

Milrinon v léčbě srdečního selhání refrakterního k jiné léčbě

Tomáš Janota, Jan Šimek, Jan Malík, Jaromír Hradec

III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Použití pozitivně inotropně působícího inhibitoru fosfodiesterázy milrinonu v léčbě těžkého srdečního selhání je známé a dostupné již delší dobu. Přesto je jeho využití v České republice minimální. Jedním z důvodů je zřejmě vedle vyšší ceny obava z nežádoucích účinků a pomíjivosti příznivého efektu. Na koronární jednotce III. interní kliniky VFN v Praze jsme s pomocí milrinonu opakovaně úspěšně léčili nemocné s těžkým srdečním selháním refrakterním ke standardním léčebným postupům. Úspěšní jsme byli přesto, že se jednalo o starší nemocné bez možnosti revaskularizační nebo jiné kauzální léčby a navíc s řadou relativních kontraindikací podání milrinonu. Na čtyřech příkladech z naší praxe jsme se pokusili ukázat přínosnost a bezpečnost použití milrinonu v různých složitých situacích.

Klíčová slova: milrinon, srdeční selhání.

MILRINON IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE REFRACTORY TO ANY OTHER PHARMACOLOGICAL TREATMENT

Use of positive inotropic phosphodiesterase inhibitor Milrinone in treatment of severe heart failure is known and available for several years. In spite of it an exploitation of Milrinone is minimal in the Czech Republic. One reason of this situation next to the higher price is probably a worry of adverse effects and only temporary positive effect of this medication. We have treated with Milrinone repeatedly and successfully patients with severe heart failure refractory to standard treatment. We were successful despite of high age of our patients, unsuitability of revascularisations or other causal treatment and many relative contraindications of Milrinone use. On the four case reports from our practise we illustrate benefit and safety of the use of Milrinone in different complicated situations.

Key words: Milrinon, heart failure.

Interv Akut Kardiolog 2003;4:202–204

Úvod

Srdeční selhání je jedním z nejčastějších důvodů hospitalizace na interním oddělení. Současné terapeutické postupy velice zvýšily úspěšnost léčby akutního i chronického srdečního selhání. Díky této úspěšnosti se dožívají nemocní se srdečním selháním vyššího věku a dospívají do terminálních fází onemocnění v poměrně vysokém věku, kdy už jsou velice limitované možnosti kauzální léčby, jako je koronární revaskularizace nebo chlopenní náhrada. Jestliže obvyklá léčba inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, beta-blokátory, diuretiky, spironolaktonem a eventuálně digoxinem, nevede k úpravě oběhové kompenzace, musí být nemocní často hospitalizováni na jednotkách intenzivní péče a léčeni dlouhodobě pomocí katecholaminů a umělé plicní ventilace. Přes využití všech těchto možností se stav oběhové dekompenzace nemusí zlepšit. Z nabídky farmakologických léčebných postupů máme ještě možnost použít pozitivně inotropně působící inhibitory fosfodiesterázy a nově také kalciový senzitizer levosimendan. Inhibitor fosfodiesterázy milrinon (přípravek Corotrop firmy Sanofi-Synthelabo) je využíván více jak 10 let. Milrinon působí prostřednictvím cyklického guanosin-monofosfátu inhibicí cyklické adenosin-monofosfát-diesterázy myocytů a cévní stěny. Inhibice diesterázy vede ke vzestupu obsahu kalcia intramyocytárně a k poklesu kalcia ve stěně cévní. Hlavním důsledkem těchto dějů je pozitivně inotropní efekt. Současně dochází k mírné vazodilataci a urychlení srdeční frekvence. Klesá plicní cévní rezistence. Upravuje se porušená relaxace srdečních komor. Spotřeba kyslíku při těchto dějích stoupá

