

Farmakoterapie akutního srdečního selhání – současnost a budoucnost

Tomáš Janota

3. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, 1. LF UK, Praha

Nově vzniklé srdeční selhání či dekompenzace chronického srdečního selhání jsou ve věku nad 65 let nejčastějším důvodem hospitalizace, navíc hospitalizace s velmi vysokou mortalitou. Hlavním cílem léčby je rychlé odstranění symptomů a optimalizace hemodynamického stavu s minimem nežádoucích účinků a příznivým dlouhodobým efektem. Léčebných postupů s důkazy o naplnění těchto požadavků je bohužel stále relativně málo. Tradiční terapie diuretiky, vazodilatancií a inotropiky naráží na řadu limitací. Objevují se nové léky čekající teprve na potvrzení použitelnosti při standardní léčbě a objevují se také nové údaje o dopadech zavedených léčebných postupů. Přehled stávajících možností farmakoterapie navazuje na Doporučení České kardiologické společnosti z roku 2006 a Doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2008.

Klíčová slova: akutní srdeční selhání, akutní dekompenzace chronického srdečního selhání, farmakoterapie.

Pharmacotherapy of an acute heart failure – current status and outlook for the future

A new onset heart failure or a decompensation of chronic heart failure belong to most frequent reasons of hospitalization at age over 65, moreover, hospitalizations with very high mortality. Main target of therapy is rapid relief from symptoms and optimisation of hemodynamic status with minimum adverse events aiming for a positive long term outcome. Unfortunately, evidenced medical approaches fulfilling these requirements are still rare. Standard therapy including diuretics, vasodilators and inotropes face a lot of limitations. Effectiveness of new therapeutic perspectives awaits confirmation and new data on efficacy of standard medical approaches have to be taken into account, too. This overview of the current pharmacotherapy follows on the Guidelines of the Czech Society of Cardiology 2006 and the European Society of Cardiology guidelines 2008.

Key words: acute heart failure, acute decompensation of chronic heart failure, pharmacotherapy.

Interv Akut Kardiolog 2010; 9(5): 258–263

Úvod

V léčbě chronického srdečního selhání (CHSS) byla postupně zaznamenána řada úspěchů. Akutnímu srdečnímu selhání (ASS) byla přes vysokou prevalenci a incidenci, významnou nemocniční mortalitu a počet rehospitalizací věnována menší pozornost. V posledních letech se v léčbě ASS objevila řada nových postupů. Toto sdělení přináší přehled aktuálního stavu farmakoterapie i slibných novinek. Zajímavý přehled reality léčby a dopadů používané léčby přináší postupně zveřejňované poznatky z registru ADHERE – Acute Decompensated Heart Failure National Registry (1, 2). Mimo jiné registr potvrdil, že pojem ASS zahrnuje velmi pestré skupině onemocnění, pestré co do příčiny, závažnosti i významných komorbidit. Pozornost proto zasluhuje již upřesnění běžně používaných pojmů. Podle definice European Society of Cardiology (ESC) akutní srdeční selhání znamená srdeční selhání s rychlým začátkem nebo s rychlou změnou příznaků a symptomů vyžadující urgentní léčbu. ASS při tom může být jak nově vzniklé, tak může jít o akutní dekompenzaci CHSS. Z hlediska farmakoterapie mezi nově vzniklým a dekompenzovaným srdečním

