

CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika FN a LF UP Olomouc

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění s velmi špatnou prognózou v okamžiku stanovení diagnózy. Článek se zabývá patofyziologií, neurohumorálními mechanizmy a diagnostikou chronického srdečního selhání s následným rozбором účinné farmakoterapie a podstatou i indikací resynchronizační léčby v případě selhání farmakoterapie.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, patofyziologické mechanizmy, farmakologická léčba, resynchronizační léčba

Med. Pro Praxi 2007; 5: 211–216

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je jednou z největších ekonomických zátěží ve zdravotnictví (15, 24). Prognóza srdečního selhání (SS) je i přes četné pokroky špatná a 1/2 nemocných umírá do 4 let od stanovení diagnózy (17). Bohužel přes výrazné pokroky v možnostech ovlivnění špatné prognózy se stále ukazuje, že vysoké procento těchto nepříznivých dat přetrvává v důsledku nedostatečného uplatnění efektivní léčby (2). Ne všichni dostávají prokazatelně efektivní farmakologickou léčbu inhibitorem angiotensin konvertujícího enzymu (ACEI), betablokátořem (BB) a spironolaktonem, nebo doplňující nefarmakologickou léčbu.

Definice

Existuje řada definic z různých pohledů – pro praxi je nejjednodušší definice, že jde o abnormní srdeční funkci s aktivací neurohumorálních mechanismů, což společně vede ke snížení tolerance zátěže, k retenci tekutin a ke zkrácení života.

Etiologie

Srdeční selhání je syndrom a etiologii, resp. stav, který k srdečnímu selhání vedl (základní diagnóza), je třeba následně stanovit na základě specializovaných vyšetření. Nejčastější příčinou CHSS u nás je ischemická choroba srdeční (ICHS) a hypertenzní choroba, obzvláště ve starším věku, kdy se tato onemocnění vyskytují ve vzájemné spojitosti. Další častou příčinou CHSS jsou kardiomyopatie (KMP - dominantně dilatační) a pokročilejší srdeční vady, zatímco ostatní choroby jsou jako příčina CHSS méně časté (tabulka 1).

Základní patofyziologie chronického srdečního selhání

Porucha funkce může být způsobena buď primárním onemocněním, kterým je nejčastěji ischemická,

degenerativní, zánětlivý nebo toxický proces, nebo vzniká na základě dlouhodobého přetížení, které bývá nejčastěji v důsledku hypertenze nebo srdeční vady. Na zvýšené napětí ve stěně komor reaguje organismus aktivací sympatiku a hormonálních systémů, které nejdříve vedou k hypertrofii srdeční svaloviny, pak k její dilataci s postupnou ztrátou kontraktility i poddajnosti v důsledku fibrózy a apoptózy srdečního myokardu a tento proces vede k tzv. remodelaci komor a k manifestní dekompenzaci (6, 7, 21). Právě tlumení neurohumorálních reakcí je základem léčby srdečního selhání. V praxi dominuje srdeční selhání levé komory, teprve sekundárně se může vyvinout v důsledku kompenzačních neurohumorálních plicních mechanismů slabost pravé komory, nebo může vzniknout slabost pravé komory samostatně v důsledku chronického plicního procesu, který tvoří dlouhodobě zvýšenou zátěž pro pravou komoru.

Systolická a diastolická dysfunkce komor

Abnormní srdeční funkce může být vyjádřena v systole nebo v diastole. Systolická funkce je otázkou kontrakce myokardu a je vyjádřena hodnotou ejekční frakce. Diastolická funkce je vyjadřována relaxací myokardu v diastole. Relaxace probíhá ve 2 fázích – 1. fáze je aktivní izovolumická část v úvodu diastoly, která vyžaduje energii a je tedy citlivá na ischemii. V následující 2. fázi jde o pasivní děj, který závisí na poddajnosti či tuhosti myokardu. Toto je především ovlivněno hypertrofií myokardu. Tato porucha může existovat i v případě normální systolické funkce s normální kontraktilitou myokardu a lze tak někdy vidět projevy SS i při normální ejekční frakci, i když většinou se obě poruchy sdružují (4, 16). K detekci porušené systolické i diastolické funkce se dominantně využívá echokardiografického vyšetření.

Neurohumorální reakce u chronického srdečního selhání

Již za fyziologické situace při zvýšeném nároku na srdeční výkon dochází primárně ke zvýšené ak-

tivaci sympatiku. Podobně je tomu i při zvýšených nárocích na srdeční výkon v důsledku základního onemocnění, kde chronická sympatická aktivita přispívá k trvale zvýšené hladině katecholaminů. Zvýšená hladina katecholaminů má pozitivní chronotropní a inotropní efekt na myokard a vazokonstrikční efekt na periférii, což vede ke zvýšené spotřebě kyslíku. Trvale zvýšená práce myokardu indukuje hypertrofii myocytů bez adekvátního růstu cévního koronárního řečiště, což vede k ischemii. Katecholaminy samotné vedou k apoptóze myocytů a k fibrotizaci myokardu, čímž dochází k remodelaci levé komory (3). Nadprodukce katecholaminů aktivuje renin-angiotenzinový systém, což vede k nadprodukci angiotensinu II, který je rovněž toxický pro myocyty a v periférii dále potencuje vazokonstrikci (10). Stimulací cévních endotelií dochází k uvolňování endotelinu, který svým vazokonstrikčním efektem zvyšuje plicní cévní rezistenci a vztup plicní hypertenze (5). Stimulací zvýšené tvorby aldosteronu dochází k retenci solí a vody a zvyšuje se dále produkce vaziva v myokardu. Ischemií, iontovými přesuny a zvýšenou automacií myocytů vedou katecholaminy ke vzniku arytmií, včetně maligních. Na neurohumorálních reakcích se podílí ještě celá řada dalších méně dominantních působků, mechanismy jejich působení však přesahují rámec tohoto sdělení.

