

Nová inotropná alternatíva pri akútnom dekompenzovanom srdcovom zlyhávaní: koniec „liečebného zúfalstva“?



Pozadie problému

Akútne dekompenzované srdcové zlyhávanie (ADSZ) je jedným z najčastejších syndrémov v emergentnej medicíne, stále s vysokou hospitalizačnou mortalitou.

Predlžovanie veku vo vyspelých krajinách a zlepšená starostlivosť o pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (najmä s ischemickou chorobou srdca a jej akútnymi formami) zvyšujú výskyt pacientov v terminálnej fáze kardiovaskulárneho ochorenia. Pacienti s akútnym srdcovým zlyhávaním (ASZ) na pozadí chronického srdcového zlyhávanía (SZ) majú veľmi zlú prognózu, najmä pri vzniku akútneho infarktu myokardu (ročná mortalita až 30 %) (1). Odhady rizika mortality a rehospitalizácie do 60 dní od prijatia sa pohybujú medzi 30 – 60 % v závislosti od charakteristík postihnutých pacientov (2). Akútna dekompenzácia chorých s chronickým SZ je jednou z najčastejších indikácií k hospitalizácii pacientov v USA a odčerpá 75 % finančných nákladov v rámci starostlivosti o pacientov so srdcovým zlyhávaním. Až 40 % týchto pacientov umiera do roka po akútnej exacerbácii chronického SZ (3).

Ciele liečby ADSZ

Typický pacient hospitalizovaný pre ADSZ je veľmi unavený, výrazne symptomatický s prejavmi pokojovej dýchavice alebo dýchavice pri minimálnej námahe, s periférnymi opuchmi. Prvoradým cieľom liečby je odstránenie alebo zlepšenie symptémov ADSZ. V hemodynamickom slovníku ide o zlepšenie, „normalizáciu“ a stabilizáciu hemodynamiky, ktorú determinuje najmä inotropný stav srdca (takmer vždy znížený pri akútne dekompenzovanom chronickom srdcovom zlyhávaní).

Zlepšenie kvality života chorých je však jednoduchším, aj keď nie zanedbateľným liečebným cieľom oproti zlepšeniu prežívania chorých. Osobitne to potvrdzujú štúdie so všetkými pozitívne inotropnými liekmi až po nastupujúcu éru levosimendanu.

Inotropná liečba ADSZ

Dve skutočnosti udržiavali pesimizmus a sklamanie v súvislosti s farmakologickou liečbou ADSZ. Prvá skutočnosť je, že za ostatné dlhé obdobie (od roku 1987 do rokov 2001 – 2002) nebol schválený žiaden nový preparát, či už inotropný alebo vazodilatačný, pri liečbe chorých s ADSZ. Druhá skutočnosť je, že metaanalýza štúdií s inotropnou vnútrožilovou podporou u pacientov so srdcovým zlyhávaním poukázala na zvýšenie mortality, a navyše perorálne inotropné prípravky (ibopamín, xamoterol, pimobendan, milrinon a iné) sklamáli a „prepadli“ (4 – 6). U pacientov s ASZ (najčastejšie s akútne dekompenzovaným chronickým srdcovým zlyhávaním) sa symptómy, klinický priebeh a prognóza ochorenia môžu stať kriticky závislými od hemodynamiky. Zlepšenie hemodynamických parametrov (zvýšenie srdcového výdaja, pokles a optimalizácia zaklineného tlaku v arteria pulmonalis, pokles periférnej systémovej rezistencie a iné) je u týchto kritických chorých liečebným cieľom (4). V súčasnosti majú pozitívne inotropné lieky dve základné indikácie (6):

- krátkotrvajúca liečba ADSZ, ktoré sprevádza orgánová hypoperfúzia (obličky) alebo kardiogénny šok
- „farmakologické premostenie“ k definitívnej liečbe (revaskularizácia, transplantácia)