selháním většinou není velký rozdíl, i když určité odlišnosti existují. Podobná farmakoterapie je využívána i u těžkého srdečního selhání, které je pozvolným vyústěním chronického onemocnění. Zjevné je, že pod pojmem akutní je často předpokládáno především těžké srdeční selhání bez ohledu na to, zda vzniklo nově nebo jde o dekompenzaci CHSS. Tento fakt je konstatován i v úvodu evropských doporučení pro srdeční selhání (3). Rozlišovat bychom dále měli nově vzniklé srdeční selhání bez naděje na úplnou úpravu stavu (např. v důsledku zjizvy po infarktu myokardu) a přechodné ASS (např. při myokarditidě nebo arytmií) (3). Rozdíly jsou mezi dopředným (forward) selháním s nízkým srdečním výdejem a městnavým (backward) selháním. Odlišnosti jsou samozřejmě v léčbě srdečního selhání s vysokým a nízkým srdečním výdejem. Specifika jsou v léčbě srdečního selhání při těžké dekompenzaci hypertenze, selhání pravé komory, selhání na podkladě srdečních vad atd. Odlišnosti léčby diastolického srdečního selhání (selhání se zachovanou ejekční frakcí levé komory, heart failure with preserved ejection fraction, HFPEF) oproti systolickému srdečnímu selhání jsou speciálním, hodně diskutabilním té-

matem. V literatuře je používáno také označení „acute heart failure syndromes (AHFS)“, kam jsou podle doporučení ESC i ČKS řazeny:

- dekompenzace chronického srdečního selhání,
- plicní edém,
- srdeční selhání při těžké hypertenzi,
- kardiogenní šok,
- selhání pravé srdeční komory a
- selhání při akutních koronárních syndromech (3, 4).

Některé z těchto jednotek jsou charakterizovány spíše klinickým obrazem, některé spíše etiologií, a proto se v různé míře překrývají. Klinicky se ASS projevuje nejčastěji jako plicní edém. Dalšími vyhraněnými klinickými obrazy jsou kardiogenní šok a izolované selhání pravé srdeční komory.

V definici srdečního selhání je podle současných doporučení ESC i ČKS místo patofyziologických mechanismů zdůrazňována přítomnost charakteristických subjektivních symptomů, typických abnormalit v objektivním nálezu a poruchy struktury, respektive funkce srdce (3, 4). Nicméně patofyziologické mechanismy jsou pro

klinickou praxi důležité. Z patofyziologického pohledu je srdeční selhání stav, kdy srdce není schopno přečerpávat pro organismus potřebné množství krve. Příčinou může být vedle poruchy kontraktility myokardu porucha poddajnosti, zvýšení afterloadu a preloadu a porucha synergie kontrakce myokardu. Farmakoterapie se uplatňuje především v léčbě poruch kontraktility myokardu a zvýšení preloadu a afterloadu. Cílem farmakoterapie je i ovlivnění poddajnosti myokardu.

Řada léků zlepšuje rychle a výrazně hemodynamický stav. Bohužel pro žádný lék nejsou dostupné důkazy o dlouhodobějším příznivém efektu a redukcí mortality. Limitací studií je velká heterogenita vyvolávajících příčin ASS a komorbidit sledovaných osob. Doporučené postupy nadále vycházejí především ze zkušeností a konsenzu expertů. Běžně je užívána léčba s úrovní důkazů stupně C, tedy bez randomizovaných prospektivních studií. Důkazy o příznivém ovlivnění prognózy chybí bohužel jak pro základní léky využívané v léčbě ASS ze skupiny diuretik, vazodilatancií a inotropik, tak pro léky ovlivňující neurohumorální aktivaci i pro podpůrnou medikaci. Nové léky jsou předmětem výzkumu.

Morfin a jeho deriváty

Při stavech těžkého ASS je opíatem zahajována léčba ihned po zajištění žilní linky. Morfin, eventuálně fentanyl především zmírňují pocit dušnosti a zklidňují nemocného. Přispívají tak ke zpomalení srdeční frekvence, poklesu krevního tlaku (TK) a zlepšení spolupráce nemocného. U morfinu je uváděna i lehká veno a arteriolodilatace (5). Fentanyl má oproti morfinu menší emetický efekt. Doklady pro přínos opiátů při ASS jsou přes jejich nesporný efekt minimální. Venózně je podáváno 2,5–5 mg morfinu nebo 50 µg fentanylu. Dávky mohou být opakovány. Při podávání opiátů ovšem musíme být připraveni na řešení útlumu dechového centra. Může se prohlubovat hyperkapnie, ale také hypotenze a bradykardie. V registru ADHERE bylo podání morfinu spojeno s častější potřebou umělé plicní ventilace, delší hospitalizací i vyšší mortalitou (6).

