

Refraktérne srdcové zlyhávanie

EVA GONCALVESOVÁ
Bratislava, Slovenská republika

GONCALVESOVÁ E. **Refraktérne srdcové zlyhávanie.** *Cardiol* 2007;16(2):64–67

Refraktérne srdcové zlyhávanie je stav, kedy pacient aj napriek vyčerpanej komplexnej liečbe je stále ťažko funkčne limitovaný (NYHA IV). Odhaduje sa, že takíto pacienti tvoria asi 5 % chorých so symptomatickým chronickým srdcovým zlyhávaním. Prvým krokom v starostlivosti o pacienta s refraktérnym chronickým srdcovým zlyhávaním je pátranie po možnej reverzibilnej príčine refraktérnosti na liečbu. Dôležité je prehodnotenie správnosti základnej diagnózy a racionálnosti doterajšej liečby. Po vylúčení reverzibilných a korigovateľných príčin sa ďalší manažment pacienta odvíja od dominantného klinického príznaku, a to kongescie a/alebo hypoperfúzie. V prípade, že v klinickom obraze dominujú prejavy kongescie, je potrebné dosiahnuť efektívnu diurézu a negatívnu bilanciu tekutín. V prípade, že sa zintenzívnením i. v. diuretickej liečby nedosiahne žiaduca diuréza a, okrem kongescie, sú prítomné klinické prejavy hypoperfúzie tkanív a orgánov, je nevyhnutné zabezpečiť dostatočnú perfúziu. Refraktérne srdcové zlyhávanie bez prejavov kongescie s evidentnou hypoperfúziou sa vyskytuje zriedkavo. V ostatných rokoch sa možnosti liečby srdcového zlyhávania rozšírili o resynchronizačnú liečbu. U chorých, ktorí sú reálni kandidáti na transplantáciu srdca a u ktorých sa napriek komplexnej farmakologickej liečbe objavujú prejavy multiorgánového zlyhávania, sa indikuje implantácia mechanického podporného systému.

Kľúčové slová: refraktérne srdcové zlyhávanie – kongescia – hypoperfúzia

GONCALVESOVA J. **Refractory heart failure.** *Cardiol* 2007;16(2):64–67

Refractory heart failure is a condition when the patient, despite completed complex therapy, is severely functionally limited (NYHA IV). Patients with refractory heart failure comprise 5% of patients with symptomatic chronic heart failure. The first step in management of the patient is to identify the possible cause of refraction to therapy. Revision of the correctness of clinical diagnosis and the rationality of the present therapy is an important step. After reversible and revisable causes are excluded the management proceeds from the dominant clinical symptom – congestion and/or hypoperfusion. In the case of dominant congestion it is important to obtain effective diuresis and negative liquid balance. In the case of hypoperfusion of tissues and organs it is important to achieve sufficient perfusion. Refractory heart failure without symptoms of congestion and with hypoperfusion is rare. In recent years therapeutic possibilities of heart failure made use of resynchronizing therapy. Patients who are real candidates for heart transplantation, and who suffer, despite complex pharmacological therapy, from signs of multiorgan failure, are indicated for mechanic support implantation.

Key words: Refractory heart failure – Congestion – Hypoperfusion

Všeobecne prijatá definícia refraktérneho chronického srdcového zlyhávania (CHSZ) neexistuje. Za takúto formu srdcového zlyhávania (SZ) sa považuje stav, kedy pacient aj napriek vyčerpanej komplexnej liečbe je stále ťažko funkčne limitovaný (NYHA IV). Odhaduje sa, že takíto pacienti tvoria asi 5 % chorých so symptomatickým CHSZ (1). V súčasnosti sa pri liečbe CHSZ kladie dôraz predovšetkým na predĺženie života. Táto skutočnosť však nemusí byť vždy dominantným práním pacienta. Štúdia (2), zameraná na pacientov v rozličných klinických štádiách CHSZ, ktorá kvantifikovala ich preferencie vzhľadom na zásadné ciele liečby ukázala, že pacienti s CHSZ bez výraznejšieho funkčného obmedzenia chcú predovšetkým predĺženie života. Na druhej strane však pacienti s chronickým zlyhaním srdca a veľmi ťažkým funkčným obmedzením (NYHA IV) mali dominantný záujem, aby sa im liečbou život predovšetkým skvalitnil.

