

Recent advances in the understanding and management of heart failure

Z vystúpenia J. G. F. Clelanda v Bratislave

Pracovná skupina (PS) Transplantácia srdca a pľúc Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS) pod vedením jej predsedu prof. MUDr. Juraja Fabiána, DrSc. každoročne organizuje v apríli seminár s názvom „Zahraničný hosť“ („Invited Lecture“). Od roku 1994 pri tejto príležitosti navštívilo Bratislavu 12 významných odborníkov z oblasti kardiológie, kardiouchirurgie či transplantológie. Okrem iných tu slávnostne prednášky prezentovali aj také osobnosti, ako Christian Netling Barnard či Eugene Braunwald.

V tomto roku pozvanie na v poradí dvanásty seminár prijal John G. F. Cleland z Veľkej Británie (obrázok 1). Profesor Cleland patrí



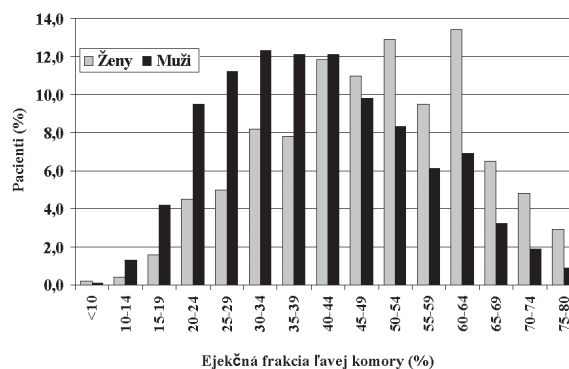
Obrázok 1 Profesor John G. F. Cleland počas prednášky v Národnom ústave srdcových a cievnych chorôb v Bratislave

k popredným medzinárodne uznávaným špecialistom v oblasti kardiológie, najmä v problematike srdcového zlyhávania (SZ). Pracuje ako vedúci kardiologickej jednotky University of Hull v anglickom meste Kingston-upon-Hull. Hlavnou oblasťou jeho záujmu je hibernácia myokardu, diastolické SZ, resynchronizačná liečba, implantabilné monitorovacie hemodynamické systémy a nové metódy intervencií pri dekompenzovanom SZ.

19. apríla 2007 predniesol profesor Cleland na pôde Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave prednášku s názvom „Pokroky v chápaní a manažmente srdcového zlyhávania“. Prezentácia bola zameraná predovšetkým na pokročilé formy kardiálnej insuficiencie. Popri definícii a charakteristike tohto syndrómu sa autor sústredil najmä na moderné spôsoby jeho liečby založené na medicíne dôkazov. Pri rozhodovaní o vhodnej forme terapie SZ je dôležité vedieť odhadnúť reakciu na liečbu a následne pacienta adekvátne monitorovať.

Srdcové zlyhávania možno nazvať epidémiou modernej doby. Podľa európskej databázy SZ (Euro Heart Failure Survey), má takmer tri štvrtiny mužov s klinickou diagnózou kardiálnej insuficiencie zníženú ejekčnú frakciu ľavej komory (LK) (EF LK < 50 %). Na rozdiel od toho, iba u polovice žien spôsobuje SZ systolická dysfunkcia LK. Druhá polovica má SZ so zachovanou systolickou funkciou LK, čiže tzv. diastolické SZ (graf

1). U oboch pohlaví sa zvyšuje prevalencia diastolického SZ s vekom. Liečba je pomerne problematická a v súčasnosti stále nie sú jednotné názory, či štandardná medikamentózna terapia SZ, vrátane ACE inhibítorov, je u tejto skupiny chorých dostatočne účinná.



