

Direkt vasodilatátorok és digitális alkalmazása krónikus szívelégtelenségben

Dékány Miklós

A szisztolés diszfunkcióval járó krónikus szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezeléséhez a standard diuretikus és neurohormonális antagonistákkal szemben szükség lehet a direkt értágító dihidralazin és nitrát kombinációjának, valamint a digitális alkalmazására is.

Hidralazin/dihidralazin és nitrát adását abban az esetben javasolják, ha az angiotenzinkonvertázgátló vagy angiotenzinreceptor-blokkoló gyógyszerek nem alkalmazhatók. Fontos, hogy ilyenkor béta-receptor-blokkoló kezelésben is részesüljön a beteg. Nem szűnő vagy fokozódó panaszok esetén a standard gyógyszeres kezelést ezzel a gyógyszer-kombinációval érdemes kiegészíteni.

Hasonló esetben jön szóba a digitális készítmények, legtöbbször a digoxin adása is. Különösen magas kamrafrekvenciával járó pitvarfibrillációban lehet előnyös a szer hatása. A kedvező túlélési eredmény érdekében a digoxin adagja ne haladja meg a napi 0,125 mg-ot! A kis test- és izomtömeg, a szignifikánsan csökkent veseműködés miatt a dózist tovább kell csökkenteni. A vese funkció nagyfokú beszűkülése esetén digoxin helyett digitoxin adható.

krónikus szívelégtelenség, digitáliskezelés, direkt vasodilatátorkezelés

THE USE OF DIRECT VASODILATORS AND DIGITALIS IN CHRONIC HEART FAILURE

For the optimal treatment of heart failure patients with systolic dysfunction, supplementation of the standard diuretics plus neurohormonal antagonists treatment with the direct vasodilator combination dihydralazine+nitrate, as well as with digitalis may be necessary.

Addition of hydralazine/dihydralazine+nitrate to the treatment of chronic heart failure is recommended if ACE-inhibitors or angiotensin-receptor blockers cannot be administered. Beta blockers should also be used in these cases. If symptoms persist or worsen, addition of this combination to the standard therapy is reasonable.

Supplementation with digitalis, mostly digoxin should be considered in similar conditions. It can be especially beneficial for patients with high-ventricular-rate atrial fibrillation. To achieve maximal survival benefit, the dose of digoxin must not exceed 0.125 mg/day. Low body weight or muscle mass, significantly reduced renal function may make further dose reduction necessary. If renal function is severely limited, digitoxin instead of digoxin may be used.

chronic heart failure, digitalis therapy, direct vasodilator therapy

dr. Dékány Miklós (levelezési cím/correspondence): Országos Gyógyintézeti Központ, Kardiológiai és Belgyógyászati Osztály/National Medical Center, Department of Cardiology and Internal Medicine;

H-1135 Budapest, Szabolcs u. 33–35. E-mail: dekany@ogyik.hu

Érkezett: 2007. február 23. Elfogadva: 2007. április 10.

A krónikus szívelégtelenség gyógyszeres kezelése terén az elmúlt 20 évben elért eredményeket túlzás nélkül lehet diadalútnak tekinteni. A legnagyobb sikerek kétségtelenül a neurohormonális antagonistákhoz, a folyadékretenció megszüntetéséhez szükséges diuretikus kezelés mellett alkalmazott angiotenzin-konvertáz- (ACE-) gátlókhöz, az angiotenzin-receptor- (ARB) és béta-receptor-blokkolókhöz, valamint az aldosteronantagonistákhoz fűződtek. Ugyanakkor nagyszámú olyan beteg van, akiknél a fenti kezelés ellenére is súlyos marad a szívelégtelenség, a tünetek megmaradnak, súlyosbodik a kórkép. A folyamat megállításához, illetve visszafordításához további gyógyszerek adása vagy nem gyógyszeres kezelések alkalmazása válhat szükségessé. A következőkben a direkt értágítók és a digitáliszkészítmények szerepét és jelentőségét tárgyalom. A téma fontosságát jelzi, hogy újabban olyan vizsgálati eredmények váltak ismertté, amelyek mindkét gyógyszercsoport pozícióját jelentősen erősítették.