Z Oddelenia zlyhávaní a transplantácie srdca Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb, Bratislava, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 29. novembra 2006; prijaté dňa 29. januára 2007

Adresa pre korešpondenciu: Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, Oddelenie zlyhávaní a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava, Slovenská republika, e-mail: goncal@nusch.sk

Preto treba, predovšetkým u ťažko chorých pacientov, akceptovať ich priority pri voľbe liečby.

Prvým krokom v starostlivosti o pacienta s refraktérnym CHSZ je pátranie po možnej reverzibilnej príčine refraktérnosti na liečbu. Tieto príčiny môžu byť kardiálne a extrakardiálne (**tabuľka 1**). Vymenovať ich všetky nie je možné. Podstatné je si uvedomiť, že v prípade CHSZ máme pred sebou väčšinou polymorbídneho pacienta, čo treba zohľadniť pri diagnostickom hodnotení a voľbe liečby. Lie-

Tabuľka 1 Príčiny refraktérneho chronického srdcového zlyhávania

Table 1 Refractory chronic heart failure causes

Extrakardiálne (<i>Extracardial</i>)	Kardiálne (<i>Cardial</i>)
Infekcia (<i>Infection</i>)	Ischémia/infarkt myokardu a jeho komplikácie (<i>Ischaemia/Myocardial infarction and its complications</i>)
Nekontrolovaný diabetes (<i>Uncontrolled diabetes</i>)	Nekontrolovaná hypertenzia (<i>Uncontrolled hypertension</i>)
Dysfunkcia štítnej žľazy (<i>Thyroid dysfunction</i>)	Nepoznaná chlopňová chyba (<i>Unrecognized valvular disease</i>)
Elektrolytová dysbalancia (<i>Electrolytic dysbalance</i>)	Tachyarytmia (<i>Tachyarrhythmias</i>)
Anémia (<i>Anemia</i>)	Plúcna embólia (<i>Pulmonary embolism</i>)
Gravidita (<i>Gravidity</i>)	
Nesteroidné antireumatiká (<i>Non-steroid antirheumatics</i>)	

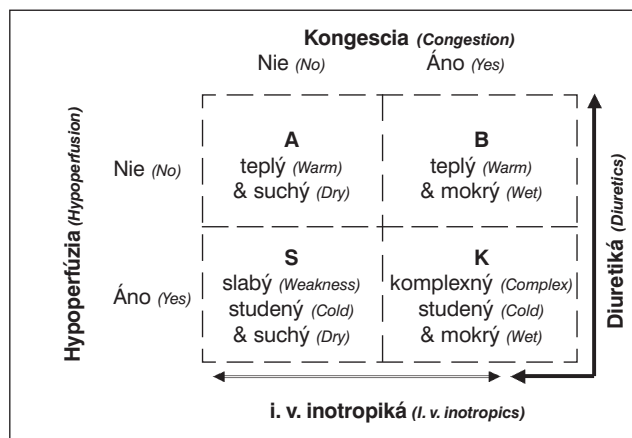
čebné rozhodnutia často tiež komplikuje polyfarmakoterapia, ktorá zodpovedá zdravotnému stavu pacienta.

Okrem rozličných pridružených chorobných stavov príčinou refraktérnosti môžu byť aj omyly v diagnostike a liečbe, ako aj nedostatočná spolupráca a nedodržiavanie liečebného režimu z hľadiska pacienta.

Dôležité je prehodnotenie správnosti základnej diagnózy a racionálnosti doterajšej liečby. Pozornosť treba venovať dôslednému poučeniu pacienta o príčinách, vývoji a možnosti regulácie jeho zdravotného stavu, cielenej rehabilitácii, prognostickej stratifikácii pacientov a vytýčeniu dlhodobej liečebnej stratégie.

Liečebný prístup k pacientovi s refraktérnym CHSZ sa po vylúčení reverzibilných a korigovateľných príčin odvíja od dominantného klinického príznaku, a to kongescie a/alebo hypoperfúzie (**obrázok 1**). K prejavom kongescie patrí ortopnoe, krepitácie na pľúcach, distenzia jugulárnych žíl, hepatomegália, opuchy a hepato-, respektíve abdominogugulárny reflux. Hypoperfúzia sa prejavuje hypotenziou, studenými končatinami, spavosťou, hyponatrémiou, renálnou a hepatálnou dysfunkciou a tiež zlou toleranciou ACE inhibítorov (**tabuľka 2**) (3). V tomto smere sa problematika refraktérneho CHSZ prelína s problematikou akútne dekompenzovaného SZ, kde pre rozhodnutia o liečbe platia podobné princípy (4).