Přetížený myokard má tendenci produkovat opačné hormonální působky, a to natriuretické peptidy (ANP, BNP, CNP a další). Atriální natriuretický peptid (ANP) je produkován především přetíženou svalovinou síní, mozkový natriuretický peptid (BNP) je produkován téměř výhradně přetíženou svalovinou komor (13). Peptidy jsou ve svalovině skladovány v secernujících granulích a mají opačné vlastnosti než katecholaminy – jsou vasodilatační, natriuretické, inhibují produkci reninu, aldosteronu a vazopresinu, mají inhibiční vliv na hypertrofii myokardu. Hladina BNP dobře koreluje se stupněm dysfunkce levé komory a může se využít i diagnosticky (8), přesto v praxi se více využívá normálních hodnot natriuretických peptidů, které SS při diferenciální diagnostice dušnosti prakticky vylučují. CHSS

Tabulka 1. Nejčastější příčiny chronického srdečního selhání

- ischemická choroba srdeční
- kardiomyopatie
- hypertenze
- srdeční vady

vykládají hodnoty BNP do 100 ng/l. Mimo uvedené mechanismy dochází i k dalším neurohumorálním reakcím, nicméně jejich rozbor přesahuje rovněž rámec tohoto sdělení.

Diagnostika

Pro stanovení diagnózy chronického srdečního selhání se vyžaduje přítomnost adekvátních příznaků a současně objektivní průkaz porušené funkce srdečních komor.

Klinické známky

Hlavní klinické příznaky srdečního selhání jsou:

- **dušnost**, jejíž hlavní příčinou je městnání krve v plicích (plicní žilní kongesce) při dysfunkci levé komory, ať již systolické nebo diastolické
- **únava a nevykonnost**, jejíž příčinou je jednak neadekvátní dodávka krve a tedy také kyslíku a živin do tkání při systolické dysfunkci, jednak vlastní metabolické změny v tkáních, především v kosterních svalech
- **periferní otoky**, jejichž příčinou je městnání krve ve venózním řečišti (systémová žilní kongesce) při dysfunkci pravé komory. Dysfunkce pravé komory je však často až následkem primární dysfunkce komory levé.

Dušnost je na počátku především námahová a tíže dušnosti koreluje s tíží selhání. Paroxysmální noční dušnost (asthma cardiale) vzniká za několik hodin po ulehnutí, nemocný se musí posadit (ortopnoe), což mu přináší subjektivní úlevu. Je způsobena zvýšenou nabídkou krevní náplně, kdy levá komora nestačí přečerpat z plic nabízené množství pravou komorou. Často předchází různě dlouhé období, kdy si nemocný přidává na noc polštáře pod hlavu a hrudník a spí v polostátě vpolosedě. Charakteristickými fyzikálními známkami plicní kongesce jsou oboustranné nepřizvukné chrůpky v bazálních částech plic. Mezi typické známky pravostranné SS patří zvýšená náplň krčních žil, hepatomegalie a periferní otoky. Příznaky a symptomy bývají na počátku SS jen mírně vyjádřeny a mají nízkou senzitivitu i specifitu. To má za následek, že u řady nemocných zůstává srdeční selhání, zejména lehčího stupně, nerozpoznáno. Proto v praxi je velmi cenná pro časnou diagnózu SS příznivá odpověď nemocného na léčbu, např. zmenšení nebo vymizení dušnosti po diureticích.

Narůstající únava a fyzická nevykonnost jsou příznaky zhoršené perfuze periferních tkání, především kosterních svalů. Jsou to příznaky velmi nespecifické, které je obtížné kvantifikovat. V rámci nevykonnosti si nemocní mohou stěžovat na zvýšené pocení, mohou mít oligurii nebo nykturii.

Diagnóza CHSS je založena na symptomech, které musí být současně doloženy porušenou funkcí srdečních komor, ať již systolickou nebo diastolickou. K tomu máme k dispozici několik vyšetřovacích metod – echokardiografie s dopplerovským vyšetřením (v praxi nejčastěji používaná metoda), radioizotopová vyšetření, srdeční katetrizace (většinou v rámci koronarografie provedená ventrikulografie) a nukleární magnetická rezonance.

Algoritmus vyšetřovacích metod používaných k objektivnímu průkazu chronického srdečního selhání a význam jednotlivých metod

Klidové EKG

U nemocných s CHSS bývá přítomna řada patologických změn, nicméně žádný nálezní není pro CHSS specifický. Na ekg křivce lze dokumentovat přetížení síní, hypertrofii a přetížení komor, blokády na všech úrovních, změny úseku ST-T, patologické Q kmity po prodělaném srdečním infarktu, mohou být zachyceny rozličné supraventrikulární i komorové arytmie, nicméně tyto změny nejsou přímým průkazem srdečního selhávání, ale ekg slouží k základní orientaci v algoritmu vyšetřovacích metod ke stanovení SS.

Rtg srdce a plic

U nemocných s CHSS dochází poměrně brzy k rozšíření srdečního stínu (nemusí být u diastolického srdečního selhání), avšak na počátku onemocnění nemusí být srdeční stín rozšířen. K hodnocení velikosti srdečního stínu používáme tzv. kardiotorakální index (KTI), což je poměr šířky srdečního stínu k šířce hrudníku. Za patologický se považuje již $KTI > 0,5$, pokud však nemocní mají $KTI < 0,53$, mají ještě poměrně dobrou prognózu (14).