Vasodilatátorok

Bár számos más értágító készítménnyel is történtek próbálkozások, nyugodtan mondhatjuk, hogy jelenleg a hidralazin, illetve dihidralazin és a nitrátvegyületek sorába tartozó izoszorbid-dinitrát vagy az izoszorbid-mononitrát azok a szerek, amelyek sikerrel alkalmazhatók krónikus szívelégtelenségben, s a legújabb irányelvek is ezeket javasolják (1–3).

A szisztolés diszfunkcióval járó krónikus szívelégtelenség optimális gyógyszeres kezeléséhez szükség lehet a direkt értágító dihidralazin és nitrát kombinációjára, valamint digitális alkalmazására is.

A hidralazin, illetve dihidralazin hatásmechanizmusának lényege, hogy csökkentik az arteriolák tónusát, mérséklék a szisztémás perifériás rezisztenciát, könnyítik a bal kamra ürülését, azaz az utóterhelés csökkentésével emelik a bal kamra verőtérfogatót és javítják az ejekciós frakciót. Hatásuk árnyoldala, hogy – főleg enyhe szívelégtelenségben – reflexsympathicotoniát, a szívfrekvencia növekedését idézhetik elő. Fontos, hogy – különösen előrehaladott szívelégtelenségben – nem csökkentik jelentősen a vérnyomást, és nem károsítják a vese perfúzióját sem. Újabban a

szer kedvező antioxidáns, a nitráttolerancia kialakulását gátló, endoheldiszfunkciót csökkentő hatásait is kimutatták (4).

A nitrátok dominálónan a vénás oldalon fejtik ki értágító hatásukat, csökkentik a vénás beáramlást a jobb szívfélbe, az arteria pulmonalis nyomását, a pulmonális kapilláris éknyomást, a bal pitvari nyomást, a diasztolés beáramlás mérséklése révén csökkentik a bal kamra diasztolés volumenét és nyomását, a bal kamra előterhelését. Kisebbítik dilatált bal szívfél esetén a mitralis szájadékot, ezáltal is csökkentve a funkcionális mitralis regurgitatio mértékét. Az utóbbi kedvező hatással a

véráramlás redisztribúcióját előidézve, a dominálónan az arteriolák rezisztenciáját csökkentő hidralazin és dihidralazin is rendelkezik.

A nitrátoknak a hidralazinhoz hasonlóan kedvező celluláris hatásai is vannak: emelik a nitrogén-monoxid szintjét, és több vizsgálatban antimitotikus hatásukat is kimutatták.

Mindkét szer csökkenti a szívelégtelenségben bizonyítottan patológiás szerepet játszó, a neurohormonális aktivációt kiváltó és fenntartó bal kamrai és bal pitvari fokozott falfeszülést is.

A szívelégtelenség kezelésében elért eredmények

Bár több megfigyeléses tanulmány kimutatta önálló alkalmazásuk sokszor kedvező hemodinamikai és klinikai hatását is, de a kemény végpontokban egyértelműen kedvező eredményeket a két szer kombinációjának adásával sikerült elérni.

VHeFT-I

Az első, szívelégtelenségben szenvedő betegek túlélésére gyakorolt hatást is vizsgáló, nagy multicentrikus, randomizált, placebóval kontrollált tanulmány a VHeFT-I (Vasodilator Heart Failure Trial I) volt (5).

Enyhe és közepes súlyosságú szívelégtelenségben szenvedő, optimális digitális- és diuretikus kezelésben részesülő 642 beteg közül a hidralazin és izoszorbid-dinitrát (ISDN) kombinációt kapók csoportjában a követési időszak második évének végén 34%-os ($p < 0,02$), harmadik évének végén 36%-os mortalitáscsökkenést mutattak ki a placebo-csoportéhoz képest. Az ejekciós frakció szignifikáns növekedését is észlelték. A direkt értágítók együttes adása volt az első olyan kezelési forma, amelyről nagy, kontrollált tanulmány bizonyította, hogy alkalmazásával nemcsak a betegek panaszait, hanem a szívelégtelenség hosszú távú kimenetelét is kedvezően befolyásolhatjuk.

A tanulmányban gyakran észlelt mellékhatásokat (fejfájás, szédülés, gastrointestinalis tünetek) a túl nagy dózisok alkalmazása magyarázhatja.