V prípade, že v klinickom obraze dominujú prejavy kongescie, je potrebné dosiahnuť efektívnu diurézu a negatívnu bilanciu tekutín. Dôsledná kontrola retencie tekutín je imperatívom liečby. V ostatnom čase sa ukazuje, že stupeň kongescie významne ovplyvňuje nielen symptómy, ale aj prežívanie. V jednej práci (5) autori zistili, že po prepustení zo špecializovaného centra kratšie žijú tí pacienti, u ktorých sa pri ambulantnej kontrole o 4 – 6 týždňov po prepustení objavia fyzikálne prejavy kongescie.



Obrázok 1 Klinické profily CHSZ
Figure 1 Chronic heart failure clinical profiles

Tabuľka 2 Prejavy chronického srdcového zlyhávania podľa dominantného hemodynamického profilu

Table 2 Chronic heart failure manifestation according to dominant haemodynamic profile

Kongescia (Congestion)	Hypoperfúzia (Hypoperfusion)
Ortopnoe	Hypotenzia (Hypotension)
Distenzia jugulárnych žíl (Jugular venae distension)	Studené končatiny (Cold extremities)
Hepatomegália (Hepatomegaly)	Spavosť (Sleepiness)
Edémy (Oedema)	Intolerancia ACEI (ACEI intolerance)
Chrôpky (Rales)	Hyponatémia (Hyponatraemia)
Hepato-jugulárny reflux (Hepato-jugular reflux)	Renálna/hepatálna dysfunkcia (Renal/hepatal dysfunction)
Fluidothorax/ascites	↓ koncentrácia laktátu v krvi (Lactate concentration in blood)

Pacienti s ťažkými formami SZ často dostatočne nereagujú na bežnú, spravidla perorálnu diuretickú liečbu. V týchto situáciách je potrebné podávať diuretiká intravenózne. Osvedčilo sa kontinuálne podávanie furosemidu pumpou (10 – 30 mg) po bolusovej dávke 40 – 60 mg. U pacientov s hodnotami sérového kreatinínu do 180 – 200 $\mu\text{mol/l}$ môže diurézu zvýšiť podanie malej dávky hydrochlórtiazidu nalačno asi 30 minút pred furosemidom. Pri hypokaliémii alebo jej riziku je nevyhnutné i. v. podávanie kanrenoátu (Aldactonu). Dávky diuretik sa upravujú podľa aktuálnej diurézy, kontrolovanej množstvom moča a telesnou hmotnosťou. Taktika diuretickej liečby by sa mala zakladať na tzv. stoickom princípe, t. j. pomaly a trpezlivo. Pri liečbe chronicky dekompenzovaných pacientov sa neodporúča redukovat telesnú hmotnosť o vyše 1 – 2 kg/deň.

Pri intenzívnej diuretickej liečbe sa často zvyšujú hodnoty sérového kreatinínu v dôsledku poklesu glomerulárnej filtrácie a vzhľadom na priamy nefrotoxický účinok diuretik. Závažným problémom býva dilučná hyponatémia, ktorá je výsledkom renálnej hypoperfúzie, ale aj excesívnej natriúry pri diuretickej liečbe. U chorých s hyponatrémiou, ktorí sú refraktérni na štandardnú diuretickú liečbu, sa zlepšenie diurézy, ako aj celkového stavu dosiahlo podávaním koncentrovaného roztoku NaCl súčasne s i. v. furosemidom. Tento postup sa ukázal ako efektívny aj v randomizovanej placebom kontrolovanej štúdii (6). Pacienti s natrémiou ≤ 125 mmol/l dostali 150 ml 4,5 % NaCl a pacienti s natrémiou 126 – 135 mmol/l 150 ml 3,5 % NaCl spolu s 500 – 1 000 mg furosemidu v 30-minútovej infúzii. Tento postup sa porovnával s izolovanou liečbou furosemidom. Denný príjem tekutín bol v oboch skupinách obmedzený na jeden liter. Pacienti, ktorí dostávali NaCl, mali väčšiu diurézu a natriúru, výraznejší pokles hladín BNP a boli kratšie hospitalizovaní. V budúcnosti možno v tejto oblasti očakávať prínos použitím antagonistov antidiuretického hormónu (tolvaptan, conivaptan) (7).