Rtg plic je nejčastější rutinní vyšetření ke stanovení levostranného SS, v počátečních fázích SS však rtg snímek plic může být bez patologického nálezu. Zpočátku bývá přítomno jen rozšíření plicních hilů, později dochází k redistribuci plicní kresby se zmnožením cévní kresby v horních plicních polích. Další progresse vede k rtg obrazu plicního edému.

Echokardiografie

Echokardiografické vyšetření je základní metodou pro neinvazivní posouzení velikosti levé komory a ejekční frakce levé komory jako základního ukazatele systolické funkce. Ve spojení s dopplerovským vyšetřením transmitrálního krevního průtoku a průtoku v plicních žilách umožňuje posoudit orientačně i funkci diastolickou. Pro možnost určení morfologie a kinetiky komor, detekci srdečních vad a perikardiálního výpotku je

stěžejním vyšetřením u nemocných s podezřením na CHSS.

Laboratorní nálezy

Největší praktický význam se přikládá vyšetření mozkového natriuretického peptidu (BNP), který má především vysokou negativní prediktivní hodnotu. Stanovení plazmatických koncentrací noradrenalinu, reninu, angiotenzinu II, aldosteronu, endotelinu a cytokinů nejsou nezbytná pro rutinní praxi a spíše vypovídají o tíži a prognóze CHSS.

Izotopové metody

Perfúzní scintigrafie myokardu dovoluje posouzení přítomnosti ischemického viabilního myokardu a zásadním způsobem může přispět k indikaci revaskularizační léčby. Radionuklidová ventrikulografie představuje alternativní metodu k neinvazivnímu posouzení funkce levé i pravé komory.

Koronarografie

Tato metoda primárně neslouží k průkazu srdeční slabosti, ale patří k základním vyšetřením, která hledají příčinu CHSS. Pokud vyšetření doplníme o ventrikulografii, pak jsme schopni stanovit také funkci levé komory. Samotnou koronarografii indikujeme při podezření na myokardiální ischemii na základě symptomů (ne zcela vysvětlitelná dušnost, progredující anginózní potíže), při průkazu ischemie při zátěžových testech (ergometrie, izotopové metody), při refrakternosti srdečního selhávání na léčbu, u závažných srdečních vad před plánovanou chirurgickou úpravou a rovněž při diferenciální diagnostice DKMP k rozlišení idopatické a ischemické etiologie.

Magnetická rezonance

Vyšetření magnetickou rezonancí je schopno určit, podobně jako echokardiografické vyšetření, funkci levé komory včetně lokálních odchylek kinetiky i morfologické změny na srdci, proto lze tohoto vyšetření využít především při špatné echokardiografické vyšetřitelnosti nemocného.

Další vyšetřovací metody, které se často používají při podezření na CHSS, slouží spíše k diferenciální diagnostice základního onemocnění nebo k optimalizaci způsobu léčby. Pro vlastní objektivní průkaz CHSS nejsou nezbytná. Jedná se o spirometrická vyšetření, zátěžové testy, holterovu monitoraci EKG, pravostrannou katetrizaci, endomyokardiální biopsii, elektrofyziologická vyšetření. Základní algoritmus diagnostiky chronického srdečního selhání ukazuje obrázek 1.

Současné možnosti léčby chronického srdečního selhání

Dominantní postavení v léčbě CHSS má stále účinnější farmakoterapie. Pro nefarmakologickou léčbu máme k dispozici především resynchronizační terapii pomocí biventrikulární kardiostimulace, kardiouchirurgické operace, srdeční transplantace a v určitých specifických případech lze využít intervenční revaskularizace (perkutánní transluminální koronární angioplastika) nebo radiofrekvenční katetrové ablace. K revaskularizační léčbě, ať již kardiouchirurgické či intervenční, je třeba podotknout, že zatím chybí důkaz o zlepšení prognózy nemocných s CHSS (23). Možnosti nefarmakologické léčby ukazuje tabulka 2.

Farmakoterapie

Moderní farmakoterapie vychází z uvedené patofyziologie srdečního selhání. Využívá se především léků, které ovlivňují neurohumorální aktivitu organismu (tlumí účinek nordarenalinu a angiotenzinu II), a tím prokazatelně snižují mortalitu. Dále se využívá léků, které zatím prokazatelně nesnižují mortalitu, ale výrazně zlepšují kvalitu života ústupem souboru symptomů a snižují morbiditu, kterou lze hodnotit snížením počtu hospitalizací.

1. léky snižující mortalitu (na základě studií)

- ACEI – inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu
- AT1 blokátory – blokátory receptorů pro angiotensin 1
- antagonisté aldosteronu – spironolakton
- betablokátory – blokují adrenergní aktivaci

