

Problematika zlyhávania srdca na veľkých kardiologických kongresoch v roku 2004

Ostatných dvadsať rokov kardiológia a medicína všeobecne prežívajú explóziu nových teoretických aj klinických poznatkov, zrýchlený vývoj diagnostických a liečebných metód. Tento trend sa odráža v narastajúcom množstve odborných kongresov a sympózií, ako aj knižných, zborníkových, či časopiseckých publikácií s rozličným rozsahom aj kvalitou. Napriek nepopierateľnému úsilíu o transparentnosť je niekedy veľmi ťažké rozlíšiť, kde sa končí neustranné komentovanie faktov a kde začína obhajoba komerčných záujmov rozličných skupín.

Ukázalo sa, že vedecky koncipované klinické štúdie neprinášajú univerzálnu vedomosť, ani univerzálne stanovisko k určitému problému. Ich výsledky sú aplikovateľné na určitú prísne vybranú skupinu pacientov, ktorí sa liečia spôsobom daným dobou a miestom skúmania.

Orientácia v prívale nových, či už zdánlivo alebo skutočne kontroverzných informácií, je zložitá. Vyžaduje dôsledné štúdium, nie len výsledkov, ale aj metód prezentovaných prác. V tomto článku sa pokúsime prezentovať niektoré nové poznatky a názory z oblasti srdcového zlyhávania, ktoré boli prezentované na najprestížnejších kardiologických podujatiach v roku 2004. Dôraz nekladíme na vyčerpávajúcu hĺbku faktov (tie si prípadný záujemca nájde v príslušnej literatúre), ale skôr na komentovanie a integráciu týchto poznatkov vzhľadom na našu prax a skúsenosti.

Nový úsvit pre inotropné látky

Sympatikotropné pozitívne inotropné látky, podobne ako aj inhibítory fosfodiesterázy, nemajú miesto v štandardnej liečbe pokročilého chronického srdcového zlyhávania (SZ), pretože zvyšujú mortalitu. Levosimendan je inotropikum so súčasným vazodilatačným účinkom, ktorý efektívne zlepšuje hemodynamiku a symptómy akútneho alebo akútne dekompenzovaného SZ. Údajov o jeho vplyve na „tvrdé“ klinické ukazovatele, napríklad mortalitu, je málo. Štúdia CASINO sledovala mortalitu chorých s EF LK pod 35 % hospitalizovaných pre akútnu dekompenzáciu. Pacientov randomizovali do troch skupín – 24-hodinová infúzia s placebom, dobutamínom alebo levosimendanom. Randomizácia bola predčasne ukončená, keď sa zaradilo 227 (namiesto plánovaných 600) pacientov pre jednoznačne lepšie výsledky pri použití levosimendanu.

Šesťmesačná mortalita pacientov liečených levosimendanom bola 15,3 %, placebom 24,7 % a dobutamínom 39,7 %. Zdá sa, že najväčším nedostatkom štúdie je relatívne málo pacientov, čo znemožňuje definitívne závery. Čo sa však potvrdilo a akceptuje sa bez väčších výhrad je skutočnosť, že dobutamín zhoršuje prežívanie, ak sa používa ako štandardná liečba chorých vo funkčnom štádiu NYHA IV (netýka sa chorých, ktorí potrebujú inotropnú podporu na udržanie cirkulácie).

Pokrokom pri liečbe najťažšie chorých pacientov, ktorí sú závislí od i. v. inotropnej podpory, môže byť v budúcnosti nízkodávkovaný orálny enoximone (inhibítory fosfodiesterázy). Pri podávaní enoximonom p. o. sa v porovnaní s placebom podarilo prerušiť i. v. inotropnú liečbu u viacerých chorých. V nasledujúcich 90 dňoch sa u pacientov liečených enoximonom znížila úmrtnosť, potreba rehospitalizácie, ako aj i. v. liečby SZ. Veľkou výhodou p. o. inotropnej liečby by bola aj skutočnosť, že by sme sa vyhlí komplikáciám zavedenia permanentného i. v. katétra.

Antikoagulačná liečba pri ťažkej systolickej dysfunkcii ľavej komory – história bez konca

Názory na podávanie antikoagulancií pri ťažkej systolickej dysfunkcii sa značne odlišujú. Niektorí ju odporúčajú u všetkých chorých s EFLK pod 25 – 30 %, iní len pre pacientov s anamnézou ischemickej NCMP, prípadne s dokázaným čerstvým trombom v dutinách srdca.