Graf 1 EuroHeart Failure Survey – Systolická dysfunkcia ľavej komory (z materiálov poskytnutých prednášajúcim)

Diastolické srdcové zlyhávania. Efekt liečby na morbiditu a mortalitu pacientov so SZ so zachovanou systolickou funkciou LK sledovali dve randomizované kontrolované štúdie: PEP-CHF a CHARM. Štúdiu PEP-CHF (Perindopril for Elderly People with Chronic Heart Failure) považuje Cleland za najdôležitejšiu štúdiu roku 2006 v oblasti SZ. Cieľom tohto sledovania bolo hodnotenie účinnosti perindoprilu v porovnaní s placebom u starších pacientov (≥ 70 rokov) s klinickým syndrómom SZ a normálnou EF LK. Hypotéza, že aktívna liečba sa bude spájať s nižšou mortalitou alebo neplánovanou hospitalizáciou kvôli SZ (kompozitný primárny sledovaný parameter), sa nepotvrdila. Jedným z dôvodov bol relatívne nízky počet úmrtí v celom súbore pacientov. Na druhej strane perindopril po roku liečby významne zlepšil symptómy a fyzickú kapacitu pacientov a znížil počet hospitalizácií kvôli SZ (8,0 % vs 12,4 %, $p = 0,033$). Zároveň redukoval počet lôžko-dní v nemocnici tak zo všetkých, ako aj z kardiovaskulárnych príčin. Štúdia okrem toho potvrdila význam stanovenia NT pro-BNP (natriuretický peptid typu B) aj u pacientov so SZ a zachovanou systolickou funkciou LK. Chorí s hladinou NT pro-BNP nižšou ako bol medián (410 pg/ml) mali menej nežiaducich kardiovaskulárnych príhod.

Cieľom štúdie CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) bolo zhodnotiť efekt podávania blokátora receptorov AT_1 pre angiotenzín II (ARB) kandesartanu širokému spektru pacientov so symptomatickým SZ. V jednej z troch sledovaných skupín boli chorí so SZ a zachovanou systolickou funkciou LK (EF vyše 40 %) s názvom CHARM-Preserved. Toto rameno štúdie skúmalo liečbu kandesartanom u 3 025 pacientov s diastolickým SZ bez zreteľa na to, či sú alebo nie sú už liečení ACE inhibítormi. Výsledky boli do určitej miery sklamaním. Kandesartan v porovnaní s placebom neovplyvnil výskyt primárneho sledovaného parametra – súčtu kardiovaskulárnych úmrtí a hospitalizácií kvôli SZ (RRR = 0,89; $p = 0,118$). Liečba síce viedla k hranične štatisticky významnému poklesu hospitalizácií pre SZ (RRR

= 0,85; p = 0,072) a k poklesu výskytu nových prípadov diabetes mellitus (RRR = 0,60; p = 0,005), nebola však ovplyvnená kardiovaskulárna ani celková mortalita.

Dôsledkom záverov uvedených dvoch štúdií je skutočnosť, že ovplyvnenie renín-angiotenzinového systému pri diastolickom SZ má priaznivý terapeutický efekt, hoci mortalitné údaje v medicíne dôkazov pre tento postup zatiaľ chýbajú.

Pokročilé srdcové zlyhávanie. Pokroky pri liečbe SZ významne zlepšili prežívanie pacientov s týmto ochorením. Napriek tomu u mnohých z nich choroba progreduje do štádia pokročilého srdcového zlyhávania (PSZ). Profesor Cleland definoval jeho základné charakteristiky, ktoré sú užitočné najmä z praktického hľadiska. Medzičasom bola problematika PSZ publikovaná v oficiálnom periodiku Európskej kardiologickej spoločnosti v *European Journal of Heart Failure*.