VHeFT-II

Az ACE-inhibitorok, valamint a hidralazin és ISDN kombináció terápiás hatásának összehasonlítását célzóva szervezték meg a VHeFT-II (Vasodilator Heart Failure Trial II) tanulmányt (6).

Digitálisszal és vizelethajtóval kezelt enyhe vagy mérsékelt szisztolés diszfunkcióval járó szívelégtelenségben szenvedő 804 beteget soroltak be a tanulmányba. A hidralazin és ISDN cél- és átlagdózisai azonosak voltak, illetve hasonlítottak a VHeFT-I tanulmányban alkalmazottakhoz. Az enalapril a betegek többsége által elért céldózis – napi 2×10 mg – közel azonos volt az első, átütő sikerrel végződött CONSENSUS-I, ACE-inhibitor-tanulmányban elért napi 18,4 mg-os át-

lagdózissal. Az alapbetegség 53%-ban koszorúér-betegség volt, a betegeket átlag 2,3 évig követték. A két kezelési mód mellett közel azonos arányban jelentkeztek mellékhatások, a betegek mindkettőt jól tolerálták. A hidralazin és ISDN kombinációt kapók csoportjában a fejfájás, míg az enalapril szedőknél a hypotensio, a köhögés és az azotaemia fordult elő gyakrabban. Az enalaprillal kezelték között a túlélés valószínűsége két év után nagyobb volt ($p=0,01$), a betegeknek 18%-a halt meg, szemben a másik csoport 25%-os halálozásával. Ez a tendencia a tanulmány későbbi időszakában is folytatódott, de a két csoport mortalitása közti különbség a teljes követési időszakot tekintve már nem különbözött szignifikánsan. Érdemes kiemelni, hogy csak az enyhe szívelégtelenségben szenvedők két csoportja között mutatkozott szignifikáns különbség a túlélés valószínűségében. A betegek közel fele NYHA III-IV. funkcionális osztályba tartozott, és ebben a csoportban azonos volt a két terápiás módszer túlélésre gyakorolt hatása. Az enalaprillal kezelték között kevesebb hirtelen halál (37% vs. 46%) fordult elő, ugyanakkor a szívelégtelenség progressziója miatti halálozás gyakoribb volt. A hidralazint és ISDN-t szedő betegek esetében tartósan is nagyobb mértékben javult, illetve növekedett a bal kamra szisztolés funkciója és a terhelési kapacitás, mint az enalaprillal kezeltéknél (7).

Az előbbi elemzésből megállapítható, hogy az enalapril kedvezőbb hatása a direkt értágítókkal kezelt enyhe szívelégtelenségben szenvedők alcsoportjában észlelt magasabb halálozásnak, a hirtelen halál gyakoribb előfordulásának volt tulajdonítható. Joggal feltételezhető, hogy a direkt értágítók arrhythmogen mellékhatása az elsősorban enyhe szívelégtelenségben jelentkező neurohormonális ellenreguláció, a szimpatikus tónus fokozódásának eredménye lehetett.

Az előbbi megállapítással egybecseng az a VHeFT-I tanulmányban tett fontos megfigyelés, hogy enyhe szívelégtelenségben, illetve 35% feletti ejekciós frakciójú betegek esetében a hidralazin és ISDN kombinációja nem javította a betegek túlélését (8).

A-HeFT

Logikusnak tűnt, hogy a neurohormonális antagonistá hatású szerek, elsősorban a béta-receptor-blokkolók csökkenthetik vagy megszüntethetik a direkt értágítók arrhythmogen hatását, és ezáltal nemcsak a tünetek, hanem a túlélés vonatkozásában is pozitív additív hatásuk lehet. Hosszú ideig váratott magára egy olyan tanulmány, amelyben a direkt értágítók hatását olyan súlyosabb (legalább NYHA III. osztályú) szívelégtelenségben szenvedő betegeken vizsgálták, akik optimális neurohormonális antagonistá kezelésben (ACE-gátlók vagy angiotenzinreceptor-blokkolók, béta-receptor-blokkolók, aldosteronantagonisták) részesültek. A tanulmány várható sikerének valószínűségét erősítette, hogy afroamerikaiakat vontak be a vizsgálatba, akikről a VHeFT-I és -II vizsgálatokban kiderült, hogy a kaukázusiaknál kedvezőbben reagáltak a hidralazin és ISDN kombinációjára (9).