Primárnou hypotézou štúdie WATCH (Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure) bolo, že antikoagulácia warfarínom je pri prevencii vaskulárnych príhod účinnejšia ako protidoštičková liečba aspirínom. Randomizácia prebiehala pomaly a v priebehu štúdie vzniklo ďalšie rameno protidoštičkovej liečby, v ktorom sa podával klopidoogrel. Štúdia bola predčasne ukončená pri náboře 1 587 (namiesto plánovaných 4 000). Priemerný vek pacientov bol 63 rokov, väčšina z nich mala ischemickú kardiomyopatiu, priemerná EF ľavej komory bola 24 %. Medzi porovnávanými ramenami nebol rozdiel v celkovej mortalite, výskyte infarktu myokardu alebo cievnych mozgových príhod. V skupine liečenej warfarínom sa pozoroval nižší počet hospitalizácií pre SZ (16,1 vs. 22,2 %).

WATCH neukončila dilemu antikoagulačnej liečby pri SZ na podklade systolickej dysfunkcie. Napriek tomu, že do sledovania nebol zaradený plánovaný počet pacientov, významný rozdiel pri prevencii vaskulárnych príhod pri použití antikoagulačnej vs. antiagregačnej liečby nie je pravdepodobný. Vyšší počet hospitalizácií pre SZ u chorých liečených aspirínom podporuje hypotézu o tom, že inhibícia tvorby prostaglandínov môže mať u chorých so SZ nepriaznivý účinok.

Diuretiká – nevinní záchrancovia či utajení zabijáci?

Diuretiká patria k základným liekom liečby SZ. Najrýchlejšie odstraňujú symptómy a sú nevyhnutné pri eliminácii kongescie. Pre väčšinu pacientov s pokročilým ochorením sú nezastupiteľné. Otázka optimálneho dávkovania pri chronickej liečbe je však stále otvorená. Myšlienka, že diuretiká pri chronickej liečbe SZ zvyšujú mortalitu, nie je nová. M. Costanzo prezentovala údaje z registra ADHERE, ktoré podporujú tento názor. ADHERE register bol založený v roku 2001 na evidenciu liečby a osudu chorých s akútnou dekompenzovaným SZ. V súčasnosti sú v ňom údaje o vyše 100 tisíc pacientoch. Viac ako 70 % pacientov so SZ užíva chronickú diuretickú liečbu (najčastejšie furosemid). Najvyššiu úmrtnosť majú pacienti s renálnou insuficienciou (s-kreat ≥ 177 $\mu\text{mol/l}$) a chronickou diuretickou liečbou (7,8 %). Úmrtnosť pacientov s normálnymi renálnymi funkciami a chronickou diuretickou liečbou je 3,3 %, bez liečby diuretikami je 2,7 %. Toto pozorovanie nemožno považovať za dôkaz nepriaznivého účinku diuretik na mortalitu, pretože diuretiká sa obvykle predpisujú chorým so závažnejším ochorením. Tieto výsledky sú však dostatočným dôvodom na prehodnotenie potreby a dávkovania diuretickej liečby v chronickej fáze SZ, najmä ak nie sú prítomné prejavy kongescie. Ďalším dôvodom je skutočnosť, že základné diuretiká znižujú prietok krvi obličkami a tak sa podieľajú na znížení glomerulárnej filtrácie pri SZ. V týchto

súvislostiach si treba uvedomiť, že k chronickému manažmentu SZ patrí nielen tzv. up-titrácia ACE inhibítorov a betablokátorov, ale aj down-titrácia diuretik. V prípade dobre spolupracujúcich pacientov je vhodným riešením flexibilný diuretický režim, kedy si dávku diuretika upravuje sám pacient podľa bilancie tekutín a pohybu telesnej hmotnosti.

Betablokátor – víťazné ťaženie pokračuje

Nebivolol – dlho účinkujúci kardioselektívny betablokátor s vazodilatačným účinkom sa zaradil medzi betablokátor s dokázaným priaznivým účinkom na morbiditu a mortalitu pri liečbe chronického SZ. Klinická štúdia SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with heart failure) sa sústredila na skúmanie účinku neivololu u starších chorých (priemerný vek 76 rokov). Priemerný vek pacientov v predchádzajúcich podobných štúdiách (CIBIS II, MERIT HF a COPERNICUS) bol 61 rokov. Ďalším rozdielom je, že do tejto štúdie zaraďovali aj pacientov s relatívne zachovanou EF ľavej komory a u 36 % pacientov bola táto vyššia ako 35 %. Celkovo sa do sledovania zahrnulo 2 128 pacientov. Zistila sa 14 % redukcia mortality a počtu hospitalizácií z kardiovaskulárnych príčin. Nebivolol bol dobre tolerovaný. Priemerná dosiahnutá dávka bola 7,7 mg. Prerušenie liečby pre nežiaduce účinky bolo častejšie v placebovej skupine. Výsledky tejto práce jednoznačne podporujú širšie používanie betablokátorov u starších chorých so SZ, kde je postoj k ich používaniu stále prinajmenšom rezervovaný.