Diuretika

Přes chybění randomizovaných studií jsou diuretika a především kličkové diuretikum furosemid s ohledem na jednoznačný klinický efekt základem léčby při většině stavů ASS. Diuretika jsou indikována při ASS se známky městnání a objemového přetížení. Zvyšují vylučování vody a sodíku a kličkové diuretikum furosemid vede i k vazodilataci s poklesem plicních tlaků

Tabulka 1. Vazodilatancia používaná v léčbě ASS

Látka	Úvodní dávkování	Max. dávka
nitroglycerin	1–4 mg/hod. (podle TK)	10 mg/hod.
isosorbid dinitrát	1–4 mg/hod. (podle TK)	10 mg/hod.
urapidil (při rezistentní hypertenzi)	bolus 10–50 mg i.v.	2–18 mg/hod.
nitroprusid (při rezistentní hypertenzi)	0,3 µg/kg/min.	5 µg/kg/min.

srdečních komor a snížení plicní cévní rezistence. Léčba ASS je běžně zahajována bolusem furosemidu i.v. 20–125 mg. První den by dávka furosemidu neměla překročit 250 mg. Primárně vyšší dávky jsou podávány při známé renální insuficienci, chronickém užívání diuretik a rezistenci na diuretika. Nevhodné respektive menší naděje na efekt má použití diuretik u nemocných se systolickým TK < 90 mm Hg, hypovolémií, těžší hyponatrémií a acidózou. U nemocných s akutním infarktem pravé komory mohou být diuretika podávána jen s velkou opatrností, protože pokles cirkulujícího volumu vede snadno k šokovému stavu. K potenčním nežádoucím účinkům diuretik patří hyponatrémie s hypochlorémií, hypokalémie, hyperurikémie, hypovolémie, prohloubení neurohumorální aktivity a hypotenze. Vyšší dávky mohou zvyšovat mortalitu. Kombinace s vazodilatační léčbou umožňuje podávání nižších dávek furosemidu, a tak snížení nežádoucích účinků a zvýšení účinnosti léčby (7). Výhodnější než podávání velkých bolusů furosemidu i.v. je jeho podávání kontinuálně v dávce 5–40 mg/hod (8). Při rezistenci na samotný furosemid může být přínosná kombinace s hydrochlorotiazidem v dávce 25–50 mg p.o. denně (9). Zejména při převodnění je kombinace s hydrochlorotiazidem a antagonisty aldosteronu (spironolaktonem nebo eplerenonem p.o. 25–50 mg denně) výhodná. Při hypokalémii a nejisté enterální resorpci léků je možné podávat místo p.o. spironolactonu i.v. kalium kankreonát (Aldactone) v dávce 200–400 mg/den. Při trvalé rezistenci k účinku furosemidu je vhodné současné podávání léků působících renální vazodilataci jako je dopamin, eventuálně dalších inotropik. Přes kombinační léčbu je rezistence na diuretika častým problémem, a to zejména u nemocných s renální insuficiencí. V takové situaci lépe než diuretika umožňuje řešení hyperhydratace ultrafiltrace respektive některá z kontinuálních hemoelimačních metod. Zároveň může být řešena průvodní minerálová dysbalance eventuálně i acidóza.