jen lehce. Pozitivně inotropní efekt je docílen za cenu vyšší srdeční práce. Použití milrinonu je proto vhodné především pro kratší léčbu, například při přechodně nízkém srdečním výdeji po kardiokirurgické léčbě. Dobré zkušenosti jsou ale i s dlouhodobější léčbou zejména při čekání na vhodného dárce k transplantaci srdce nebo před jinou kardiokirurgickou léčbou⁽¹⁾. Podávání milrinonu se nedoporučuje při riziku arytmií, při akutním infarktu myokardu a při výraznějším renálním a jaterním selhání. Studie PROMISE⁽²⁾ ukázala, že při dlouhodobém perorálním používání milrinonu u nemocných s chronickým srdečním selháním sice stoupl srdeční výdej, ale výrazně stoupla i mortalita. Krátkodobé intravenózní podávání milrinonu nemocným s akutní exacerbací chronického srdečního selhání ve studii OPTIMI-CHF⁽³⁾ také nepřineslo očekávané zkrácení doby hospitalizace či ovlivnění prognózy nemocných. Neexistují ale další situace, při kterých může být léčba milrinonem přínosná?

Na koronární jednotce III. interní kliniky VFN v Praze jsme získali velmi dobrou zkušenost s podáváním milrinonu v různých situacích, které se zdály být téměř bezvýchodné. Navíc byla prakticky vždy přítomna jedna či více kontraindikací podávání milrinonu podle doporučení výrobce. K dokumentaci našich zkušeností jsme vybrali čtyři kazuistiky.

Kazuistika 1

Sedmdesátidvouletý nemocný byl přijat na koronární jednotku s plicním edémem. Jednalo se o hypertonika po opakovaných infarktech myokardu, po opakovaných epizodách

fibrilace síní, s chronickým blokem levého Tawarova raménka. Echokardiograficky stanovená ejekční frakce levé komory byla 30 %. Další komplikací byl stav po operaci a chemoterapii recidivujícího papilokarcinomu močového měchýře. Bezprostřední příčinou srdečního selhání byla recidiva malého akutního infarktu myokardu s maximální hodnotou kreatinfosfokinázy 12 μ kat/l. Záhy po přijetí na oddělení se objevila fibrilace síní. Na skiagramu hrudníku bylo navíc popsáno nejasné zastření vpravo parahilosně. Neúčinnost antibiotické léčby svědčila proti zánětlivé etiologii. Souvislost nálezu s nádorovým onemocněním nebyla zcela vyloučena, ale nález byl posléze s rozpaky hodnocen jako možný intersticiální plicní proces při chronické léčbě amiodaronem. Po přijetí byl nemocný léčen především velkými dávkami diuretik. Pokračoval v chronické léčbě inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Přes dobrý diuretický efekt furosemidu se po mírném zlepšení stavu pátý den hospitalizace znovu výrazně prohlubovala respirační insuficience. Vzhledem k potencionálně nepříznivé prognóze při možné generalizaci nádorového onemocnění jsme vážili s intubací a zahájením umělé plicní ventilace. Pravostranná srdeční katetrizace ukázala velice nízký srdeční index 1,48 l/min/m² při lehce zvýšeném tlaku v zaklínění (21 mmHg). Srdeční frekvence byla nižší (kolem 60/min). Arteriální tlak byl přes těžké srdeční selhání a léčbu diuretikem, nitrátem a inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu kolem 140/80 mmHg. S ohledem na mírný hypotenzivní a pozitivně chronotropní efekt milrinonu byl tento nemocný optimálním adeptem podání milrinonu. Proti jeho použití hovořila rytmová nestabilita (recidiva fibrilace síní) a subakutní fáze akutního infarktu myokardu (pátý den od začátku). V této složité situaci jsme léčbu milrinonem nakonec zahájili. Lék jsme podávali v průměrné dávce 0,50 μ g/kg/min po dobu 48 hodin. Již po 9 hodinách bylo patrné výrazné zlepšení klinického stavu. Srdeční index se zvýšil na 1,89 l/min/m² a posléze až na 2,26 l/min/m². Arteriální krevní tlak klesl k hodnotám kolem 105/65 mmHg a srdeční frekvence se při trvající fibrilaci síní zvýšila na 80/min. Regredovala respirační insuficience. Zlepšování stavu pokračovalo i po ukončení terapie milrinonem. Devátý den byl nemocný přeložen na standardní oddělení a třináctý den byl propuštěn domů se standardní léčbou srdečního selhání furosemidem, perindopilem a spironolaktonem. Fibrilace síní s akcí komor kolem 60/min. byla při možné amiodaronové toxicitě ponechána bez další intervence. Byla zavedena warfarinizace.