ESCAPE – definitívny únik z podozrenia

Nerandomizované štúdie a analýzy skúsenosti s používaním Swan-Ganzovho (plúcnicového) katétra u kriticky chorých naznačili, že monitorovanie centrálnej hemodynamiky použitím tohto prístupu zvyšuje morbiditu a mortalitu. Vzhľadom na tieto skúsenosti a obavy bola naplánovaná štúdia ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness), ktorej výsledky boli prezentované na mítingu AHA v New Orleans, november 2004. Primárnou hypotézou tejto štúdie bolo, že liečba ťažkého srdcového zlyhávania, riadená a nastavená podľa centrálnej hemodynamiky, povedie v nasledujúcich šiestich mesiacoch k zvýšeniu počtu dní strávených mimo nemocnice.

Zo 433 zaradených pacientov bolo randomizované 218 liečených na základe klinických parametrov a 215 na základe klinického obrazu a centrálnej hemodynamiky. Celková mortalita po šiestich mesiacoch bola 19 %. Nezistil sa rozdiel v počte dní strávených mimo nemocnice, v mortalite, ani počte hospitalizácií. Rovnako nebol rozdiel v trvaní prvej hospitalizácie, ani v hospitalizačnej mortalite. Komplikácie zo zavedenia katétra boli zriedkavé (1 % krvácanie, 2 % infekcia) a žiadna z nich sa nespájala so smrťou. U chorých s liečbou riadenou ukazovateľmi centrálnej hemodynamiky sa zistilo výraznejšie funkčné zlepšenie. Výsledky tejto štúdie definitívne rozptýlili obavy z negatívneho vplyvu monitorovania centrálnej hemodynamiky u chorých s ťažkým SZ. Na druhej strane sa ukázalo, že rutinné meranie centrálnej hemodynamiky pri dekompenzácií ťažkého SZ nie je odôvodnené.

Všetkého veľa škodí

Farmakologická liečba SZ sa v ostatných dvoch desaťročiach rýchlo vyvíjala. Pribúda liekov s dokázaným pozitívnym účinkom. Pacient užíva stále viac a viac liekov a lekár používa stále komplikovanejšie liečebné schémy. Týmto otázkam sa venoval blok prednášok „Too many drugs?“ na kongrese ESC v Mníchove v roku 2004.

Polyfarmakoterapia prináša viaceré problémy. Znižuje sa predovšetkým compliance k liečbe. Príliš veľa tabliet a nepochopenie ich významu vedie k tomu, že pacient nie je schopný a ochotný ich užívať dôsledne podľa preskripcie. Vynecháva predovšetkým tie lieky, ktoré neprinášajú bezprostrednú úľavu. Nanešťastie sú to predovšetkým látky, ktoré zlepšujú dlhodobú prognózu, nemajú bezprostredný účinok na symptómy. Druhým závažným problémom sú liekové interakcie. Ak si predstavíme, že SZ je ochorením starších, často polymorbidných pacientov, pravdepodobnosť nežiaducich interakcií je vysoká. Od lekárov závisí, aby sa sústredili na individualizáciu liečby, dôsledné vysvetlenie potreby a funkcie jednotlivých liekov, kontrolu adherencie k liečbe a aktívny dohľad nad ostatnou (nekardiálnou) liečbou, ktorú pacient užíva. Iba tak dokážeme účinne prenieť úspechy klinického výskumu na našich pacientov.

Cvičiť, cvičiť, cvičiť...

V kontraste s dlho pretrvávajúcím názorom o nevyhnutnosti fyzického šetrenia pri chronickom SZ práce z posledných piatich rokov, aj ich metaanalýzy dokazujú pravý opak. Ukázalo sa, že dôsledne zostavené rehabilitačné programy môžu zvrátiť remodeláciu a zlepšiť systolickú a diastolickú funkciu srdca. Väčšina pozorovaní odhalila, že pravidelné cvičenie nielen zlepšuje kvalitu života, ale aj predlžuje život a znižuje potrebu opakovaných hospitalizácií (Kongres ESC, Mníchov 2004). Účinok cvičenia má niekoľko priaznivých mechanizmov – zmenu v tóne autonómneho nervového systému, pôsobí protizápalovo aj antiarytmicky. Pozitívnu úlohu môžu zohrávať aj prekurzory endotelových buniek, ktoré sa pri cvičení uvoľňujú do cirkulácie. Najdôležitejšou podmienkou úspechu je získanie pacienta pre túto liečbu. Angažovať a edukovať treba aj jeho rodinu a priateľov.