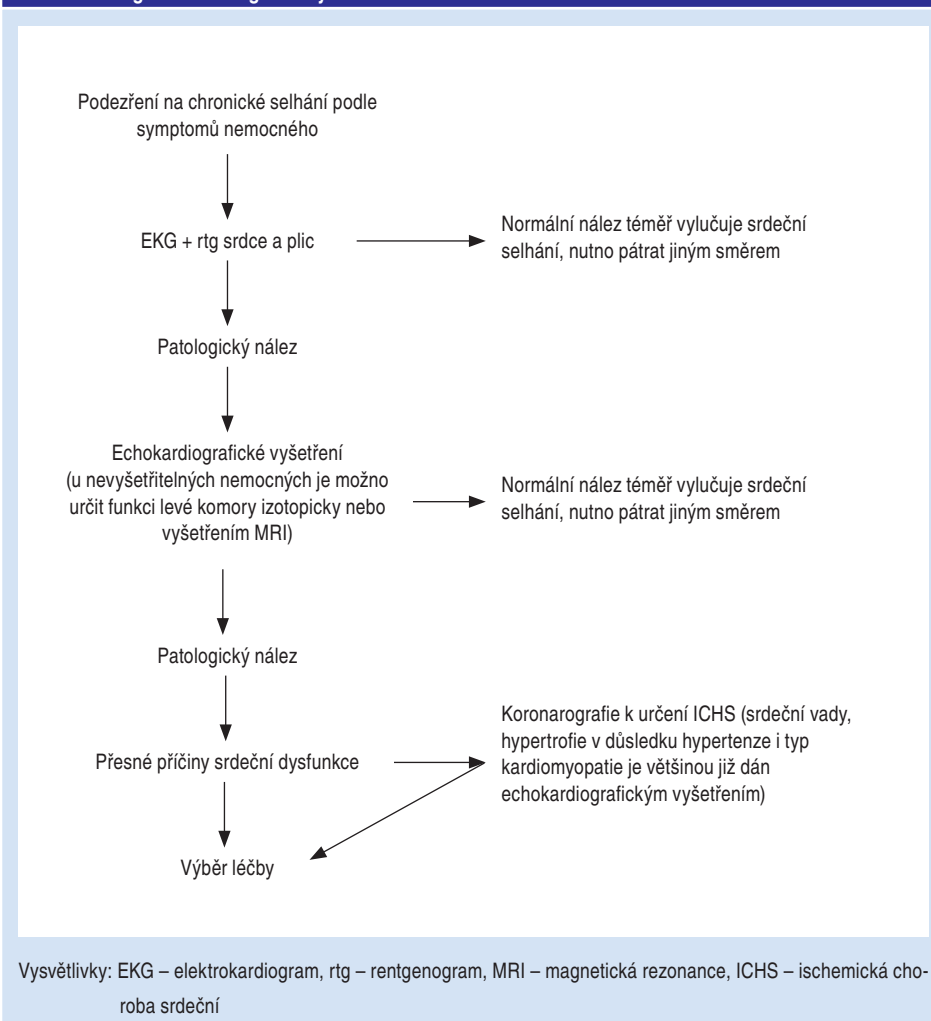
2. léky zlepšující kvalitu života (bez jasně prokazatelného vlivu na snížení mortality)

- diuretika
- digoxin

Inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu

ACEI – inaktivují peptidázu, která konvertuje v játrech produkováný angiotenzin I na aktivní angiotenzin II. Inhibice produkce angiotenzinu II působí periferní vasodilataci, má natriuretický efekt, vede k regresi hypertrofie myokardu, brání fibrotizaci myokardu a depleci K⁺ při diuretické léčbě, má antiadrenergní efekt, snižuje resistenci koronárních tepen a zvyšuje počet i reaktivitu betareceptorů. Těmito mechanismy ACEI snižují mortalitu a zlepšují kvalitu života regresí symptomů a snížením počtu hospitalizací, zlepšují prognózu u všech stupňů levokomorové dysfunkce. Jsou efektivnější než ostatní vasodilatacia, co do úlevy v symptomech, zvyšují pracovní kapacitu a snižují i výskyt infarktu a nestabilní anginy pectoris (29, 30). ACEI by měly být podávány jak při významné dysfunkci levé ko-

Obrázek 1. Algoritmus diagnostiky chronického srdečního selhání



Tabulka 2. Nefarmakologická léčba chronického srdečního selhání

pro neterminální stadia	pro terminální stadia
• Kardiostimulační resynchronizační léčba – implantace biventrikulárních kardiostimulátorů nebo defibrilátorů • Kardiouchirurgické operace – aneurysmektomie při výrazném vlivu aneurysmatu na hemodynamiku – plastika mitrální chlopně při výrazné regurgitaci – revaskularizace při velké mase hypoxického viabilního myokardu • Perkutánní transluminální koronární angioplastika při velké mase hypoxického viabilního myokardu • Radiofrekvenční katetrové ablace v případě tachykardické dilatační kardiomyopatie	• Mechanické pumpy • Umělé srdce • Srdeční transplantace

mory (LK), tak i u asymptomatických nemocných. Je pravděpodobné, že příznivý vliv na nemocné se SS mají všechny preparáty ze skupiny ACEI, podmínkou však zůstává dodržování ověřených účinných dávek jednotlivých preparátů (tabulka 3).

Antagonisté receptorů pro angiotenzin II typu 1 (AT1 – blokátory)

Angiotenzin II vzniká z angiotenzinu I působením angiotensin konvertujícího enzymu, navíc je však současně tvořen tkáňovou produkcí. Vzhledem k poměrně častějším vedlejším účinkům ACEI (kašel, hypertenze a angioneurotický edém) byly vyvíjeny léky, které blokují účinek angiotenzinu II přímo na recep-

Tabulka 3. Počáteční a cílové dávky nepoužívanějších ACEI na našem trhu

ACEI	Počáteční dávka	Cílová dávka
Enalapril	2 × 2,5 mg	2 × 10 mg
Quinalapril	1 × 2,5–5 mg	1 × 10 mg
Perindopril	1 × 2 mg	1 × 4 mg
Ramipril	1 × 1,25–2,5 mg	1–2 × 5 mg
Trandolapril	1 × 0,5 mg	1 × 2–4 mg
Spirapril	1 × 3 mg	1 × 6 mg
Lisinopril	1 × 5 mg	1 × 30 mg
Fosinopril	1 × 10 mg	1 × 20 mg

torech v cílových tkáních. Blokáda AT 1 receptorů zabraňuje vasokonstrikci, snižuje tvorbu aldosteronu, snižuje retenci sodíku, brání hypertrofii a fibróze

myokardu a těmito mechanismy výsledně snižuje mortalitu (19). AT1 – blokátory jsou indikovány tam, kde nejsou tolerovány ACEI. Kombinaci ACEI a AT1 – blokátoru lze využít v případě intolerance betablokátorů. Doporučované dávky nejčastěji užívaných AT1 – blokátorů u nás ukazuje tabulka 4.