Kazuistika 2

Dalším příkladem překvapivě úspěšného využití milrinonu byl případ 75letého nemocného, léčeného doposud jen pro hypertenzi. Nemocný byl hospitalizován pro půl roku narůstající dušnost dosahující v době přijetí stupeň NYHA IV. Při přijetí měl fibrilaci síní, blok pravého Tawarova raménka a přední fascikulární blokádu. V laboratorním nálezu byla jen nepatrná elevace troponinu-I na 2,4 μ g/l. Byla zahájena i. v. diuretická léčba. Při systémovém krevním tlaku 120/80 mmHg byl podáván také intravenózní nitrát a byla zkoušena léčba perorálním inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu. Stav byl komplikován neseťrvalým během komorové tachykardie s bezvědomím. Léčba proto byla doplněna o intravenózní amiodaron. Echokardiograficky

byla zjištěna difuzní hypokineza levé komory, ejekční frakce 17 % a mírná dilatace všech srdečních oddílů, odpovídající nejspíše dilatační kardiomyopatii. Později provedená koronarografie s nálezem jen nevýznamných změn tuto diagnózu podpořila. Vzhledem k diskrepanci mezi ortostatickou dušností a chudým poslechoвым a rentgenovým nálezem na plicích byla provedena pravostranná srdeční katetrizace. Byl zjištěn vysoký tlak v zaklínění (30 mmHg) a velmi nízký srdeční index (1,38 l/min/m²). Proto byla zahájena léčba dobutaminem. Srdeční index sice při této léčbě stoupl na 1,8 l/min/m², ale stav nemocného se dále zhoršoval. Klesala diuréza a objevila se hyponatrémie. Začaly se zhoršovat renální funkce. Tlak v zaklínění neklesal. Bez efektu byla i léčba dopaminem. Jedenáctý den jsme přes horšící se renální funkce (kreatinin 200 μ mol/l) a úvodní rytmovou nestabilitu (běh setrvalé komorové tachykardie) začali podávat milrinon (v průměrné dávce 0,50 μ g/kg/min). Ihned došlo ke zmírnění dušnosti. Hodnota tlaku v zaklínění a hodnota srdečního indexu po odstranění Swanova-Ganzova katétru již nebyly dostupné, ale centrální žilní tlak klesnul z 20 na 12 mmHg. Stoupla diuréza. Přetrvával pomalý sinusový rytmus, který se obnovil již dříve. Milrinon byl podáván 48 hodin. Zlepšování stavu pokračovalo i v dalších dnech. Jedenadvacátý den byl možný překlad na standardní oddělení. Dvaatřicátý den byl nemocný propuštěn domů s léčbou inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, diuretikem a s výhledem na biventrikulární stimulaci při trvající sinusové bradykardii a bifascikulární blokádě.

Kazuistika 3

Osmdesátiletý nemocný po opakovaném infarktu myokardu, s chronickým srdečním selháním, ejekční frakcí levé komory 20 % a po recidivující fibrilaci síní byl hospitalizován pro těžké levostranné srdeční selhání. Přes intravenózní diuretickou léčbu se stav nemocného zhoršoval. Progredovala respirační insuficience. Zhoršovaly se renální funkce (kreatinin 257 μ mol/l). Pro recidivující paroxysmy supraventrikulární tachykardie byl podáván intravenózní amiodaron. Zhoršoval se psychický stav a objevila se zmatenost. Vzhledem k již dřívější manifestaci pokročilejší mozkové aterosklerózy a s ohledem na věk jsme se přes rozvíjející se edém plicní snažili vyhnout umělé plicní ventilaci s intubací. Nemocný byl intermitentně ventilován maskou v režimu CPAP a byl podáván nejdříve dobutamin a posléze při hypotenzii i dopamin. Stav se příliš neměnil. Klesala diuréza. Třetí den hospitalizace proto byla přes elektronestabilitu, hypotenzi a horšící se renální funkce vyzkoušena léčba milrinonem (v průměrné dávce 50 μ g/kg/min). Zároveň pokračovala i léčba dobutaminem a dopaminem. Záhy po zahájení léčby milrinonem se obnovila diuréza a začala se zmírňovat dušnost. Léčba milrinonem byla ukončena po 24 hodinách. Během této doby byl pacient při současně podávaném amiodaronu elektrostabilní. Devátý den hospitalizace bylo možné nemocného v relativně uspokojivém stavu přeložit na standardní oddělení. Kvůli řadě přidružených komplikací se celková hospitalizace prodloužila na měsíc, ale posléze byl nemocný propuštěn domů.