Najčastejšie tréningové režimy pozostávajú z 30-minútových cvičení, trikrát do týždňa s intenzitou 40 – 60 % maximálnej fyzickej kapacity. Tréning má byť dlhodobý – šesť a viac mesiacov, mal by byť individualizovaný a prispôbený preferenciám a záujmom chorého.

Podobný význam ako cvičenie majú aj komplexné programy profesionálneho manažmentu SZ, s ktorými sú dobré skúsenosti v niektorých krajinách Európy. Špeciálne tréňované sestry navštevujú pacientov doma, podieľajú sa na ich vzdelávaní, sledujú vývoj ochorenia a môžu do určitej miery modifikovať liečbu podľa aktuálneho stavu. Sú v sústavnom telefontickom kontakte s pacientom a jeho ošetroujúcim lekárom. Ukazuje sa, že tento prístup zlepšuje kvalitu života pacienta, znižuje potrebu hospitalizácií a aj náklady na liečbu chronického SZ.

Všetci to poznajú, nikto nevie čo to je

Diagnostika a liečba diastolického SZ je stále kontroverzná. Výsledky Euro Heart Failure Survey ukázali, že 50 % pacientov hospitalizovaných pre SZ má zachovanú systolickú funkciu LK (EF > 40 %) (kongres ECS, Mníchov 2004). Napriek tomu, že echokardiografické znaky diastolickej dysfunkcie sa zisťujú častejšie u mužov ako u žien, syndróm SZ so zachovanou systolickou funkciou je častejší u žien, predovšetkým s artériovou hypertenziou a fibriláciou predsiení. Definitívny objektívny dôkaz diastolickej dysfunkcie poskytnie len sofistikované invazívne vyšetrenie, čo je v bežnej klinickej praxi nereálne. Preto sa presadzuje termín SZ so zachovanou systolickou funkciou.

U pacienta s dýchavicou a zachovanou systolickou funkciou treba vyriešiť niekoľko otázok. 1. Ide o SZ? Táto otázka je určite relevantná, pretože 30 – 40 % pacientov so SZ má súčasne pľúcne ochorenie. Pri hľadaní odpovede na túto otázku môže byť užitočné stanovenie hladiny BNP. Pri hodnotách pod 100 pg/ml je SZ málo pravdepodobné.

V prípade, že ide o SZ je toto spôsobené poruchou/ochorením srdcového svalu (diastolické SZ) alebo inou príčinou? Fibriláciou predsieni? Chlopňovou chybou? Perikarditídou? V prípade, že ide o ochorenie srdcového svalu, čo je jeho príčinou? Hypertrofia? Fibróza? Ischémia? Chronické zmeny pri diabete?

Pri liečbe SZ so zachovanou systolickou funkciou je ešte viac neistoty ako v jej diagnostike. V súčasnosti, okrem štúdie CHARM s candesartanom, neexistujú spoľahlivé podklady pre špeciálne liečebné postupy u chorých so zachovanou systolickou funkciou, iné ako sa používajú pre ostatných pacientov so SZ. Tento liečebný „nihilizmus“ sa obracia späť k diagnostike. Rozlíšenie medzi systolickým a diastolickým SZ v klinickej praxi je totiž rozhodujúce, iba vtedy, ak je potrebná rozdielna liečba. Určitý posun v tejto otázke sa očakáva od výsledkov klinických štúdií s perindoprilom a irbesartanom.

ICD pre všetkých chorých s významnou systolickou dysfunkciou?

Na kongrese ACC 2004 boli prezentované výsledky štúdie SCD-HeFT, ktoré do značnej miery zmenili nazeranie na potrebu implantácie ICD u chorých so systolickým SZ. Diskusia s niekoľkými ďalšími novými skutočnosťami pokračovala na kongrese AHA 2004. Výsledky tejto a niekoľkých ďalších prác sú dôležité nielen pre ich medicínsky prínos, ale aj pre to, že otvorili diskusiu v mnohých etických, filozofických a politických otázkach.