Vazodilatancia

Vazodilatačně působící léky jsou vedle diuretik součástí úvodní léčby ve většině případů ASS. Sníží systolický TK a plicní tlak obou srdečních

komor. Koronární perfuzi a diastolický TK přitom většinou neovlivňují. Zmírňují plicní městnání bez změn srdečního výdeje (10, 11). Vazodilatační léčba je doporučena již v počátečních stádiích ASS, není-li přítomná symptomatická hypotenze nebo obstrukční srdeční vada. Přehled používaných vazodilatačně působících léků a jejich dávkování je v tabulce 1. Nitráty mají především venodilatační efekt, ale ve vyšších dávkách působí i arteriodilatačně. Nezvyšují spotřebu kyslíku v myokardu a nepůsobí proarytmogenně. Nitroprusid a urapidil mají vyváženější veno i arteriodilatační efekt. Pro jejich mocný antihypertenzní efekt jsou využívány především při ASS na podkladě těžké hypertenze. Nevýhodou nitroprusidu (Niprusu) je fotosenzitivita vyžadující podávání speciálním tmavým setem. Při podávání větších dávek 2–3 dny hrozí zejména u nemocných s renální dysfunkcí otrava metabolitem thiocyanátem. Projevuje se zmateností, nauzeou a acidózou. Prevencí je monitorování hladiny tiocyanátu, ale to není běžně dostupné. Urapidil (Ebrantil) je antagonist periferních alfa 1 postsynaptických receptorů a současně agonista centrálních 5-hydroxytryptamin 1A receptorů. Působí snížení preloadu i afterloadu a selektivní renální a pulmonální vazodilataci bez výraznější reflexorické tachykardie a aktivace systému renin-angiotenzin. Léčba je zahajována bolusem 25–50 mg a kontinuálně je potom podáván v dávce 2–18 mg/hod. Nebezpečný může být jeho centrální tlumivý efekt. Nástup účinku je prakticky okamžitý. Odeznívá během několika minut. Užívání tohoto léku výhodného při emergentním hypertenzním stavu spojeném s plicním edémem je omezeno jen na Českou republiku, Rakousko, Francii, Německo, Maďarsko a Slovensko. V zahraniční literatuře proto často není uváděn. Vazodilatační efekt má také levosimendan, jinak pozitivně inotropně působící lék, a nesiritid, rekombinantní natriuretický peptid typu B (BNP), který však není ve většině zemí Evropy dostupný. Lehký vazodilatační efekt mají i diuretika a opiáty. Nejčastěji jsou jako vazodilatancia používány nitráty typu nitroglycerinu a isosorbid dinitrátu. Standardně je s nitráty zahajována léčba při systolickém TK > 110 mm Hg. Při systolickém TK 90–110 mm Hg je nutná větší opatrnost. Kvůli nebezpečí hypotenze musí

být dávka zvyšována jen pozvolna a TK měřen při nestabilitě ve zkracujících se intervalech. Jednodušší je léčba nitráty při invazivním měření arteriálního TK. Hypotenze znemožňující podávání vazodilatátorů se týká naštěstí menšiny nemocných, především nemocných v šokovém stavu. Nevýhodou nitrátů je nárůst tolerance po 16–48 hodinách podávání a časté bolesti hlavy zejména po vyšších dávkách.

Pozitivně inotropně působící léky

Inotropika zlepšují bezprostředně hemodynamický a klinický stav. Zároveň však potenciálně přispívají k dalšímu poškození myokardu zvyšováním spotřeby kyslíku a dalšími mechanismy a působí závažně proarytmogenně. Zvyšují krátkodobou i dlouhodobou mortalitu. Inotropika proto mají být použita jen jako krátkodobá léčba při rezistenci na diuretickou a vazodilatační léčbu, při nízkém systolickém TK a nízkém srdečním výdeji manifestujícím se hypoperfuzí tkání, poruchou funkce orgánů a městnáním (3). Podávání pozitivně inotropních látek má smysl jen jako most k další kauzální léčbě nebo k překlenutí nějakého přechodného nebo odstranitelného mechanismu zhoršení (bridge to recovery), jinak narážejí na principiální limitaci, kterou je jen přechodné zvýšení kontraktility myokardu a navíc často za cenu nežádoucích účinků. Negativní působení inotropik je ovšem často také důsledkem nedodržování indikací, například podávání při zjištění nízkého srdečního výdeje, i když bez klinické manifestace.