Dosiahnutie účinnej diurézy môže byť problematické u pacientov s kongesciou a renálnou insuficienciou, a to aj napriek primeranému perfúznemu tlaku v obličke. U týchto chorých je vhodná eliminačná liečba ultrafiltráciou, respektíve hemodialýzou. V súčasnosti sa začínajú používať jednoduché prístroje, ktoré umožňujú ultrafiltráciu periférnym prístupom a použiteľné sú na bežných jednotkách intenzívnej starostlivosti. Umožňujú rýchlu a bezpečnú elimináciu tekutín a je pravdepodobné, že indikácia ultrafiltrácie pri liečbe SZ sa rozšíri (8, 9).

V prípade, že sa zintenzívnením i. v. diuretickej liečby nedosiahne žiaduca diuréza a, okrem kongescie, sú prítomné klinické prejavy hypoperfúzie tkanív a orgánov, je nevyhnutné zabezpečiť dostatočnú perfúziu. V týchto situáciách sa obyčajne prechodne prerušuje, alebo redukuje liečba betablokátormi a pri významnejšej hypotenzii aj ACE inhibítormi. Obvykle je nevyhnutná intermitentná, alebo aj kontinuálna inotropná liečba. Na nemonitorovaných lôžkach sa nám veľmi osvedčilo podávanie nízkych dávok dobutamínu ($\leq 5 \mu\text{g/kg/min}$), pri ktorých prevažuje viac vazodilatačný efekt ako inotropný. V ostatnom čase sa pri dekompenzácií CHZS pri systolickom tlaku $> 90 \text{ mmHg}$ čoraz častejšie používa levosimendan (10). Okrem inotropných vlastností má ľahký vazodilatačný účinok a významne podporuje diurézu. Kombinovaná inotropná liečba na základe sympatikomimetík a inodilatačná liečba (inhibítory fosfodiesterázy alebo senzitizedy pre kalcium) sú indikované u chorých s výrazne zníženým srdcovým výdajom. Podávanie týchto preparátov vyžaduje intenzívne sledovanie pacientov a taktiku liečby určujú možnosti a skúsenosti jednotlivých pracovísk.

Refraktérne SZ bez prejavov kongescie so zjavnou hypoperfúziou sa vyskytuje zriedkavo. Klinický stav týchto pacientov sa, napriek významne obmedzenej fyzickej výkonnosti, obyčajne stabilizuje. Predpokladá sa, že práve títo pacienti môžu významne profitovať z liečby betablokátormi. Túto však treba začínať opatrne, najlepšie počas sledovania v nemocnici.

Hodnotenie odpovede na liečbu CHSZ sa riadi klinickým obrazom. Vzhľadom na nízku špecificitu klinických prejavov ZS sa stále hľadá objektívny ukazovateľ citlivo odrážajúci aktuálny hemodynamický stav. Na pracoviskách s dostatočnými skúsenosťami sa vazodilatačná, inotropná liečba a dopĺňanie tekutín riadi podľa hemodynamických pomerov v pľúcnom riečisku. Niektoré nerandomizované štúdie naznačili, že priame monitorovanie centrálnej hemodynamiky zvyšuje morbiditu a mortalitu u kriticky chorých pacientov. Štúdia ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and

Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) (11) ukázala, že monitorovanie centrálnej hemodynamiky u chorých s ťažkým SZ je bezpečné, ale používať ho rutinne nie je opodstatnené.

V ostatnom čase sa zvyšuje záujem o diagnostické a prognostické požitie určovania BNP v sére. BNP je peptid, ktorý sa tvorí prevažne v svalovine komôr a uvoľňuje sa do cirkulácie v závislosti od napätia ich stien. Jeho hodnoty dobre korelujú s plniacimi tlakmi komôr (12, 13) a objavujú sa aj práce, v ktorých sa koncentrácia BNP používa pri monitorovaní liečby srdcového zlyhávania (14).

U pacientov s refraktérnym srdcovým zlyháváním je vhodná konzultácia, respektíve hospitalizácia na špecializovanom pracovisku. Platí to najmä o chorých, ktorých vek a pridružené ochorenia nie sú kontraindikáciou k prípadným intervenčným alebo chirurgickým výkonom.