A tervezettnél hamarabb, 2004-ben lezárták az úgynevezett A-HeFT tanulmányt (African-American Heart Failure Trial) (10). Összesen 1050, önmagát afroamerikainak valló, döntően NYHA III. funkcionális osztályba tartozó beteg esetében hasonlították össze a fix arányú izoszorbid-dinitrát és hidralazin (20 mg és 37,5 mg tablettánként) hatását placebóval. A céldózis napi 3×2 tablettá volt. A betegek a diuretikum mellett ACE-gátló vagy ARB-, béta-receptor-blokkoló, digoxin- és közel 40%-ban spironolaktonkezelésben részesültek; 17%-uk rendelkezett implantálható defibrillátorral, 2%-uk reszinkronizációs pacemakerrel. A tanulmány megszakítását az összhála-lozás robusztus, 43%-os csökkenése indokolta. Az első kórházi felvétel rizikója 33%-kal csökkent, szignifikánsan javult az életminőség-pontszám, és egy későbbi elemzés szerint javult a bal kamra ejekciós frakciója, miközben megkisebbedett a bal kamra végdiasztolés mérete is.

A direkt értágítók alkalmazásának indikációja

Annak ellenére, hogy a kedvező hatás nem extrapolálható teljes mértékben a kaukázusi populációra, az A-HeFT tanulmány eredménye alapján jelentősen javult a dihidralazin és nitrát kombinációjának eddig háttérbe szorított terápiás pozíciója. Az AHA (American Heart Association) és az ACC (American College of Cardiology) 2005-ben szerkesztett irányelveiben IIa szintű ajánlásként szerepel, azaz a kombináció adása javasolható a neurohormonális antagonisták és diuretikumkezelés ellenére továbbra is panaszos betegek esetében. Ebben a helyzetben az afroamerikai betegeknél az ajánlás első osztályú. A 2006-ban megújított magyar, a szívelégtelenség kezelésével foglalkozó irányelvekben hasonló ajánlást fogalmaztak meg az izoszorbid-dinitrát és dihidralazin alkalmazásával kapcsolatban.

Több szakértő véleményével egyetértve úgy gondoljuk, hogy hiba befolyásolhatatlannak minősíteni a szívelégtelenséget anélkül, hogy ne kísérelnénk meg a hidralazin és nitrát kombinációjával kiegészíteni a kezelést. Mások és saját tapasztalataink szerint is az intraktábilisnak tartott betegek nagy része szignifikáns klinikai és balkamrafunkció-javulással reagál erre a kiegészítésre. Kiemelkedő fontosságú, hogy a direkt vasodilatátorok kombinációja nem befolyásolja károsan a vesefunkciót, alkalmazásuk esetén jelentősen csökkenhet a diuretikumsükséglet, ritkán alakul ki a sokszor végzetes cardiorenalis szindróma.

Ugyancsak fontos szerepe lehet a kombinációnak abban az esetben, amikor a beteg nem tolerálja sem az ACE-gátlókat, sem az angiotenzinreceptor-blokkoló-

Fontos szerepe van a direkt értágítóknak ACE-gátlókkal és ARB-vel szembeni intolerancia, progrediáló vesefunkcióromlás, illetve nagyfokú hypotensio esetén.

1. TÁBLÁZAT

Az angiotenzinreceptor-blokkoló candesartan, valamint a hidralazin és nitrát kombinációja hatásának összehasonlítása; a két betegcsoport (CHARM-added és A-HeFT vizsgálat) legfontosabb adatai

	CHARM-added	A-HeFT
Ischaemiás cardiomyopathia	62,4%	23%
NYHA	II: 24,1% III: 72,8%	III: 95,7% IV: 4,0%
BKEF	28%	24%
Kiindulási vérnyomás	szisztolés: 124,7±18,6 diasztolés: 75,0	szisztolés: 127,2±17,4 diasztolés: 77,6
Vérnyomáscsökkenés (placebóhoz képest)	4,6/3,0 Hgmm	3,1/3,2 Hgmm
Diabetes mellitus	29,5%	44,8%
Cardiovascularis halálozás	16% (p=0,029)	?
Összhalálozás-csökkenés	11% (ns)	43% (p=0,01)