Pacienti so syndrómom PSZ majú väčšinou vyjadrené nasledovné príznaky:

1. Prítomnosť symptómov na úrovni NYHA III až IV
2. Epizódy klinicky manifestnej retencie tekutín a/alebo periférnej hypoperfúzie
3. Objektívne znaky ťažkej srdcovej nedostatočnosti definovanej jedným z nasledovných ukazovateľov:
 - EF LK < 30 % alebo endsystolický objem LK > 60 mm³/m² alebo obraz reštrikčného plnenia LK pri dopplerovskom zázname
 - tlak v pľúcnicí v zaklinení > 16 mmHg alebo centrálny venózný tlak (CVP) > 12 mmHg
 - vysoká hladina BNP
4. Významná funkčná limitácia: neschopnosť vykonávať akékoľvek zaťaženie alebo vzdialenosť prejdenná za šesť minút menej ako 300 m, alebo vrcholová spotreba kyslíka pri sporoergometrickom vyšetrení pod 14 ml/kg/min
5. Hospitalizácia kvôli SZ v posledných šiestich mesiacoch
6. Prítomnosť uvedených charakteristík napriek optimálnej terapii SZ

Stanovenie definície predstavuje významný pokrok v pochopení PSZ, čím sa vytvárajú predpoklady na určenie adekvátneho manažmentu tohto medicínsky, ekonomicky a spoločensky náročného ochorenia.

Liečba. Jedným z prvých krokov liečby PSZ je kombinácia konvenčných farmák používaných v terapii SZ. Potrebné je optimalizovať dávku slučkových diuretik, ACE inhibítorov, ARB a betablokátorov. Vhodná je terapia antagonistami aldosterónu, najmä pri zvýšenom CVP. Pri nedostatočnom efekte slučkových diuretik pridať tiazidové preparáty. Indikované je použitie digoxínu, najmä u pacientov s fibriláciou predsiensí.

Revaskularizačná liečba, či už intervenčná alebo chirurgická, sa v súčasnosti indikuje len u pacientov so SZ a koronárnou chorobou, ktorí majú anginózne ťažkosti. Revaskularizácia ovplyvňuje iba symptómy. Zatiaľ neexistujú dôkazy, že má vplyv aj na prognózu, dokonca ani u pacientov s rozsiahlymi oblasťami hibernovaného myokardu. V tomto smere sa čaká na výsledky štúdií HEART-UK a STICH. Štúdia STICH sleduje okrem efektu revaskularizácie na morbiditu a mortalitu aj význam chirurgickej remodelácie LK s cieľom dosiahnuť optimálny tvar a veľkosť komory.

Nové lieky. Štúdia EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan) demonštrovala zlepšenie príznakov a symptómov akútne dekompenzovaného SZ (ADSZ) pri liečbe antagonistom vazopresínu *tolvaptanom*, avšak bez efektu na dlhodobú mortalitu a počet hospitalizácií kvôli SZ. Zároveň sa ukázalo, že dlhodobé podávanie lieku je bezpečné.

Infúzie *nesiritidu* aplikovaného jeden až dva razy týždenne ambulantnou formou pacientom s PSZ liečených štandardnou terapiou nezlepšujú prežívanie ani neznižujú počet hospitalizácií kvôli SZ. Potvrdila to štúdia FUSION II, výsledky ktorej boli zverejnené začiatkom tohto roku. Nesiritide je rekombinantný BNP, pôvodne indikovaný na intravenózne podanie pri ADSZ. Účinok pri jeho protrahovanej aplikácii ambulantným pa-

cientom s PSZ doteraz nebol známy. Aj keď očakávaný priaznivý efekt na mortalitu sa v štúdií FUSION II nepotvrdil, dôležité je, že sa nezistili ani žiadne významné nežiaduce účinky liečby pri tomto spôsobe podávania.

Terapeutický benefit inodilatačnej látky *levosimendanu* pri liečbe ADSZ potvrdili dve veľké randomizované štúdie – REVIVE II (Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy) a SURVIVE (Survival Of Patients With Acute Heart Failure In Need Of Intravenous Inotropic Support). REVIVE demonštrovala priaznivý efekt infúzie levosimendanu pridaného k štandardnej liečbe na zlepšenie klinických symptómov, skrátenie dĺžky hospitalizácie a zníženie počtu recidív akútnej dekompenzácie. V štúdií SURVIVE malo pridanie levosimendanu k štandardnej liečbe za následok menej úmrtí v porovnaní s dobutamínom, najmä počas prvých týždňov po podaní lieku. Avšak primárny sledovaný ukazovateľ – redukcia šesťmesačnej mortality o 25 % – sa nepodarilo dokázať.

