

# Použití enalaprilu v návaznosti na ostatní způsoby terapie chronického srdečního selhání

## Úvod

Ve studiích zahrnujících 417 psů byla testována léčba městnavého srdečního selhání způsobená chronickým onemocněním chlopní (CVD – chronic valvular disease) a dilatační kardiomyopatií (DCM – dilated cardiomyopathy). Byly měřeny klinické a laboratorní ukazatele s cílem ověřit účinnost enalapril maleátu (ENACARD®) u psů se srdečním selháním. Současně byl zjišťován vztah mezi hladinou močoviny v krvi, koncentrací sérového kreatininu a sérového digoxinu s ohledem na odlišnosti v jednotlivých léčených skupinách.

## Studie s enalapilem

Údaje byly získány ze čtyř velkých multicentrických studií, které zahrnovaly psy s lehkým (modif. NYHA Class II), středním (modif. NYHA Class III) nebo vážným (modif. NYHA Class IV) srdečním selháním způsobeným CVD nebo DCM. Všichni vyjma 12 psů byli léčeni standardní terapií srdečního selhání (furosemid s digoxinem nebo bez digoxinu) rozšířenou o podávání placebo nebo enalapril tablet. Účinnost enalaprilu byla zjišťována po dobu 21 až 28 dnů ve třech studiích nebo po dobu až 15,5 měsíce ve čtvrté studii. Psi byli ve všech studiích hodnoceni před léčbou, v jejím průběhu a po skončení léčby.

Hodnocení zohlednilo výsledky klinického, elektrokardiografického, hemodynamického, echokardiografického a radiografického vyšetření a dále posuzovalo kompletní krevní obraz, ukazatele biochemického vyšetření krevního séra, vyšetření moči a koncentraci sérového digoxinu.

## Výsledky

Hemodynamické hodnoty u psů užívajících enalapril byly signifikantně ( $p < 0,05$ ) zlepšené po 24 hodinách léčby včetně redukce plicního kapilárního tlaku 8 hodin po podání a snížení srdeční frekvence, tlaku krve a plicního arteriálního tlaku po prvních 24 hodinách. Po 21 až 28 dnech léčby enalapilem v kombinaci se standardní terapií bylo zjištěno signifikantní ( $p < 0,05$ ) zlepšení v několika klinických ukazatelích: zvýšení kapacity pro fyzickou zátěž (snížení klasifikace srdečního selhání), snížení plicního edému, zvýšení pohyblivosti i zlepšení všeobecných hodnotících kritérií. Byla zjištěna nižší mortalita, menší počet psů musel být ze studie vyřazen vzhledem ke zjištěnému zvýšení stupně srdečního selhání. Dlouhodobé studie (LIVE study) sledující 148 psů zahrnovaly časový úsek, během něhož mohla sledovaná zvířata zůstat zařazena v pokusu, tedy dobu, jejíž ukončení bylo dáno úhynem nebo přemístěním z důvodu výrazného zhoršení klinického stavu. Psi, jimž byl podáván enalapril a u nichž byla prováděna standardní terapie srdečního selhání, zůstávali zařazeni v tomto pokusu po dobu  $169 \pm 14$  dnů na rozdíl od psů, kteří byli léčeni pouze standardní terapií srdečního selhání spolu s placebem ( $90 \pm 12$  dnů;  $p < 0,01$ ). Byl rovněž sledován účinek terapie enalapilem

na délku přežití u dobrmanů. Sledovaná skupina psů tohoto plemene v počtu 17 zvířat zůstávala zařazena v pokusu po dobu  $80 \pm 11$  dnů v porovnání s druhou skupinou 19 dobrmanů, jimž byla podávána standardní terapie srdečního selhání s placebem a u nichž doba setrvání v pokusu byla v průměru asi o polovinu kratší ( $38 \pm 8$  dní;  $p < 0,01$ ). U všech ostatních plemen zůstávali psi léčení enalapilem a standardní terapií srdečního selhání (skupina čítající 60 zvířat) v pokusu po dobu  $189 \pm 15$  dnů, zatímco skupina s aplikovanou standardní terapií srdečního selhání spolu s placebem (52 psů) zůstávala zařazena v pokusu po  $110 \pm 14$  dnů ( $p < 0,05$ ). Mezi psy, kteří uhynuli následkem městnavého srdečního selhání nebo u nichž došlo k náhlé smrti, žili psi léčení enalapilem přibližně o polovinu déle než psi léčení placebem, což prokazuje vliv enalaprilu na delší přežitelnost u pacientů se srdečním selháním.

V jiných studiích (COVE and OLIVE studies) zahrnujících 359 psů bylo zjištěno, že prevalence azotemie v placebo skupině byla na obdobné úrovni jako ve skupině léčené enalapilem. Konkrétně byl zjištěn podíl azotemických zvířat ve skupinách placebo/enalapril  $14,3\%/15,0\%$  (1. – 7. den),  $15,6\%/16,6\%$  (8. – 20. den) a  $18,4\%/16,2\%$  (21. – 28. den). Na základě analýzy výsledků ze tří studií (IMPROVE, COVE and OLIVE studies) byla zjištěna korelace mezi hladinou močovinného dusíku v krvi (BUN – blood urea nitrogen) a dávkou furosemidu v průběhu sledování (2 – 4 týdny); hladina BUN nebyla naopak v korelaci s dávkou enalaprilu nebo digoxinu. Hladina kreatininu nebyla v korelaci s dávkou furosemidu, enalaprilu nebo digoxinu.