Antagonisté aldosteronu

Aldosteron kromě renálních účinků způsobuje endoteliální dysfunkci, fibrózu myokardu a má proarytmogenní efekt. Léčba ACEI vede jen k částečnému snížení hladiny aldosteronu a léčba diuretiky dokonce tuto hladinu zvyšuje. Proto je v léčbě SS ke snížení hladiny aldosteronu nezbytné podávat antagonisty aldosteronu, v našich podmínkách především spironolakton. Spironolakton se podává v dávce 25–50 mg, což je dávka dostatečná pro snížení mortality (20). Je indikován především pro stadia III–IV funkční klasifikace NYHA, kde nemocní předpokládáné jsou již na medikaci ACEI s klíčovým diuretikem. Podmínkou je hodnota hladiny sérového kalia pod 5 mmol/l a kreatininu méně jak 200 µmol/l. Vzhledem k tomu, že spironolakton aktivuje renin-angiotensin-aldosteronový systém, měl by být podáván v kombinaci s ACEI.

U nemocných s lehčí formou SS nebyl příznivý mortalitní účinek antagonistů aldosteronu zatím prokázán. Tito nemocní většinou nevyžadují diuretika a pokud užívají ACEI, kombinace se spironolaktonem může vést k hyperkalemii. Z tohoto důvodu nejsou antagonisté aldosteronu zatím lékem volby u SS ve stadiu II funkční klasifikace NYHA.

Betablokátory

Racionální důvod pro použití betablokátorů u SS je snížení sympatické aktivity, která má největší podíl na poškození srdce a vzniku srdečního selhání. Pozitivní vliv BB na selhávající myokard tkví v tom, že zvyšují počet i aktivitu betareceptorů, chrání myocyty před toxicitou katecholaminů, snižují spotřebu kyslíku v myokardu a mají antiarytmický účinek. Prodloužením diastoly zlepšují perfuzi myokardu.

Reálně rozlišujeme 3 druhy betareceptorů – beta 1, beta 2 a beta 3 receptory, přičemž beta 3 receptory představují zanedbatelné množství. V normálním myokardu tvoří 80 % betareceptorů receptory beta 1. V selhávajícím myokardu klesá počet beta 1 receptorů asi na 60 % a klesá i jejich reaktivita a naopak beta 2 receptory představují kolem 40 % celkového množství betareceptorů. Toto zjištění vedlo k tomu, že podání dříve kontraindikovaných neselektivních betablokátorů má dnes již své významné místo v léčbě SS. Je však velmi důležité, aby tyto neselektivní betablokátory měly i vasodilatační účinek. Proti konvenčním

betablokátorům, které redukují TF a inotropii, mají betablokátory s vasodilatačními účinky také vliv na snížení středního arteriálního tlaku, plicního tlaku levé komory a systémové cévní rezistence. Léčba betablokátory s vasodilatačními účinky, jejichž hlavním představitelem je carvedilol, představuje v současné době nejmodernější způsob léčby pokročilé CHSS. Předpokládá se, že má současně antioxidační efekt (běžné BB toto nemají), kterým chrání před ischemií i před reperfuzním poškozením (1, 27). Betablokátory jsou indikovány ve všech stádiích CHSS, nicméně u nemocných s nejtěžší formou CHSS ve stadiu funkční klasifikace NYHA IV byl efekt prokázán zatím jen u metoprololu, bisoprololu a carvedilolu (1, 11, 27). Podstatné však je, aby dávky byly dostatečné, tedy je třeba pečlivě vytitrovat maximální doporučovanou, nebo maximálně tolerovanou dávku. V případě metoprololu a bisoprololu by nemělo jít o jinou formu než retardovanou (11, tabulka 5). K dosažení těchto cílů je stěžejní tepová frekvence, která koreluje se stupněm adrenergické blokády a symptomatika nemocného, kdy není třeba se obávat malých dávek ani u nemocných s relativní vstupní bradykardií.

Léky zlepšující kvalitu života (bez jasně prokazatelného vlivu na snížení mortality)

Diuretika

Blokují reabsorpci natria a tedy zvyšují natriurii a celkovou diurézu. Snížení obsahu natria v hladké svalovině vede k snížení tonusu stěny cévní a k určité vasodilataci, čímž se sníží preload i afterload (předtížení i dotížení). Těmito mechanismy dosahují rychlého hemodynamického efektu – sníží plicní tlak komor a tím městnání v obou oběžích. Není průkaz o zlepšení mortality, nicméně bez diuretik neumíme oběh kompenzovat, i když nevýhodou při dlouhodobé medikaci je stimulace plasmatické reninové aktivity. Thiazidy mají menší efekt a jsou určeny pro lehčí formy CHSS, kličková diuretika jsou indikována u těžších forem, kde je vhodné je kombinovat s ACEI a spironolaktonem. Diuretickou odpověď lze zvýšit kombinací kličkových diuretik s thiazidy. Optimální dávku diuretik je třeba titrovat ve spolupráci s nemocným.