NYHA: New York Heart Association – klinikai állapotbesorolás; BKEF: a bal kamra ejekciós frakciója; ns: nem szignifikáns

kat, például jelentős, progrediáló vesefunkció-romlás, illetve nagyfokú hypotensio esetén. Ilyenkor a béta-receptor-blokkoló, digitális- és diuretikus kezelést érdemes kiegészíteni vasodilatátorokkal.

Az új irányelvek, közöttük a magyar sem javasolja (2, 3) az úgynevezett hármas RAAS- (renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer) gátló kezelés rutinszerű alkalmazását, vagyis az ACE-inhibitor, az aldoszteronantagonista és az angiotenzinreceptor-blokkoló együttes adását. Ilyenkor a gyakran elégtelen betegkontroll mellett nagyfokú vesefunkció-károsodás, nemegyszer életveszélyes hyperkalaemia alakulhat ki, a beteg veszélyeztetése jóval nagyobb lehet a kezelés kedvező hatásánál. Ha

az angiotenzinreceptor-blokkoló helyett a hasonlóan kedvező hatású hidralazin és nitrát kombinációját adjuk a betegek panaszainak enyhítésére, a balkamrafunkció és az életkilátások javítására, nem kell számolnunk a fenti veszélyes mellékhatásokkal.

Az 1. táblázat az angiotenzinreceptor-blokkoló candesartan, illetve a hidralazin és nitrát kombinációjának mint az optimális – ACE-gátlót, béta-blokkolót és spironolaktont is tartalmazó – kezeléshez adott kiegészítés hatását és a vizsgált betegek jellemzőit hasonlítja össze. (A CHARM Added tanulmányban a kezelést candesartannal, a fent leírt A-HeFT tanulmányban a hidralazin és nitrát kombinációjával egészítették ki.)

A fenti adatok alapján tehát jogos elvárás, hogy a direkt értágító kezelés jelenleg háttérbe szorított szerepe megváltozzon. El kell érni, hogy minél szélesebb körben alkalmazzák, hiszen – elsősorban a szívelégtelenség előrehaladottabb stádiumában – előnyös hatásait mind elméleti, mind patofiziológiai megfontolások, de ami ennél lényegesebb, vizsgálati eredmények, kontrollált tanulmányok eredményei is támogatják. Tanulságos és nehéz nem észrevenni, hogy a direkt értágítók ko-

rábbi teljes háttérbe szorítása és az, hogy csaknem teljesen kikerültek a szívelégtelenség kezelésének gyakorlatából, kereskedelmi érdekekkel, illetve azok hiányával magyarázható. Az, hogy az A-HeFT vizsgálatot sikerült megszervezni, nem kismértékben tulajdonítható a kombinált tablettára (BiDil) hosszú évekre jelentős profitot hozó szabadalmának.

Gyakorlati alkalmazás

A dihidralazin- és nitrátkezelés *kontraindikációját* a bőrkiütések formájában jelentkező túlérzékenység mellett az anamnézisben szereplő, ritkán előforduló, hidralazin okozta májkárosodás, icterus, valamint a lupuserythematosussejt-pozitivitás kialakulása jelentheti. Halmozott kamrai extraszisztolék, gyakori non sustained kamrai tachycardiás epizódok esetén a hidralazin- vagy dihidralazinkezelés csak szoros ellenőrzés mellett javasolt. A nitrátok adása folyadékhiány vagy nagyfokú hypotensio esetén ellenjavallt.

Magyarországon nem áll rendelkezésre kombinált tablettára, ezért a két gyógyszert – a dihidralazint és a nitrátok közül a legkedvezőbb farmakológiai sajátságokkal rendelkező izoszorbid-mononitrátot – alacsony kezdőadagban, az adagot fokozatosan, a beteg reakciójától függően, a dihidralazin esetében 3×25 vagy 3×50 mg-ig, a mononitrát esetében napi 1×100-120 mg-ig javasolt növelni.