Ak pozitívne inotropné lieky zlepšujú hemodynamiku, prečo sú potom v konečnom dôsledku škodlivé (zvýšenie mortality)? V roku 1978 Katz (7) uviedol, že zníženie kontraktility myokardu (v súčasnosti zaužívaný termín hibernovaný myokard) pri srdcovom zlyhávaní je aj dôležitý kompenzačný adaptačný mechanizmus na zníženie

energetických nárokov „unaveného“ srdca, čo vedie k dlhodobějšímu prežívaniu kardiomyocytov. Z tohto pohľadu zvýšenie kontraktility myokardu pomocou inotropných látok zvýšením vnútrobunkových hladín cyklického adenosín monofosfátu (cAMP), ktorý stimuluje zvýšené uvoľnenie kalcia zo sarkoplazmatického retikula potrebného na zvýšenie kontrakčnej sily kardiomyocytov, zvyšuje energetickú spotrebu, zhoršuje relaxáciu, exacerbuje ischémiu a znižuje prah pre vznik tachyarytmií vrátane ich malígnych foriem. cAMP má priamy toxický efekt na kardiomyocyty. Zvýšenie intracelulárnej hladiny cAMP dosiahneme buď stimulovaním jeho syntézy (katecholamíny – najčastejšie sa používa dobutamín), alebo inhibíciou jeho degradácie (inhibítory fosfodiesterázy III – milrinon, enoximón). Súhrne môžeme zjednodušene povedať, že priaznivé hemodynamické účinky doterajšej inotropnej liečby sú v nemalej miere antagonizované rizikom tachyarytmií, vznikom ischémie myokardu, zhoršením diastolickej funkcie srdca a možnou dlhodobou progresiou dysfunkcie myokardu.

Je najlepšou stratégiou zlepšenia kontraktility myokardu pri ADSZ senzitivácia kalcia?

Kalcium má nezastupiteľnú úlohu v zložitom procese kontraktility kardiomyocytov. Zvýšenie koncentrácie kalcia v cytoplazme kardiomyocytov inotropnou liečbou (katecholamíny, inhibítory fosfodiesterázy III) vyúsťuje do uvedených komplikácií, ktoré zapríčiňujú zvýšenie mortality chorých s ADSZ napriek zlepšeniu hemodynamických parametrov. Novou inotropnou alternatívou je nový senzitivátor kalcia – levosimendan. Levosimendan sa rovnako ako kalcium viaže na troponín C. Na rozdiel od ostatných inotropných látok zlepšuje a zvyšuje citlivosť už uvoľneného kalcia pre kontraktilnú fázu kardiomyocytu. Zvýšenie kontraktility sa dosahuje bez zvýšenej dodávky kalcia a teda bez zvýšenia spotreby kyslíka, z čoho vyplýva zníženie ischémie, zlepšenie relaxácie a významné zníženie arytmogénnych komplikácií. Zjednodušene, ale principiálne môžeme povedať, že levosimendan pre svoj pozitívne inotropný účinok vystačí s tým množstvom kalcia, ktoré sa momentálne nachádza v cytozole kardiomyocytu. Okrem senzitivácie kalcia levosimendan aktiváciou draslíkových kanálov v hladkom svalstve robí venóznú, artériálnu a koronárnu vazodilatáciu. Súčasná medicína dôkazov levosimendanu u chorých s ADSZ (s ejekčnou frakciou ľavej srdcovej komory pod 35 %, vo funkčnej klasifikácii NYHA III – IV) sa oproti ostatným najčastejšie

šie používaným inotropikám (dobutamín, milrinon) hodnotení najvyššie (IIaB vs IIaC, IIbC), pričom v ostatnom hodnotení asi ešte neboli zahrnuté niektoré nové mortálné výsledky a metaanalýzy (4, 8). Medicína dôkazov pre levosimendan pri liečbe chorých s ADSZ doposiaľ vychádza z:

- dokázaného významného zlepšenia hemodynamiky oproti dobutamínu (štúdia LIDO) (9)
- významného efektu na morbiditu a mortalitu (štúdia LIDO, RUSSLAN – mortalita v týchto štúdiách bola sekundárnym sledovaným cieľom – endpoint) (9, 10)
- efektu na mortalitu (levosimendan vs dobutamín vs placebo) ako primárne sledovaného cieľa (pre významný efekt štúdiu CASINO predčasne ukončili) (8)

V kontexte týchto výsledkov sa netrpezlivo očakávajú závery veľkých morbi-mortalitných štúdií (štúdia SURVIVE v Európe, komparácia levosimendan vs dobutamín, mortalitná štúdia, štúdia REVIVE-II v USA, levosimendan vs placebo).