Kazuistika 4

Dalším starším pacientem léčeným milrinonem při akutním infarktu myokardu byl 79letý diabetik, po cévní mozkové

příhodě a údajně po infarktu myokardu. Na EKG měl chronický blok pravého Tawarova raménka. Byl přijat na koronární jednotku pro drobný infarkt myokardu inferolaterálně (troponin-I 5,01 µg/l) s levostranným srdečním selháváním. Stav oběhové dekompenzace se rychle upravil. Echokardiografické vyšetření překvapivě ukázalo jen diastolickou dysfunkci levé komory. S ohledem na narůstající zmatenost bylo upuštěno od zvažované koronarografie a nemocný byl druhý den hospitalizace přeložen na standardní oddělení. Zde recidivovaly stenokardie a posléze i další infarkt myokardu s hypotenzí a vývojem negativních vln T laterálně s maximálním CK 19,4 µkat/l. Přes vysokou pravděpodobnost difuzního postižení koronárního řečiště byla v kritické situaci chystána urgentní koronarografie. Při přípravě k transportu se ale rychle rozvinul plicní edém. Dalším problémem bylo střídání supraventrikulárních tachykardií s junkční bradykardií. Bylo proto nezbytné okamžitě na lůžku provést kardiostimulaci. Přes rychlý zákrok upadl nemocný na několik minut do bezvědomí. Stav vědomí se ale rychle upravil. Vzhledem k předcházející manifestaci generalizované mozkové aterosklerózy jsme se obávali umělé plicní ventilace s intubací a obtížnosti následného odvykání od ventilátoru. Snažili jsme se proto vystačit jen s podpůrnou umělou plicní ventilací maskou v režimu CPAP. Při léčbě dopaminem, amiodaronem a furosemidem se stav nemocného mírně zlepšil. Arteriální krevní tlak stoupl až na 110/80 mmHg. Nedařilo se však zbavit nemocného umělé plicní ventilace a docílit stav umožňující transport na katetrizační vyšetření. Přes probíhající akutní infarkt, závažnou elektronestabilitu a udržování krevního tlaku jen pomocí katecholaminů byla zahájena opatrná léčba milrinonem. Oběhová dekompenzace začala ustupovat. Trvala fibrilace síní s celkem klidnou akcí komor. Po třech dnech bylo možné postupně terapii milrinonem i dopaminem ukončit. Byla provedena elektrokardioverze přetrvávající fibrilace síní. Stav byl komplikován febrilitami. Pro obavu z katetrové sepse byl odstraněn centrální žilní katétr a elektroda dočasné srdeční stimulace. Sedmý den byl nemocný přeložen z koronární jednotky na oddělení s telemetrickým sledováním. Koronarografie byla odkládána. Trináctý den došlo k náhlé asystolii. Resuscitace nebyla úspěšná. Nicméně, předcházející léčba milrinonem byla i přes relativní kontraindikace podání v podobě akutního infarktu myokardu, hypotenze a arytmie efektivní.