Digoxin

Je jediný pozitivně inotropní preparát, který příznivě ovlivňuje symptomy nemocných bez zhoršení prognózy. Je indikován především při dilataci levé komory a při fibrilaci síní s rychlejším převodem na komory. Ukázalo se, že není třeba vysokých dávek a stejný efekt mají i malé dávky (0,125 mg/den),

Tabulka 4. Počáteční a cílové dávky nejpožívanějších AT1 – blokátorů u nás

	Počáteční dávka	Cílová dávka
Losartan	1 × 25 mg	1 × 50 mg
Valsartan	2 × 40 mg	2 × 160 mg
Irbesartan	1 × 75 mg	1 × 150–300 mg
Candesartan	1 × 4 mg	1 × 32 mg
Telmisartan	1 × 20 mg	1 × 40–80 mg

Tabulka 5. Počáteční a cílové dávky doporučených betablokátorů v léčbě chronického srdečního selhání

	Počáteční dávka	Cílová dávka
Metoprolol	1 × 25 mg	1 × 200 mg
Bisoprolol	1 × 1,25 mg	1 × 10 mg
Carvedilol	2 × 3,125 mg	2 × 25–50 mg

kteří výrazně zlepšují symptomatiku, snižují počet hospitalizací – tedy zlepšují kvalitu života bez ovlivnění mortality (26).

Antiangregace, antikoagulace

Doposud nejsou důkazy, že by antiagregační nebo antikoagulační léčba u nemocných s CHSS vedla ke snížení mortality nebo ke snížení výskytu cévních mozkových příhod a přitom trombembolické příhody jsou třetí nejčastější příčinou úmrtí nemocných s CHSS. CHSS je jedním z hlavních rizikových faktorů trombembolické nemoci. Velká část nemocných s CHSS má současně fibrilaci síní. Pro vysoké riziko TEN u těchto nemocných je antikoagulační léčba indikovaná. Složitější je otázka antiangregace či antikoagulace u nemocných s CHSS s přítomností sinusového rytmu. Vzhledem k tomu, že nebyl prokázán zásadní rozdíl v antiagregační léčbě proti antikoagulační léčbě u nemocných s CHSS ischemické etiologie, je u těchto nemocných indikovaná antiagregační léčba z indikace základní ICHS. U CHSS neischemické etiologie se sinusovým rytmem bychom neměli podávat antiagregaci (kyselina acetylosalicylová snižuje efekt ACEI) a pokud je přítomno vyšší riziko TEN, pak je indikována léčba antikoagulační.

Hypolipidemika

Doposud není žádný důkaz, že by hypolipidemika měla prokazatelně prospěšný efekt u nemocných s CHSS. Nicméně u velké části nemocných s CHSS je podkladem ischemická etiologie a u těchto nemocných jednoznačně brání progresi koronární aterosklerózy. Proto jsou hypolipidemika jednoznačně indikována u nemocných s ICHS a není pravděpodobné, že by měla mít rozdílný efekt u těchto nemocných s CHSS či bez ní. V dalších indikacích se čekají výsledky probíhajících dvou velkých prospektivních studií.

Základní algoritmus farmakologické léčby chronického srdečního selhání

Největší efekt má kombinační léčba. Při CHSS začínáme nejčastěji ACEI s diuretikem a betablokátor do kombinační terapie přidáváme dle klinického stavu. Jde-li o oběhově subkompenzovaného nemocného, kde příčinou CHSS je ischemická choroba srdeční, pak léčbu začínáme BB s diuretikem a ACEI přidáváme dle klinického stavu. V případě intolerance ACEI jsou indikovány AT1 – blokátory. V případě intolerance BB je možno využít kombinace ACEI a AT1 – blokátoru. U nemocných ve stadiích funkční klasifikace NYHA III a IV je k medikaci ACEI a diuretik indikováno přidání spironolaktону v dávce 25–50 mg denně. V případě dilatace levé komory a/nebo při fibrilaci síní s rychlejším převodem na komory je vhodné přidat do medikace Digoxin.

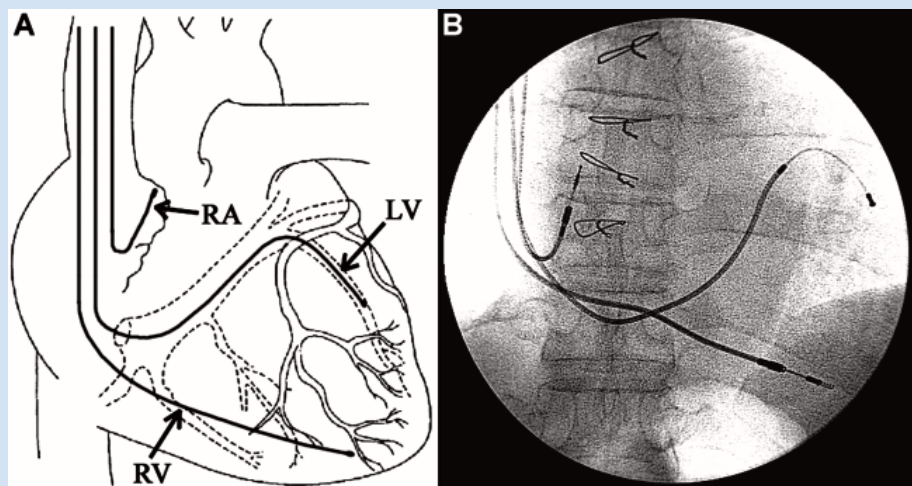
Nefarmakologické možnosti léčby chronického srdečního selhání

Současné možnosti nefarmakologické léčby ukazuje tabulka 2. V tomto sdělení z prostorových důvodů bude osvětlena jen resynchronizační léčba, která je novou progresivně se vyvíjející metodou, kterou by měl internista zvážit, pokud není indikace chirurgického řešení nebo srdeční transplantace a byly vyčerpány všechny možnosti farmakologické léčby.