Častou príčinou refraktérnosti je nedodržiavanie obmedzeného príjmu tekutín. Pacienti trpia aj výrazným smädом a nedokážu znížiť príjem tekutín. Chorí často nevedia, že neprimerané množstvo tekutín možno nielen vypíť, ale prijať aj formou ovocia, či zeleniny, ktoré často kvôli smädu požívajú v nadmernom množstve. Pomôckou na zvládnutie smädu môže byť podávanie malého množstva kyslej ľadovej drviný alebo kociek ľadu vo forme lízaniek.

V ostatných rokoch sa možnosti liečby SZ rozšírili o resynchronizačnú liečbu. Práce viacerých autorov dokumentujú, že u pacientov s pokročilým alebo refraktérnym SZ a intraventrikulárnou disynchróniou kontrakcie, implantácia biventrikulárneho kardiostimulátora nielen výrazne zmiernuje symptómy, ale aj predlžuje život (15, 16). O tejto liečebnej modalite by sa malo uvažovať u pacientov so SZ vo funkčnom štádiu NYHA III – IV, dilatovanou dysfunkčnou ľavou komorou s $\text{EF} \leq 30 \%$ a šírkou QRS komplexu na EKG $> 130 \text{ ms}$. Pre exaktnú indikáciu je potrebný dôkaz prítomnosti intravertikulárnej a prípadne aj interventrikulárnej disynchrónie. Najdostupnejším vyšetrením v tomto smere je echokardiografia.

U chorých, ktorí sú reálni kandidáti na transplantáciu srdca a u ktorých sa napriek komplexnej farmakologickej liečbe objavujú prejavy multiorgánového zlyhávania, sa indikuje implantácia mechanického podporného systému na preklopenie obdobia čakania na vhodného darcu.

Literatúra

1. Chatterjee K. Refractory heart failure – drugs and devices. *Eur Heart J* 2001;22:2227–2230.

-
2. Lewis EF, Johnson PA, Johnson W, et al. Preferences for quality of life or survival expressed by patients with heart failure. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:1016–1024.
 3. Nohria A, Lewis E, Stevenson LW. Medical management of advanced heart failure. *JAMA* 2002;287:628–640.
 4. Maisel A. Practical approach to treating patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiac Failure* 2001;7:13–17.
 5. Lucas C, Johnson W, Hamilton, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000;140:840–847.
 6. Paterna S, DiPasquale P, Parrinello, et al. Changes in brain natriuretic peptide levels and bioelectrical impedance measurements after treatment with high dose furosemide and hypertonic saline solution versus high-dose furosemide alone in refractory congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1997–2003.
 7. Costello-Boerrigter LC, Smith WB, Boerrigter, et al. Vasopressin-2-receptor antagonism augments water excretion without changes in renal hemodynamics or sodium and potassium excretion in human heart failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;290:273–278.
 8. Bart BA, Boyle A, Bank AJ, et al. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the Relief for Acutely Fluid-Overloaded Patients With Decompensated Congestive Heart Failure (RAPID-CHF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2043–2046.
 9. Bourge RC, Tallaj JA. Ultrafiltration: a new approach toward mechanical diuresis in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:2052–2053.
 10. Mebazaa A, Barraud D, Welschbillig S. Randomised clinical trials with levosimendan. *Am J Cardiol* 2005;96(Suppl. G):74–79.
 11. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. *JAMA* 2005;294:1625–1633.
 12. Goncalvesová E, Lesný P, Luknár M, et al. Brain natriuretic peptide is powerful predictor of elevation of ventricular filling pressures in patients with advanced congestive heart failure. *Europ Heart J* 2003;24(Suppl.):532 (Abstract).
 13. Lesný P, Goncalvesová E, Luknár M, et al. BNP changes in acute hemodynamic test in chronic heart failure patients. *Bratisl Lek Listy* 2004;105:191–194.
 14. Richards AM, Roughton R, Lainchbury J, et al. Guiding and monitoring of heart failure therapy with NT-ProBNP: Concepts and clinical studies. *J Cardiac Failure* 2005;11:S34–S38.
 15. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005;352:1539–1549.
 16. Willerson JT, Kereiakes DJ. Cardiac resynchronization therapy: helpful now in selected patients with CHF. *Circulation* 2004;109:308–309.