Štúdia SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial) bola zostavená na to, aby odpovedala na otázku, či amiodarón alebo ICD, programované výlučne na výboj, v porovnaní s placebom, znížia celkovú mortalitu. Zaradení boli pacienti s ischemickou aj neischemickou kardiomyopatiou, EF \leq 35 %, vo funkčnej triede NYHA II a III, bez predchádzajúcich udržujúcich komorových tachyarytmií. Sponzorom štúdie bol National Heart, Lung and Blood Institute. 2 521 chorých bolo randomizovaných k ICD (n = 829), podávaniu amiodarónu (n = 845) a placebo (n = 847). Medián veku chorých bol 60 rokov, 52 % malo ischemickú a 48 % neischemickú kardiomyopatiu, 77 % boli muži. Všetci pacienti mali optimalizovanú medikamentóznou liečbu SZ. Na konci sledovania 78 % užívalo betablokátory. Po troch rokoch bola mortalita najnižšia v skupine s ICD (17 %), pričom v skupine s amiodarónom bola 24 % a s placebom 22 %. Po piatich rokoch bola mortalita ICD vs. amiodarón vs. placebo – 29 vs. 34 vs. 36 %. IDC znížil celkovú mortalitu o 23 %. Z analýz podskupín sa ukázalo, že podobný prospech z ICD mali pacienti tak s ischemickou, ako aj neischemickou kardiomyopatiou. Väčší úžitok z implantácie ICD mali pacienti vo funkčnom štádiu NYHA II a muži. Zásadné poznatky z tejto

štúdie sú: Mortalita pacientov so SZ NYHA II – III, liečených na úrovni dnešných poznatkov, je v priebehu piatich rokov 7,2 % ročne. Amiodarón, ako primárna prevencia nezlepšuje prežívanie týchto chorých. Implantácia jednoduchého ICD znižuje celkovú mortalitu o 23 %.

Tieto závery boli v priebehu roka podporené výsledkami štúdie DEFINITE (Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation). V tejto štúdií bolo 458 pacientov s neischemickou kardiomyopatiou a optimálnou medikamentóznou liečbou randomizovaných na ICD a placebo. Výsledkom bolo 35 % zníženie výskytu náhlej smrti v skupine s ICD. Po zverejnení týchto výsledkov je nepochybné, že implantácia jednoducho programovaného ICD je v primárnej prevencii náhlej smrti u chorých so systolickou dysfunkciou ľavej komory vysoko účinná. Možno v súčasnosti tieto závery preniesť do reálneho života? Odhaduje sa, že len v USA sú najmenej dva milióny pacientov, ktorí spĺňajú kritériá implantácie. Globálna akceptácia tohto prístupu je vzhľadom na súčasné zdroje neprijateľná aj pre tie najvyspelejšie ekonomiky. Kto a na základe čoho rozhodne, komu ICD indikovať a komu nie? Bude rozhodovať vek pacienta, alebo charakter a výška zdravotného poistenia alebo pripoistenia? Ďalší nezanedbateľný aspekt celého problému je skutočnosť, že implantácia ICD predlžuje/zachraňuje život, nepriaznivo však ovplyvňuje jeho kvalitu. V uvedenej štúdií DEFINITE bolo viac inadekvátnych ako adekvátnych výbojov stimulátora. Implantácia defibrilátora limituje pacienta v niektorých činnostiach, vyžaduje pravidelné kontroly, prípadne výmeny. Pri rozhodnutí o preventívnej implantácii ICD bude nevyhnutné zohľadniť preferencie pacienta. Ako však zabezpečiť nezaujatost informácie potrebnej v tomto rozhodovaní? Konečne je tu ešte jeden málo diskutovaný, ale nezanedbateľný problém. Chronické SZ je u absolútnej väčšiny pacientov postupne progredujúce ochorenie s perspektívou zhoršovania srdcovej funkcie a symptómov ochorenia. Vzhľadom na prirodzený vývoj ochorenia asi 50 % pacientov zomiera náhle a ďalších 50 % pod obrazom progresívneho srdcového zlyhávania. V prípade, že sa implantáciou ICD podarí zásadným spôsobom predísť náhlej smrti a súčasne nebudeme schopní ponúknuť pacientom radikálne riešenie ochorenia srdca (napríklad transplantáciu), odsudzujeme ich na pomalé umieranie. ICD je svojou podstatou unikátne preventívne opatrenie. Vyčkáva a v okamihu, ktorý by inak znamenal smrť, sa aktivuje a vracia človeka do života. Čo však vtedy, keď tento návrat prináša viac umierania ako života? Kto a ako rozhodne o živote a smrti?

Doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.
Prof. MUDr. Juraj Fabián, DrSc.
Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca,
SÚSCH, Bratislava