

Klinické použití přípravku ENACARD®

ÚVOD

Kdy přesně, v průběhu vývoje od srdeční nedostatečnosti k městnavému srdečnímu selhání, by měl být podán enalapril? A jak je jeho použití zasazeno do rámce komplexní terapeutické strategie spolu s ostatními tradičními medikamenty?

Vzhledem k tomu, že 75 % psů s onemocněním srdce je postiženo buď mitrální regurgitací, nebo dilatační kardiomyopatií, zabývá se tato diskuse především těmito pacienty. Můžeme odhadovat, že méně než 10 % psů s mitrální regurgitací trpí kongestivním srdečním selháním, zatímco pravděpodobně mnohem vyšší procento psů s dilatační kardiomyopatií projevuje současně městnavé srdeční selhání. Důvodem je možnost včasné diagnostiky mitrální regurgitace v průběhu jejího vývoje díky snadné záchytnosti typických šelestů pomocí auskultace. Naproti tomu psi s dilatační kardiomyopatií začínají být symptomatictí teprve s rozvojem plicní kongesce a edému, jejichž nástup je úzce spjat s terminálním stadiem jejich choroby. Z tohoto důvodu v době, kdy poprvé detekujeme dilatační kardiomyopatii, jsou levá síň a levá komora významně dilatované, plíce vykazují městnání a otok středního až vážného stupně a pacient může projevovat síňovou fibrilaci. Vysoké procento psů s mitrální regurgitací je zjevně asymptomatických, pouze auskultačně vykazují šelest event. zvětšení levé síně případně levé komory, ale bez plicní kongesce či edému. Je nepochybné, že vede-li onemocnění ke zvětšení levé síně, měl by postižený pes dostávat enalapril; dojde-li i ke zvětšení levé komory, pes by měl dostávat digoxin; a furosemid by měl pacient obdržet při zjištění známek plicního městnání a otoku, avšak dříve, než dojde k projevům tachypnoe, eventuálně dyspnoe.

Logické zdůvodnění tohoto přístupu k terapii srdečního selhání je následující. Při zvětšení pouze levé síně indukující mitrální regurgitaci lze důvodně předpokládat, že pokud enalapril redukuje zábrany omezující proudění krve z levé komory do systemického arteriálního oběhu, více krve bude proudit tímto oběhem a menší objem krve bude regurgitován do levé síně. Toto může zpomalovat stupeň levo-síňového zvětšení a pravděpodobně plicní žilní přeplnění a otok plic. Ovšem pokud je regurgitace – zpětný tok krve – rozsáhlejší a vede tak ke zvýšení tlaku v plicním žilním řečišti (včetně levé síně) závažného stupně, potom tento zvýšený žilní tlak v plicích povede k přeplnění levé komory a chronicky zvýší kardiální předtížení (preload).

Chronické zvýšení srdečního předtížení vede k protažení myokardiálních vláken komor, ke snížené účinnosti kontrakce levé komory, ke zvýšené spotřebě kyslíku

a ke sníženému průtoku krve myokardem i k redukci kyslíkového zásobení. To navozuje efekt sestupné spirály, vedoucí následně k městnavému srdečnímu selhání. Skutečně, dokonce ještě před nástupem tohoto selhání, dochází k selhávání myokardu, jak dokazují měření metodami mechanickými i biochemickými. Ke zpomalení tohoto procesu dilatace levé komory je doporučen digitalis.

Někteří veterináři se obávají, že posílení levé komory digitalisem zvýší regurgitační objem. Je však třeba mít na paměti, že před posílením komory bylo sníženo srdeční dotížení (afterload) enalapilem, čímž bylo umožněno pracovat levé komoře proti relativně nižšímu tlaku arteriálního cévního řečiště, do něhož je vypuzován tepový objem.

Je tedy zřejmé, že léčba psů s mitrální regurgitací přináší výsledek? V experimentálních studiích s náhodným výběrem psů s iatrogenní mitrální regurgitací, jimž byl podáván enalapril nebo placebo, byli psi medikováni enalapilem schopni běžet na pohyblivém pásu (běžeckém trenažéru) déle než zvířata, jimž bylo podáváno placebo. Navíc, šest z devíti psů, kteří užívali enalapril, žili jeden rok po zahájení terapie, zatímco ze skupiny placebo pouze dva z devíti psů dožili jednoho roku (Hamlin R.L. et al: Journal of Veterinary Internal Medicine, 1996, 10 (2): 85 – 87).