Profesor Cleland je známy svojím antagonizmom voči podávaniu aspirínu pacientom so SZ. Opäť pripomenul výsledky štúdií WASH a WATCH, v ktorých bola kyselina acetylsalicylová (ASA) zodpovedná za štatisticky signifikantne vyššiu frekvenciu hospitalizácií kvôli SZ v porovnaní s tými, ktorí aspirín neužívali. Treba však pripomenúť, že v oboch štúdiách boli použité dávky ASA vyššie 160 mg denne, pričom v bežnej praxi sa vo väčšine európskych krajín používa dávka nižšia.

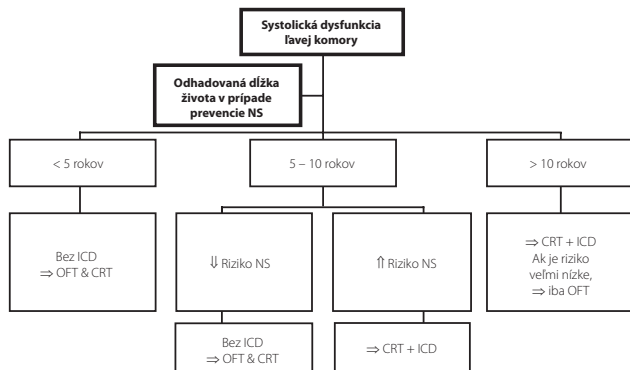
V prípade, že je indikovaná *resynchronizačná liečba (CRT)* SZ, Cleland odporúča neodďaľovať jej použitie do neskorých štádií ochorenia. Štúdia CARE-HF (The Cardiac Resynchronization in Heart Failure) je jednou z prvých randomizovaných štúdií, ktorá demonštruje priaznivý efekt CRT na mortalitu pacientov so SZ. Pacienti zaradení do štúdie boli významne funkčne limitovaní (NYHA III a IV), s ťažkou systolickou dysfunkciou LK (priemerná EF = 25 %) a predĺženým QRS komplexom (≥ 120 ms). Takmer 40 % chorých malo ischemickú etiológiu SZ. Všetci boli optimálne liečení štandardnou farmakoterapiou. Po dvoch rokoch sa použitie CRT spájalo s 37 % redukciou celkovej mortality alebo neplánovanej hospitalizácie z kardiovaskulárnych príčin v porovnaní s kontrolnou skupinou chorých. Po troch rokoch sledovania bola redukcia celkovej mortality v CRT ramene 40 % a zníženie frekvencie hospitalizácií kvôli SZ až 52 %. Významné bolo aj zlepšenie funkčnej kapacity pacientov v CRT skupine – po 18 mesiacoch liečby bolo 62 % z nich v triede NYHA I a II v porovnaní s 37 % v kontrolnom ramene. Zaujímavé je pozorovanie, že CRT znížila počet úmrtí rovnako pre progresiu SZ, ako aj z dôvodu náhlej smrti (NS).

Ktorí pacienti sú vhodní kandidáti pre CRT? Zatiaľ nie sú známe parametre, podľa ktorých by bolo možné identifikovať tzv. non-respondero. S cieľom zlepšiť symptómy je CRT vhodná pre pacientov s pretrvávajúcou alebo opakujúcou sa symptomatológiou na úrovni NYHA III a IV, s dilatovanou LK a významne redukovanou systolickou funkciou a s predĺženým atrioventrikulárnym vedením (QRS ≥ 120 ms). Na zlepšenie prognózy sa CRT indikuje u tých istých pacientov. Zatiaľ je diskutabilná automatická indikácia CRT u všetkých chorých so systolickou dysfunkciou LK, ktorí potrebujú kardiostimulátor alebo implantabilný defibrilátor.