A *mellékhatások* mind a két szer esetében legtöbbször fejfájás, szédülés formájában jelentkeznek, ezek intenzitása tartós kezelés mellett rendszerint csökken, csak ritkán teszi lehetetlenné a szer alkalmazását. Elsősorban a nitrátok idézhetnek elő hypovolaemiás állapotban szimptomás hypotensiót. A dihidralazinkezelést a szignifikáns májenzimszint-emelkedés, icterus fellépése is akadályozhatja. A fenti adagolás mellett csak elvétve észlelhetők gastrointestinalis mellékhatások.

ACE-gátló,
ARB és
aldoszteron-
antagonista
együttes
adása nem
javasolt.

Digitáliskezelés

A szívelégtelenség kezelésében hosszú évtizedeken keresztül a több mint 200 éve ismert digitális volt az egyetlen hatásos gyógyszer. Ugyanakkor a szer terápiás értéke folyamatosan viták tárgyát képezte. A digoxinról már korán kontrollált tanulmány bizonyította, hogy növeli a szívelégtelenségben szenvedő betegek terhelési kapacitását, a bal kamra ejekciós frakcióját, és csökkenti a szívelégtelenségre jellemző panaszokat. Két kontrollált, randomizált, úgynevezett gyógyszer-megvonásos tanulmány (11, 12) bizonyította, hogy a szívelégtelenségben szenvedő betegeknek az ACE-gátlókkal vagy azok nélkül alkalmazott digitáliskezelés megvonása a szívelégtelenségre jellemző tünetek fokozódását, a terhelési kapacitás csökkenését, a balkamra-funkciós paraméterek romlását eredményezi.

A kedvező eredmények mellett már korán felmerültek a szerrel kapcsolatos negatívumok is: egyesek arrhythmogen, a hirtelen halál gyakoriságát növelő mellékhatásának veszélyét hangsúlyozták, s különösen kedvezőtlennek tartották alkalmazását myocardialis ischaemia fennállása esetén.

The Digitalis Investigation Group tanulmány

A viták lezárását célozva az Amerikai Nemzeti Szív, Tüdő és Vér Intézet (NHLBI) megszervezte a DIG (The Digitalis Investigation Group) tanulmányt (13). A randomizált, placebóval kontrollált tanulmányba 7788, sinusrhythmusban lévő beteget vontak be, és 37 hónapig követték őket. A betegek döntő többségénél szisztolés balkamra-diszfunkciót, 45%-ánál alacsonyabb ejekciós frakciót mértek. Ebben az időszakban a béta-receptor-blokkolók még nem tartoztak a szívelégtelenség terápiás arzenáljához. Az összhalálózást illetően nem lehetett kimutatni különbséget a placebóhoz képest. Ugyanakkor kedvező hatásokat is észleltek a digitáliszt kapó betegek csoportjában: 12%-kal csökkent a fokozódó szívelégtelenség miatti halálozás relatív rizikója, és 28%-kal a fokozódó szívelégtelenség miatti hospitalizációé. Kedvezőtlen volt a hirtelen halál gyakoriságának 14%-os relatívrizikó-növekedése, valamint az ischaemiás myocardialis események számának mérsékelt fokú szaporodása is. A digoxinnal kezelt nők csoportjában nőtt a halálozás a placebocsoporttal összehasonlítva. A digoxint napi 1-1,5 tablettás dózisban alkalmazták, az akkor elfogadott irányelveknek megfelelően, amely szerint a digoxin szérumszintje 0,8–2,0 ng/ml-ig terjedhetett. A felső határ vonalat eredetileg a digoxintoxicitás elkerülése céljából állapították meg.

