronarografický nále z levé věnčité tepně ukazuje obrázek 3.

Obr. 3. Selektivní koronarografie – levá koronární tepna



Obr. 4. EKG nález pacienta se srdeční dysfunkcí a ischemickou chorobou srdeční



Tab. 1. Vývoj echokardiografických parametrů a NT-proBNP

Parametr/ vyšetření	28. 6. 2010	1. 9. 2010	4. 5. 2022
EDD LK mm	60	53	50
ESD LK mm	51	39	33
EF LK %	31	45	63
PK mm	25	26	26
LS mm	37	36	42
E cm/s	47	53	75
A cm/s	95	80	70
E/A	0,49	0,66	1,1
E/E'	NA	NA	8,3
NT-proBNP pg/ml	3 064	1 824	454

EDD LK – enddiastolický rozměr levé komory, ESD – endsystolický rozměr, EF – ejekční frakce, PK – pravá komora, LS – levá síň, E – rychlost časného diastolického plnění, A – rychlost síňové kontrakce, E – průměr rychlostí septálního a laterálního mitrálního anulu, NT-proBNP – N-terminální fragment B-natriuretického peptidu

Elektrokardiografický nález připouští stav po infarktu myokardu spodní stěny (Obr. 4).

S pacientem jsme probrali další možnosti farmakoterapie. Pacient přiznal, že zapomíná obvykle večerní dávku karvedilolu a perindopril. U nemocného jsme zahájili v roce 2017

léčbu fixní kombinací perindopril/bisoprolol v dávce 5/5 mg ráno a byla přerušena léčba karvedilolem. Pacient terapii velmi dobře toleroval, bez poklesu krevního tlaku.

Klinické vyšetření probíhalo v pravidelných intervalech po šesti měsících, byly stále přítomny symptomy odpovídající třídě NYHA II. Došlo

k postupnému zlepšení funkce levé komory, echokardiografie provedená v roce 2019 prokázala mírné zlepšení ejekční frakce na 50–55 %.

Při kontrolní echokardiografii v květnu 2022 bylo zjištěno další zlepšení funkce levé komory prakticky s normalizací kinetiky a ejekční frakce levé komory.

Vývoj hlavních echokardiografických parametrů a NT-proBNP ukazuje tabulka 1.

Diskuze

Ukazujeme případ pacienta, kdy ke zlepšení až normalizaci funkce levé komory došlo s významným časovým odstupem od koronární intervence pro významnou stenózu pravé věnčité tepny u pacienta po epizodě těžkého srdečního selhání bez průkazu akutního koronárního syndromu. Úvodní nálezy byly hodnoceny jako koincidence ischemické a dilatační kardiomyopatie. Nicméně, ke zlepšení funkce levé komory došlo až po zlepšení adherence pacienta k farmakoterapii při použití fixní kombinace perindoprilu s bisoprololem. Při volné kombinaci betablokátoru pacient často zapomínal večerní dávky BB i ACEI, tím bychom mohli vysvětlit perzistující dysfunkci levé komory. Komorová remodelace u pacientů se srdečním selháním je spojena s nepříznivou prognózou. Inhibitory ACE jsou schopny nepříznivou remodelaci ovlivnit navozením reverzní remodelace srdce. Přidání betablokátoru k ACEI je při navození procesu reverzní remodelace aditivní (18).

Závěr

Fixní kombinace bisoprololu s perindoprilem je optimální volbou pro pacienty s ischemickou chorobou srdeční a systolickou dysfunkcí levé komory. Zlepšení adherence pacienta k terapii kombinací ACEI a BB zvyšuje naději na aditivní efekt obou lékových skupin ke zlepšení funkce levé komory a tím i ke snížení rizika progresu srdečního selhání.

Podpořeno MZ ČR – RVO (Nemocnice Na Homolce – NNH, 00023884), IG160502

LITERATURA

1. The CONSENSUS trial study group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the

Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study.

N Engl J Med. 1987;316:1429-35.

2. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991;325:293-302.

3. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. On behalf of SAVE investigators. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction. Results of the Survival And Ventricular Enlargement trial. Circulation. 1994;90:1731-8.

4. Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. Cor Vasa. 2019;61:e471-e480.

5. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). Lancet. 2003;362:782-788.

6. Hjalmarson A, Elmfeldt D, Herlitz J, et al. Effect on mortality of metoprolol in acute myocardial infarction. A double-blind randomised trial. Lancet. 1981;2(8251):823-7.

7. Norwegian Multicenter Study Group. Timolol-induced reduction in mortality and reinfarction in patients surviving acute myocardial infarction. N Engl J Med. 1981;304:801-807.

8. Hawkins CM, Richardson DW, Vokonas PS. Effect of propranolol in reducing mortality in older myocardial infarction patients. The Beta-Blocker Heart Attack Trial experience. Circulation. 1983;67(2):194-7.

9. Olsson G, Rehnqvist N, Sjogren A, et al. Long-term treatment with metoprolol after myocardial infarction: effect on 3 year mortality and morbidity. J Am Coll Cardiol. 1985;5(6):1428-37.

10. Bangalore S, Makani H, Radford M, et al. Clinical Outcomes with β -Blockers for Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. Am J Med. 2014;127:939-953.

11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2022;24:4-131.

12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. N Engl J Med. 1996;334:1349-55.

13. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac In-

sufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet. 1999;353:9-13.

14. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). Lancet. 1999;353:2001-2007.

15. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. 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;106:2194-2199.

16. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). Eur Heart J. 2005;26:215-225.

17. Brugs JJ, Bertrand M, Remme W, et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials. Cardiovasc Drugs Ther. 2017;31(4):391-400.

18. Udelson JA. Ventricular remodeling in heart failure and the effect of β -blockade. Am J Cardiol. 2004;93(9):43-48.