Použitie *implantabilného defibrilátora (ICD)* pri terapii SZ je v súčasnosti čoraz pálčivejším problémom. Nielen preto, že významne zvyšuje celkové náklady na liečbu SZ, ale čoraz aktuálnejšími sa stávajú predovšetkým etické otázky súvisiace s touto liečbou. Niet pochýb, že správne indikovaný ICD je vysoko efektívny pri prevencii NS pri SZ. Potvrdila to aj štúdia SCD-HeFT. Po priemernom čase sledovania takmer štyri roky od implantácie bol rozdiel v mortalite v porovnaní s placebom 7,2 % (28,9 % v skupine s ICD vs 36,1 % v skupine s placebom, p = 0,007). Ako ukázala analýza mortality v štúdií DIG, absolútne riziko NS pri SZ stúpa s poklesom EF LK. Avšak pri ťažkej systolickej dysfunkcii LK prevláda progresia SZ nad NS ako príčina úmrtia. V intenciách výsledkov štúdie SCD-HeFT Cleland konštatoval, že jedným z problémov implantácie defibrilátorov je, že iba približne tretina z nich je implantovaná adekvátne a nevyhnutne kvôli letálnej arytmií. Ďalšia tretina je implantovaná adekvátne, ale výkon nebol nevyhnutný. Zvyšná tretina implantácií je neadek-

vátna. Podľa profesora Clelanda izolovaná implantácia ICD nepatrí k štandardnej terapii SZ. Za racionálnu považuje aplikáciu ICD spoločne s CRT. Pri rozhodovaní o „elektroterapii“ SZ navrhuje postupovať podľa schémy na **obrázku 2**.

Dôležitou súčasťou komplexnej liečby SZ je jej monitorovanie a príslušná včasná modifikácia terapie podľa aktuálneho klinického stavu.



Obrázok 2 Selekcia pacientov na elektroterapiu srdcového zlyhávania (z materiálov poskytnutých prednášajúcim)
NS – náhla smrť, ICD – implantabilný defibrilátor, OFT – optimálna farmakoterapia, CRT – resynchronizačná liečba

Relatívne jednoduchý, avšak vysoko účinný je „dialkový“ monitoring pacientov so SZ prostredníctvom telefonického kontaktu so skúsenou zdravotnou sestrou. Potvrdila to veľká prospektívna randomizovaná štúdia, prvá svojho druhu, realizovaná v 12 európskych centrách v Holandsku, Nemecku a Veľkej Británii pod vedením profesora Clelanda. Toto sledovanie s názvom TEN-HMS (Trans-European Network - Home-care Telemonitoring Study) zistilo, že manažment s telefonickými intervenciami sestry bol rovnako účinný ako domáci telemonitoring. Ten okrem telefonického kontaktu so zdravotnou sestrou obsahoval aj sledovanie hmotnosti, krvného tlaku, pulzu a EKG samotným pacientom dvakrát denne, pričom získané informácie sa automaticky prenášali do centra prostredníctvom špeciálneho zariadenia. V porovnaní s bežnou starostlivosťou viedli obidva prístupy k 16 % absolútnej a 36 % relatívnej redukcii mortality po jednom roku sledovania.

Práca je vedeckým dôkazom, že podporná zdravotná starostlivosť k tradičnej forme komplexnej liečby SZ má klinický efekt. Tento program je súčasne zaujímavý aj ekonomicky. Významne redukuje počet hospitalizačných dní, čím šetrí peniaze. Táto informácia by mala byť zaujímavá nielen pre poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ale najmä pre zdravotné poisťovne pacientov so SZ.

MUDr. Ivana Štefanková, PhD.
vedecká sekretárka PS Transplantácia srdca a pľúc SKS