A digitális kedvező hatását kezdetben az inotropia fokozásával magyarázták. A szer blokkolja a nátrium-kálium- (Na-K) ATP-áz enzimet, és ennek következtében fokozódik az intracelluláris kalciumszint, amelyről ugyanakkor tudott, hogy arrhythmogen hatású, és kedvezőtlenül befolyásolhatja a betegek túlélését. Ma azt gondoljuk, hogy a digitálisglikozidák kedvező hatásukat más módon érik el. A Na-K-ATP-áz enzim gát-

lása nemcsak a szívizomban, hanem például a vagus afferens rostjaiban is létrejön, érzékenyítve a baroreceptorokat visszaállítja a szívelégtelenségben csökkent baroreceptor-reflexválaszt és csökkenő szimpatikus aktivitást, alacsonyabb szérumszintű norepinephrin-szintet eredményez. A Na-K-ATP-áz enzim renális gátlása növeli a distalis tubulusokba jutó nátrium mennyiségét, s ezáltal csökken a vese reninkiválasztása is. Bebizonyosodott, hogy ezek a kedvező neurohormonális hatások már kis dózisban, alacsony (0,7 ng/ml alatti) szérumszintű koncentrációnál is érvényesülnek.

Dózis-hatás összefüggés-vizsgálatok

Az előbbi megfigyelésekre alapozva számos úgynevezett post hoc analízist végeztek a DIG tanulmány adatai alapján. Ezek kivétel nélkül azt mutatták, hogy kedvező túlélési hatás csak abban az esetben érvényesül, ha a digoxin szérumszintje 0,5–0,9 ng/ml között marad. *Rathore* és munkatársainak vizsgálata (14) szerint azoknak a betegeknek az esetében, akiknél 0,5–0,8 ng/ml-es digoxinszintet tartottak, az összhalálozás 6,3%-kal, a hospitalizáció 5,9%-kal volt alacsonyabb a placebocsoporttal összehasonlítva. Az összhalálozás nagyobb, 11,8% volt 1,2 ng/ml-nél magasabb szérumdigoxin-koncentráció esetén, továbbá szignifikánsan gyakoribb volt a hospitalizáció és a digoxintoxicitás is. A nők és a férfiak esetében az adatok hasonlóan bizonyultak.

Legújabb *Ahmed* és munkatársai a DIG tanulmány adatainak elemzését követően (15) arról az észlelésükről adtak hírt, hogy 0,5–0,9 ng/ml-es szérumdigoxinszint esetén nemcsak a szívelégtelenség miatti hospitalizáció nagyfokú, 38%-os, hanem az összhalálozás 23%-os csökkenése is kimutatható. Ez a munkacsoport sem talált összefüggést a digoxinhatás és a nem-hovatartozás között.

A fenti adatok nyilvánvalóvá tették, hogy a digoxin optimális dózisének alkalmazása valóban életfontosságú. Annak érdekében, hogy a betegek a jelenleg optimálisnak tartott 0,5–0,9 ng/ml-es szérumdigoxin-tartomány eléréséhez szükséges adagban szedjék a gyógyszert, számos pontosnak tartható becslési módszert is kidolgoztak (16). A dózisonogramot a becsült glomerularis filtrációs ráta, a nem, valamint a testmagasság és testtömeg alapján szerkesztették meg, amelyből kiderül, hogy a szívelégtelen betegek jelentős része számára a jelenleg ajánlott napi 0,125 mg-os digoxindózisnál is alacsonyabb adag alkalmazása szükséges (napi 0,0625 mg). A 0,125 mg-os adag túlzottan nagy lehet csökkent vesefunkció, alacsony testmagasság esetén, különösen, ha nőkről van szó. A vesefunkció nagyfokú csökkenése esetén a májban metabolizálódó digoxin kis dózisének alkalmazása lehet előnyös.

A digoxint a korábban megszokottnál alacsonyabb dózisban, leg-többször napi 0,125 mg-os vagy ennél is kisebb adagban kell alkalmazni.

A digoxinkezelés *kontraindikációi* ismertek: sinus-csomó-betegség, II-III. fokú atrioventricularis blokk fennállásakor megfelelő pacemakerkezelés nélkül nem szabad digitáliszkészítményt alkalmazni. Fontos számításba venni, hogy hypokalaemia, hypomagnesaemia, hypothyreosis jelenlétekor, illetve a digoxin szérum-szintjét növelő kinidin, verapamil, amiodaron, propafenon, spironolakton adásakor a javasolt dózisok is túlzottak lehetnek, és alkalmazásukkor intoxikációra jellemző tünetek is felléphetnek.