Resynchronizační terapie (biventrikulární stimulace)

Jde o kardiostimulační léčbu s využitím nového způsobu trvalé kardiostimulace. Doposud se prováděla moderně tzv. fyziologická synchronizovaná stimulace síní a komor, kdy kontrakce komor následuje s malým zpožděním za stimulací síní, tak aby se zachovalo přirozené zpoždění vedení vzruchů ze síní na komory přes AV uzel. Nicméně, pokud je komora stimulována z jiného místa než z převodního systému, pak kontrakce komor neprobíhá zcela fyziologicky (28). U nemocných se SS dochází často k desynchronizaci kontraktility komor v důsledku remodelace. Hlavní vliv na horšení hemodynamické funkce srdeční má výrazné zpoždění kontrakce levé a pravé komory a výrazné zpoždění komorového septa proti boční stěně levé komory. Tímto způsobem při kontrakci jedné části komory může dojít až k vydouvání kontralaterální stěny této komory a při opožděné kontrakci kontralaterální stěny naopak k vydouvání či relaxaci prvotně kontrahované části komory. Tímto způsobem dochází ke značnému snížení výsledné ejekce a navíc se tím prodlužuje délka nevýhodné sekundární mitrální regurgitace, která vzniká prakticky vždy při dilataci levé komory (18). Resynchronizační terapie spočívá v tom, že ke klasické stimulaci pravé komory se současně přidá

Obrázek 2. Biventrikulární stimulace schéma



V levé polovině obrázku je schematický nákres umístění stimulačních elektrod. RA = ouško pravé síně, RV = hrot pravé komory, LV = laterální či posterolaterální větev koronárního sinu, vhodná ke stimulaci levé komory. V pravé polovině obrázku je tato situace znázorněna v předozadní pozici na rtg snímku.

stimulace levé komory pomocí elektrody zavedené do některé z větví koronárního sinu (9, obrázek 2). Větvení koronárního sinu je značně individuální, což je určitou limitací u některých nemocných z důvodu chybění vhodného průběhu jednotlivých větví. Na vhodné místo se daří zavést elektrodu pro levou komoru u více jak 90 % indikovaných nemocných (12).

Biventrikulární stimulace je zatím indikovaná u nemocných s pokročilým srdečním selháním (funkční stadium NYHA II/III – IV trvající nejméně po dobu půl roku) a s vyčerpanou farmakologickou léčbou. Dyssynchronie musí být prezentována elektricky na ekg trváním QRS komplexu nejméně 150 ms a echokardiograficky ejekční frakcí nižší jak

35%. V případě, že šíře QRS je v rozmezí 120–150 ms, pak musí být dyssynchronie prokázána speciálním echokardiografickým vyšetřením (zobrazení tkáňovým dopplerometrickým vyšetřením – TDI). TDI zjišťuje míru opožďování kontrakce jednotlivých segmentů levé komory a odliší také skutečné opožďování kontrakce segmentu od jeho pasivního pohybu (22). Ne všichni nemocní se špatnou funkcí levé komory vykazují zpoždění kontrakcí jednotlivých oddílů a u těchto nemocných by resynchronizační stimulační léčba nepřinesla žádný efekt. Z těchto důvodů byla stanovena kritéria pro výběr vhodných nemocných pro resynchronizační terapii, jelikož bylo prokázáno, že biventrikulární

Doporučené postupy pro praktické lékaře

- Diagnóza srdečního selhání je založena na přítomnosti klinických příznaků, které musí být současně doloženy objektivním průkazem porušené systolické a/nebo diastolické funkce srdečních komor.
- Hlavními klinickými příznaky srdečního selhání jsou: dušnost, únava a nevykonnost, periferní otoky.
- Základní metodou průkazu porušené funkce srdečních komor je echokardiografie. Pokud není nemocný echokardiograficky vyšetřitelný, alternativními možnostmi stanovení funkce srdečních komor je radioizotopové vyšetření, vyšetření nukleární magnetickou rezonancí nebo ventrikulografie, která se většinou provádí v rámci koronarografie.
- Léčbu srdeční slabosti zahajujeme farmakologicky co nejdříve po stanovení diagnózy. Nejčastěji začínáme ACEI s diuretikem a betablokátor do kombinační terapie přidáváme dle klinického stavu. Jde-li o srdeční slabost, jejíž příčinou je ischemická choroba srdeční, pak léčbu začínáme BB s diuretikem a ACEI přidáváme dle klinického stavu.
- Betablokátory jsou indikovány ve všech stádiích CHSS, nicméně u nemocných s nejtěžší formou CHSS ve stadiu funkční klasifikace NYHA IV byl efekt prokázán zatím jen u metoprololu, bisoprololu a carvedilolu.
- V případě intolerance ACEI jsou indikovány AT1 – blokátory. V případě intolerance BB je možno využít kombinace ACEI a AT1 – blokátoru.
- U nemocných ve stádiích funkční klasifikace NYHA III a IV je k medikaci ACEI a diuretik indikováno přidání spironolaktónu v dávce 25–50 mg denně.
- V případě dilatace levé komory a/nebo při fibrilaci síní s rychlejším převodem na komory je vhodné přidat do medikace Digoxin.
- Pokud maximalizovaná farmakoterapie nevede k zastavení progresu onemocnění, pak je třeba uvažovat o možnosti nefarmakologické léčby. U vybraných nemocných nefarmakologickou léčbu dnes dominantně představuje resynchronizační terapie pomocí trvalé biventrikulární kardiostimulace.

stimulace u nemocných s EF větší jak 35 %, s trváním QRS kratším jak 150 ms a samozřejmě při funkční klasifikaci NYHA II a méně, vykazuje podstatně menší efekt (25).