Koncentrace sérového digoxinu nebyla ovlivněna dávkou furosemidu nebo enalaprilu.

Během těchto studií se azotémie vyskytovala sporadicky. Pozitivní vztah mezi hladinou BUN a dávkou furosemidu podporuje doporučení, aby v případě výskytu azotémie u psa se srdečním selháním léčeného furosemidem a enalapilem, případně digoxinem, byla v první řadě snížena dávka furosemidu.

## Doporučení pro terapii

Léčebné postupy vycházejí ze znalosti stupně srdečního selhání a z klinických příznaků spojených s chorobou.

Stupeň I (uvedené modif. klasifikace NYHA) postrádající patofyziologické změny nevyžaduje bezprostředně terapii, vhodné je zabránit nadměrnému příjmu soli a nepřiměřené fyzické zátěži. Doporučitelné jsou častější pravidelné kontroly.

Stupeň II (modif. NYHA) s prokázaným zvětšením levé komory (RTG, echokardiografie, EKG) vyžaduje nasazení léčby. Vhodné je zvážit použití ACE inhibitorů, např. enalaprilu v dávce  $0,5$  mg/kg ž. hm. jedenkrát denně a poněkud omezit příjem soli. Furosemid a digoxin jsou zpravidla rezervovány pro srdeční selhání, které není v tomto stupni onemocnění zjevně manifestováno. Sledování biochemických parametrů krve monitorujících funkci ledvin stejně jako další

abnormality je velmi důležité v začátku léčby a také později v pravidelných intervalech.

Stupeň III (modif. NYHA) je charakterizován nástupem časné kardiální dekompenzace zahrnující dyspneu, orthopneu, kašel kardiálního původu a paroxysmální plicní edém. V pokročilejších případech se může vyvinout ascites a další známky pravostranného srdečního selhání. Tito pacienti by měli být razantně léčeni kombinací kardiiovaskulárně aktivních látek včetně ACE inhibitorů, např. enalaprilu. ENACARD, určený pro použití u psů se srdečním selháním, je zpočátku dávkován v množství  $0,5$  mg/kg ž. hm. jedenkrát denně. V případě neadekvátní klinické odpovědi v průběhu dvou týdnů může být zvýšena četnost podávání na dvakrát denně s celkovou denní dávkou  $1$  mg/kg ž. hm. Terapii enalapilem by mělo předcházet nasazení diuretik (furosemid nebo thiazidové preparáty), přičemž dávka furosemidu se pohybuje v rozsahu  $0,5 - 2,0$  mg/kg ž. hm. 2x až 3x denně. Po 2 – 4 dnech, dojde-li ke stabilizaci pacienta, je vhodné začít s podáváním enalaprilu. Digoxin by měl být ordinován od okamžiku stanovení diagnózy v obvyklé dávce  $0,22$  mg/m<sup>2</sup> 2x denně. Velmi vhodným se jeví doporučení restrikce soli v potravě, k čemuž se přistupuje zpravidla již při zahájení farmakoterapie. Tyto dietetické změny je třeba zavádět zvolna během několika týdnů, aby se zabránilo inapetenci.

Stupeň IV (modif. NYHA) zahrnuje psy v akutním srdečním selhání s příznaky plicního edému a obvykle pravostranného selhání. Příznaky jsou přítomné i v klidu a vyvolávají známky mimořádného vyčerpání již při nepatrné zátěži. Tito pacienti vyžadují naprostý klid s vyloučením jakékoliv fyzické zátěže. Terapie sleduje navození vazodilatace zpravidla prostřednictvím diuretik (nejčastěji parenterálně podávaným furosemidem) ve vyšších iniciálních dávkách, podporovaných krátkodobě působícími topickými vazodilatátory (nitroglycerin).

Součástí léčby je použití digoxinu, perorální vazodilatátory (např. hydralazin) jsou podávány během prvního dne. Po stabilizaci pacienta se přikročí k podávání enalaprilu. O dávkování ENACARDu platí již výše zmíněná pravidla, monitorování biochemických parametrů pacienta ve III. a IV. stupni má nezanedbatelný význam především s ohledem na sledování funkce ledvin. Ostatními tradičními medikamenty používanými při řešení akutní formy srdečního selhání jsou amrinon, milrinone, dobutamin, digitoxin, aminophyllin, morfin a příležitostně antiarytmika, případně beta blokátory.

V uvedených studiích bylo prokázáno, že enalapril upravuje klinické projevy srdečního selhání a zvyšuje délku přežití i kvalitu života u psů s uvedeným onemocněním. Výsledky rovněž dokládají, že enalapril může být bezpečně používán s některými dalšími terapeutickými způsoby řešení srdečního selhání a jeho následky.

Stephen J. Ettinger, DVM, DACVIM, Antonio M. Benitz, DVM, MS, Glenn F. Ericsson, MS  
Překlad: MVDr. Michal Gojda