A digitáliszkészítmények legfontosabb *mellékhatásait* az ectopiás és reentry mechanizmusú hyperdinam ritmuszavarok, az atrioventricularis vezetés romlása, gastrointestinalis tünetek (étvágytalanság, hányinger, hányás, hasmenés), ritkábban neurológiai tünetek (látászavar, dezorientáció, zavartság) jelentik.

Végezetül a szívelégtelenség kezelésére vonatkozó legújabb irányelv (3) szerint a digitális (legtöbbször digoxin) minden olyan esetben ajánlott, amikor a standard neurohormonális antagonistá és diuretikus kezelés ellenére a szívelégtelenségre jellemző tünetek fennmaradnak. Különösen előnyös hatású lehet magas kam-

rafrekvenciával járó pitvarfibrilláció esetén (az utóbbi esetben béta-receptor-blokkolóval együtt javasolt alkalmazni). A fent részletezett új adatok alapján különös hangsúlyt kell fektetni arra, hogy a digoxint a korábban megszokottnál alacsonyabb dózisban, legtöbbször napi 0,125 mg-os vagy ennél is kisebb adagban alkalmazzuk.

Utolsó gondolatként nem szabad megfedkezünk arról, hogy a digitális valós értékének megítélésében bizonytalansági tényezőt jelent, hogy a DIG tanulmány idején a betegek nem részesültek béta-receptor-blokkoló kezelésben. Ez a tény a post hoc analízisekből származtatható következtetések jelentőségét is befolyásolhatja.

A digitális kedvező neurohormonális hatásának mint meghatározó hatásnak az előtérbe kerülése miatt jogos a kérdés, hogy a béta-blokkolók mellett maradt-e a digitális pozitív hatása számára. Ennek a kérdésnek a tisztázásához olyan új kontrollált tanulmány szükséges, amelyben a digitális hatását a béta-blokkolóval, aldoszteronantagonistával kezelt, szívelégtelenségben szenvedő betegek esetében vizsgálják.

IRODALOM

1. *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure.* Task Force for the Diagnosis and Treatment of CHF of the European Society of Cardiology. Swedberg K, et al. *Eur Heart J* 2005; 26:1115-40.
2. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(6):e1-82.
3. Czuriga I, Dékány M, Édes I, Lengyel M, Mohácsi A, Nyolczas N, et al. A krónikus szívelégtelenség diagnózisa és kezelése. Irányelvek kézikönyv, 2006. Budapest: Medition Kiadó; 2006. p. 65-106.
4. Gogia H, Mehra A, Parikh S, Raman M, Ajit-Uppal J, Johnson JV, et al. Prevention of tolerance to hemodynamic effects of nitrates with concomitant use of hidralazine in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1575-80.
5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, Francis JA, Hartson WE, Tristani FE. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
6. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, Cobb F, Francis G, Tristani F, et al. A comparison of enalapril with hidralazine-izosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
7. Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, Johnson G, Tristani F. Hidralazine and Izosorbide Dinitrate Combination Improves Exercise Tolerance in Heart Failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. *Circulation* 1993;87(SupplVI):VI-56-VI-64.
8. Carson P, Johnson G, Fletcher R, Cohn JN, for the V-HEFT Cooperative Study Group. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction >35%): Baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:642-9.
9. Carson P, Ziesche S, Johnson G, Cohn JN, for the Vasodilator-Heart Failure Trial Study Group. Racial differences in response to therapy for heart failure: analysis of the vasodilator-heart failure trials. *J Card Fail* 1999;5(3):178-87.
10. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of izosorbide-dinitrate and hidralazine in blacks with heart failure. *NEJM* 2004(351):2049-57.
11. Packer M, Georghiade M, Young JB, Costantini PJ, Adams KF, Cody RJ. Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med* 1993;329:1-7.
12. Uretsky BF, Young JB, Shahidi FE, Yellen LG, Harrison MC, Jolly MK. Randomized study assessing the effect of digoxin withdrawal in patients with mild to moderate chronic congestive heart failure: results of the PROVED trial. *JACC* 1993;22:955-62.
13. Garg R, Gorlin R, Smith T, Yusuf S. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336(8):525-33.
14. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-8.
15. Ahmed A, Rich MW, Love TE, Lloyd-Jones DM, Aban IB, Colucci WS. 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.
16. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern Era. *Arch Intern Med* 2006;166:2539-45.