Existuje tedy přesvědčivý důkaz, že enalapril v monoterapii pomáhá psům s mitrální regurgitací, a to zvýšením zátěžové kapacity a pravděpodobně rovněž prodloužením života.

Pouze pokud se onemocnění zhoršuje a nastupuje otok plic i přes podávání odpovídajícího množství enalaprilu a digoxinu, přidáme diuretika. Proč pouze potom?

Bylo prokázáno, že podáme-li lidem s onemocněním srdce, nikoliv s vážným městnáním a otokem, diuretika, tyto látky sníží objem krve; a že toto snížení krevního objemu aktivuje kompenzační neuroendokrinní mechanismy (např. sympatickou stimulaci, hladinu noradrenalinu, antidiuretického hormonu, aldosteronu), které směřují k zachování krevního objemu. Kromě toho ovšem tyto kompenzační mechanismy současně vedou k vazokonstrikci systémového žilního řečiště, tím zvyšují přesun většího množství krve do plic, které však již obsahují přebytek krve následkem mitrální regurgitace; vedou rovněž k vazokonstrikci systémových arterií a arteriol, čímž zvyšují zátěž, kterou musí již postižené srdce překonávat.

Z těchto důvodů by měla být diuretika rezervována pouze pro případy vážné plicní kongesce a edému plic, kdy diureza bude redukovat jak městnání, tak otok. Objemová deplece, která může nastat při kombinovaném použití enalaprilu s furosemidem, může být detekována

vzestupem sérového kreatininu a není manifestací toxického účinku kombinovaných látek. Vzestup sérového kreatininu je spíše mírou stupně objemové deplece, která slouží jako signál ke snížení dávky furosemidu. Tyto nálezy jsou podporovány klinickými studiemi s enalapilem, v nichž psi medikováni furosemidem a enalapilem nemají vyšší incidenci azotémie než psi, kteří dostávají pouze furosemid.

Na základě předchozích poznatků by měl být vzestup sérového kreatininu nad 15 % původní hladiny signálem k redukcí dávkování, event. vysazení léků.

Bezpečnostní hlediska

Mezi všemi léky používanými k léčbě srdečního selhání u psů není pochyb o tom, že enalapril maleát (ENACARD) má nejpříznivější terapeutický index (ten představuje rozpětí mezi terapeutickou a toxickou dávkou). Optimální dávka se pohybuje mezi 0,5 a 1 mg/kg ž. hm./den per os, ale dávky vysoké 15 mg/kg ž. hm./den (tj. 15 až 30násobek doporučené denní dávky) podávané perorálně po dobu 1 roku zdravým psům nevyvolaly toxický efekt. Případy toxicity u psů nebyly zjištěny v prováděných laboratorních testech ani v terénních studiích. Paradoxně však byl příležitostně u psů se srdečním selháním popsán rozvoj celkové slabosti, letargie a azotémie při nadbytku podávaných léků, včetně enalaprilu. Jedna zpráva hovořila o návratu azotémie po vysazení enalaprilu, kdy bylo současně zachováno podávání ostatních léků.

Závěr

Výsledky experimentálních a klinických studií i zkušeností ukazují, že enalapril v monoterapii či v kombinaci s furosemidem zvyšuje jak kvalitu, tak i délku života u psů s levostranným srdečním selháním. Enalapril podávaný v třicetinásobně vyšší než doporučené dávce nevykazuje žádné známky toxického působení. Vzestup sérového kreatininu o víc než 15 % nad původní hladinu, který se objevuje jako následek objemové deplece při použití jak enalaprilu, tak furosemidu, signalizuje nutnost redukovat použitou dávku, respektive terapii přerušit. Redukce systémového cévního odporu s použitím enalaprilu by měla být preferována před redukcí za použití hydralazinu, poněvadž enalapril rovněž snižuje aortální impedanci a redukuje srdeční zatížení.

Dr. Robert L. Hamlin, Department of Veterinary Physiology and Pharmacology, College of Veterinary Medicine, Ohio State University, USA

Přeložil: MVDr. Michal Gojda