Běžně dostupné pozitivně inotropní a vazomotorické léky jsou obsahem tabulky 2. Při primární potřebě pozitivně inotropního efektu léčbu nejčastěji zahajujeme dobutaminem. Použití levosimendanu a milrinonu je zvažováno při těžších stavech s přihlédnutím k nežádoucím účinkům léků i jejich ceně. Při potřebě ovlivnění hypotenze je lékem volby dopamin a noradrenalin, adrenalin výjimečně. Výhodná a nezřídka při hypotenzi nezbytná je kombinace léku působícího pozitivně inotropně a léku působícího vazokonstrikčně. Všechna inotropika jsou podávána kontinuálně intravenózně, pokud možno do samostatného lumen, nejlépe do centrálního žilního katétru.

Dobutamin

Dobutamin stimuluje beta1-receptorů působí pozitivně inotropně a lehce i pozitivně chronotropně a vazodilatačně. V nižších dávkách převažuje navození mírné arteriální vazodilatace a zvýšení tepového objemu se snížením afterloadu, ve vyšších dávkách působí vazokonstrikčně

Tabulka 2. Dávkování některých pozitivně inotropních a vazomotorických léků a jejich účinky

	bolus	rychlost infúze	efekt
dobutamin	ne	2–20 µg/kg	inotropní, mírně i vazodilatační
levosimendan	(6–12 µg/kg během 10–20 min.)	0,05–0,2 µg/kg/min	inotropní, mírně i vazodilatační
milrinon	25–75 µg/kg během 10–20 min.	0,375–0,75 µg/kg/min.	inotropní, mírně i vazodilatační
dopamin	možný při šoku	< 3 µg/kg/min	izolovaný renální efekt (sporný)
		3–5 µg/kg/min	inotropní, příznivě na splanchnikus
		> 5 µg/kg/min	vazopresorický, chronotropní
noradrenalin	možný při šoku	0,2–1,0 µg/kg/min	převážně vazopresorický
adrenalin	při kardiopulmon. resuscitaci 1–3 mg	0,05–0,5 µg/kg/min.	výrazný vazopresorický, inotropní a chronotropní

a zvyšuje srdeční frekvenci. Je podáván ředěný kontinuálně i.v. Nesmí být kombinován s alkalickými roztoky. Dávka je pozvolna zvyšována podle klinického stavu, diurézy, eventuálně podle měřeného srdečního výdeje, až na 15 µg/kg/min. U nemocných předléčených betablokátory může být dávka až 20 µg/kg/min. (12). Krevní tlak může být měřen neinvazivně, i když invazivní měření je vždy výhodné. Účinek mizí velmi rychle po ukončení podávání. Plazmatický poločas dobutaminu je 2 minuty. Vysazování musí probíhat stejně jako u ostatních inotropik pozvolna, nejlépe o 2 µg/kg/min. po 30 minutách. Dobutamin je prakticky lékem první volby při potřebě pozitivně inotropního působení a systolickém TK > 90 mm Hg. Při hypotenzi je někdy doplňován do kombinace noradrenalin nebo dopamin. Třída doporučení je IIa a úroveň důkazů je stupně B. Při potřebě mocnějšího pozitivně inotropního efektu přichází v úvahu použití levosimendanu a milrinonu.

Milrinon

Milrinon (Corotrop) inhibicí fosfodiesterázy brání odbourávání cyklického AMP. Zvyšuje obsah kalcia v myocyty. Má inotropní a periferní vazodilatační efekt. Vazodilatační efekt, jinak žádoucí, limituje podávání při hypotenzi. Nezanedbatelný je proarytmogenní efekt, zvýšení srdeční spotřeby kyslíku a nebezpečí zhoršení střednědobé mortality. Riziko je vyšší především u akutních koronárních syndromů (13). Na druhou stranu je možná racionální kombinace s betablokátory (12). Třída doporučení je IIb, úroveň důkazů je stupeň B.