Hlavní přednost resynchronizační terapie tkví ve zlepšení kvality života. Nemocní s biventrikulární stimulací vykazují proti konvenčně léčeným podstatně nižší počet hospitalizací, zlepšení ve funkční klasifikaci o jednu třídu a zlepšení tolerance námahy o 20–40 %. Zatím pouze ve spojení s implantabilním defibrilátorem vede biventrikulární stimulace ke snížení mortality, nicméně probíhá řada studií,

kteří by měly odpovědět, zda samotná resynchronizační léčba snižuje také mortalitu u nemocných v pokročilém i méně pokročilém stadiu srdečního selhání. Resynchronizační léčba je dnes pokládána za standardní metodu léčby, proto je třeba rutinně na ni myslet u všech nemocných, kde byly vyčerpány všechny možnosti farmakologické léčby.

Závěr

Chronické srdeční selhání je závažné onemocnění s velmi špatnou prognózou v okamžiku stanovení diagnózy a současně je i jednou z největších

ekonomických zátěží ve zdravotnictví. Na základě uvedených fakt je možno na závěr stanovit stručná praktická doporučení algoritmu péče o nemocné se srdeční slabostí (viz doporučení pro praktické lékaře).

doc. MUDr. Petr Heinc, Ph.D.

I. interní klinika FN a LF UP Olomouc

I.P. Pavlova 6, Olomouc, 775 20

email: petr.heinc@fnol.cz

Literatura

1. CIBIS II Investigators a Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
2. Cleland JG, Gemmell I, Khand A et al. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 229–241.
3. Cleland JG, Oakley CM. Vascular tone in heart failure: the neuroendocrine-therapeutic interface. *Br Heart J* 1991; 66: 264–267.
4. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. The EuroHeart Failure survey programme—a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 442–463.
5. Cody RJ, Haas GJ, Binkley PF et al. Plasma endothelin correlates with the extent of pulmonary hypertension in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992; 85: 504.
6. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling - concepts and clinical implications: A consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 569.
7. Colucci WS. Molecular and cellular mechanisms of myocardial failure. *Am J Cardiol* 1997; 80: 151–251.
8. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patient with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349–1353.
9. Daubert CJ, Ritter P, LeBreton H et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *PACE* 1998; 21: 239–245.
10. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE et al. For the SOLVD Investigators. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. A substudy of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation* 1990; 82: 1724–1729.
11. Goldstein S, Fagerberg B, Hjalmarson A et al. Metoprolol controlled release/extended release in patient with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 932–938.
12. Kautzner J, Bytešník J, Čihák R, Málek I. Biventrikulární stimulace u nemocných se srdečním selháním, učební křivka. *Cor Vasa* 2001; 43 (Suppl): 36–37.
13. Lerman A, Gibbons RJ, Rodeheffer RJ et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left ventricular left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341: 1105–1109.
14. Lupínek P, Málek I, Fridl P et al.: Prediktory prognózy u nemocných s chronickým srdečním selháním vyšetřovaných s úvahou o transplantaci srdce. *Cor Vasa* 2002; 44(Suppl.abstrakta): 70–71.
15. Mc Murray JJ, Petrie MC, Murdoch DR et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl P): P9–16.
16. McMurray J, Swedberg K, Hogg K. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 317–327.
17. Murdoch DR, Love MP, Robb SD et al. Importance of heart failure as a cause of death. Changing contribution to overall mortality and coronary heart disease mortality in Scotland 1979–1992. *Eur Heart J* 1998; 19:1829–1835.
18. Nelson GS, Curry CW, Wyman BT et al. Predictors of systolic augmentation from left ventricular preexcitation in patients with dilated cardiomyopathy and intraventricular conduction delay. *Circulation* 2000; 101: 2703–2709.
19. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R et al. On behalf of ELITE II investigators. Effect of Losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582–1587.
20. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. For the RALES Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341: 709–717.
21. Rao VU, Spinale FG. Controlling myocardial matrix remodeling: implications for heart failure. *Cardiol Rev* 1999; 7: 136–143.
22. Sogaard P, Egeblad H, Kim UYV et al. Tissue Doppler imaging predicts improved systolic performance and reversed left ventricular remodeling during long-term cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 723–730.
23. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115–1140.
24. Špinar J, Hradec J, Meluzín J. et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání ČKS 2006. *Cor et Vasa* 2007; 49 (1): K 5–33.
25. Táborský M, Kautzner J, Bytešník J et al. Zásady pro implantace kardiostimulátorů a implantabilních kardioverterů-defibrilátorů a srdeční resynchronizační léčbu. *Cor Vasa* 2005; 47 (9): 59–68.
26. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525–533.
27. The MERIT HF Study Group: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart failure (MERIT-HF). Mortality study. *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
28. Victor F, Leclercq C, Mabo P et al. Optimal right ventricular pacing site in chronically implanted patients: a prospective randomized crossover comparison of apical and outflow tract pacing. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 511–516.
29. Widimský J, Balažovjeh I, Filipovský J et al. Effect of perindopril in congestive heart failure. PRESI—a multicentre Czech and Slovak study. *Cor Vasa* 1999; 41: 368–376.
30. Widimský J, Jerie P, Kremer HJ et al. Czech and Slovak Spirapril Intervention Study (CASIS). A randomized, placebo and active-controlled, double blind multicentre trial in patients with congestive heart failure. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48: 95–102.