Vhodné je zdôrazniť, že v ére betablokátorovej liečby chronického srdcového zlyhávania je na rozdiel od dobutamínu hemodynamická odpoveď levosimendanu u týchto chorých priaznivá, dokonca zvýšená (4, 9, 11). Intermitentná pulzná (ambulantná) liečba chorých čakajúcich na transplantáciu srdca (srdca – pľúc) môže vďaka levosimendanu zažiť svoju renesanciu. Filozofická otázka, či zlepšiť za každú cenu symptómy (t. j. nemalé utrpenie) chorých s refraktérnym srdcovým zlyhávaním na úkor zvýšenia mortality sa môže stať v nastupujúcej ére levosimendanu obsoletnou.

Publikácie, štúdie o ADSZ, tejto „Popolušky“ v problematike srdcového zlyhávania, sú zriedkavé. Tu je cesta otvorená pre každé pracovisko. Aj preto a nielen preto je potrebné privítať ojedinelú publikovanú štúdiu našich autorov v tomto čísle časopisu Kardiológia (12). Autori prioritne v domácej literatúre posúdili vplyv novej inotropnej liečby levosimendanom na klinické, cirkulačné a neurohormonálne ukazovatele u chorých s ADSZ. Napriek malému počtu pacientov (n : 15) je práca prínosom pre klinickú prax, a to nielen vzhľadom na vlastné skúsenosti, ale aj v súvislosti s pretrvávajúcim nedostatkom prác s modernou inotropnou liečbou ASZ.

Na záver o inotropnej liečbe ADSZ možno už teraz, vzhľadom na medicínu dôkazov, konštatovať ústup doterajšieho „liečebného zúfalstva“. Definitívne potvrdenie alebo vyvrátenie nášho rodiaceho sa optimizmu o nových inotropných látkach prinesú v krátkom časovom horizonte veľké morbi-mortalitné štúdie. Dúfajme, že ďalším „liečebným zúfalstvom“ pre našich pacientov nebudú vysoké „nedostupné“ finančné náklady levosimendanovej liečby.

Literatúra

1. Stevenson R, Rajadayan K, Wilkinson P, et al. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. *Br Med J* 1993;307:349–353.
2. 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: patients characteristics and diagnosis. *Eur Heart J* 2003;24:442–463.
3. Hricák V, Murín J. Komentár k súhrnu odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútneho srdcového zlyhávania. *Cardiol* 2005;14:269–271.
4. Súhrn odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu akútneho srdcového zlyhávania. *Cardiol* 2005;14:241–266.
5. Ewy G. Inotropic infusions for chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:572–575.
6. Felker M, O'Connor Ch. Inotropes and other new therapies for acute heart failure. In: McMurray, Pfeffer M. *Heart Failures updates*. First ed. London: Martin Dunitz 2003:159–173.
7. Katz AM. A new inotropic drug: its promise and caution. *N Engl J Med* 1978;1409–1410.
8. Zairis M, Apostolas C, Anastassiadis P, et al. Comparison of the effect of levosimendan, or dobutamine or placebo in chronic low output decompensated heart failure. CASINO study. *Eur J Heart Fail* 2004;3:S66.
9. Follath F, Cleland J, Just H et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;360:196–202.
10. Moiseyev VS, Poder P, Andrejevs A, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomised, placebo-controlled, double-blind study (RUSLAN). *Eur Heart J* 2002;23:1422–1432.
11. Metra M, Nodari S, DiAloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomised comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1248–1258.
12. Lesný P, Luknár M, Goncalvesová E, et al. Levosimendan pri liečbe srdcového zlyhávania. *Cardiol* 2005;14:301–306.

Prof. MUDr. Vasiľ Hricák, PhD, MFSC
Oddelenie akútnej kardiológie, Kardiologická klinika
SÚSCH, Bratislava