Diskuze

Na základě výsledků studie OPTIMI-CHF⁽³⁾ mohl vzniknout dojem, že krátkodobá léčba akutně zhoršené-

ho srdečního selhání milrinonem bez možnosti následné kauzální léčby nemá smysl. Do studie OPTIMI-CHF⁽⁴⁾ ale nebyli zařazováni nemocní s potřebou katecholaminů a bylo zařazeno mnoho nemocných ve funkční třídě NYHA III, jejichž stav by se pravděpodobně upravil i bez podání milrinonu. Pokud je milrinon podáván jen nemocným se srdečním selháním rezistentním k ostatním léčebným snahám, může být situace jiná. Výsledky randomizované studie léčby pouze těchto nejtěžších stavů ale nejsou k dispozici. I proto je v našem sdělení prezentováno místo randomizované studie pouze několik poučných kazuistik. Na koronární jednotce III. interní kliniky VFN v Praze jsme za rok zhruba ze 100 pacientů s těžkým srdečním selháním léčili milrinonem 6 nemocných. Žádný nemocný nezemřel v době podávání milrinonu, ani nedošlo k rychlému zhoršení stavu po ukončení léčby. Milrinon jsme podávali bez problémů i nemocným při akutním infarktu myokardu, s horšícími se renálními funkcemi a s výraznou elektronestabilitou. Poznatky o nepříjemném arytmogenním působení milrinonu pocházejí z léčby lehčích stavů oběhové dekompenzace. Pokud lék podáváme jako téměř poslední terapeutickou možnost, nezbyvá, podobně jako při léčbě katecholaminy, než riziko arytmogenního působení akceptovat. Důležitá je zkušenost, že milrinon může přispět ke zvládnutí srdečního selhání bez zjevné vyvolávající a pomíjivé příčiny a nejen u čekatelů na transplantaci srdce. Přesto, že tři z našich šesti pacientů zemřeli do 30 dnů po léčbě, byla v daných situacích léčba přínosná. Lék pomohl zvládnout kritické stavy bez potřeby intubace a pomohl zkrátit prodlužující se nákladné pobyty na koronární jednotce. Byl tedy i při pomíjivém účinku a zdánlivě vyšší ceně klinicky i ekonomicky přínosný. Na našich příkladech je mimo jiné vidět, že z údajů „evidence based medicine“ si musíme umět vybrat. Nekritické rozšíření závěrů studie OPTIMI-CHF⁽³⁾ na populaci, kterou se studie nezabývala, by mohlo ke škodě lékaře i nemocných omezit terapeutické možnosti. Složitější otázkou je, zda i dlouhodobé perorální podávání milrinonu nebylo na základě studie PROMISE⁽²⁾ zavrženo ukvapeně. Mortalita při léčbě milrinonem sice narůstala, ale srdeční výdej a subjektivní stav těžce nemocných se zlepšil. Kdo zná obtíže nemocných se srdečním selháním IV. stupně funkční třídy NYHA, asi by zvažoval, zda ve vybraných případech není důležitější subjektivní zlepšení než riziko časnějšího úmrtí. Při průzkumu mezi nemocnými s těžkým srdečním selháním dávala řada pacientů přednost zmírnění obtíží za cenu rizika časnějšího úmrtí^(5,6).

Literatura

1. Mehra MR, Venrura HO, Kapoor C, et al. Safety and clinical utility of long-term intravenous milrinone in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 61–64.
2. Packer M, Carver JR, Rodchefferer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure: the PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991; 325: 1468–1475.
3. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. M. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure, JAMA 2002; 287: 1541–1547.
4. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. for the OPTIMI-CHF Steering Committee. Rational and design of the Outcomes of a prospective trial of intravenous milrinone for exacerbation of chronic heart failure. *Am Heart J*. 2000; 139: 15–22.
5. Rector TS, Tschumperlin LK, Kubo SH, Bank AJ, Francis GS, McDonald KM, Keeler CA, Silver MA. Use of the Living With Heart Failure questionnaire to ascertain patients' perspectives on improvement in quality of life versus risk of drug-induced death. *J Card Fail*. 1995; 1: 201–206.

6. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, Collins C, Griffin L, Stevenson LW. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant*. 2001; 20: 16–24.

MUDr. Tomáš Janota, CSc.
III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha
U nemocnice 1, Praha 2, 128 08
e-mail: tomasjanota@hotmail.com

Článek přijat redakcí: 1. 10. 2003
Článek přijat k publikaci: 3. 11. 2003