Levosimendan

Levosimendan (Simdax) je kalciový senzitizer. Srdeční kontraktilitu zvyšuje vazbou na troponin C kardiomyocytů. Prostřednictvím ATP senzitivních draslíkových kanálů a při vyšších dávkách i efektem inhibice fosfodiesterázy působí

bi vazodilatačně. Vedle zvýšení srdečního výdeje snižuje příznivě systémovou i plicní vaskulární rezistenci. Zlepšuje systolickou i diastolickou funkci levé komory při akutním i chronickém srdečním selhání (14). Hemodynamický efekt je výraznější než u dobutaminu. Moduluje příznivě neurohumorální aktivaci. Lehce zvyšuje srdeční frekvenci a snižuje zejména v úvodu podávání TK. Při nižším TK je proto výhodnější zahajovat léčbu bez doporučeného bolusu. Působí nezávisle na beta-receptorech. Je tedy možné podávání spolu s betablokátory. Nezvyšuje spotřebu kyslíku v myokardu. Působí však přesto stejně jako ostatní inotropika proarytmogenně. Hemodynamický efekt po 24hodinovém podávání přetrvává 7–14 dní. Jedno a šesti měsíční mortalita sice není zvyšována, ale není zřejmě ani zlepšována (15). Limitací častějšího využívání levosimendanu je vyšší cena. Třída doporučení je IIa, úroveň důkazů je stupně B.

Dopamin

Dopamin má v obvyklých terapeutických rozmezích (3–5 µg/kg/min) beta-mimetický efekt příznivě ovlivňující kontraktilitu myokardu. Nízké dávky (2–3 µg/kg/min) působí prostřednictvím dopaminergních receptorů renální vazodilataci s příznivým ovlivněním diurézy, i když efekt je zřejmě velmi malý (16). Přínosné je vazodilatační působení ve splanchnické oblasti. Ve vysokých dávkách by se projevil i alfa-mimetický efekt s vazokonstrikcí. Tyto dávky se však běžně nepoužívají. Při potřebě ovlivnění závažnější hypotenze je dopamin spíše kombinován s noradrenalinem. Limitující je navození tachykardie a dispozice k arytmiím. Třída doporučení je IIb, úroveň důkazů stupně C.

Noradrenalin

Noradrenalin je katecholamin navozující svým alfa- a beta-1 mimetickým efektem významnou systémovou vazokonstrikci. Srdeční

frekvenci zvyšuje méně než adrenalin. Je podáván v situacích s jinak nezvladatelnou hypotenzí, po doplnění cirkulujícího volumu. Základním lékem je při ASS s vysokým srdečním výdejem a nízkou periferní vaskulární rezistencí. V důsledku vazokonstrikce může jinak zhoršovat perfuzi orgánů. Obvyklá dávka je 0,2–1,0 µg/kg/min. Pro zachování maximálního účinku má být ředěn glukózou.

Adrenalin

Adrenalin je katecholamin, který prostřednictvím působení na beta 1,2 a alfa-receptory působí mocně vazokonstrikčně, pozitivně chronotropně i inotropně. Je lékem volby při rezistentní hypotenzí, optimálně při nízké periferní cévní rezistenci a relativní bradykardii. Je podáván do centrální žilní linky v dávce 0,05–0,5 µg/kg/min. za invazivního monitorování.

Digoxin

Srdeční glykosid digoxin inhibicí myokardiální Na/K ATPázy vede ke zvýšení nitrobněčného vápníku. Při ASS působí lehce inotropně a snižuje plnicí tlak levé komory. Má však také proarytmogenní efekt, a to zejména při akutním infarktu myokardu. Jeho použití je indikováno zejména při fibrilaci síní s rychlou akcí komor. Úvodní i.v. dávka je většinou 250 µg. Jednorázové podání není problémem ani při renálním selhání. Doporučení je třídy IIa, úroveň důkazů B.

Beta-blokátory

Beta-blokátory (BB) mají osvědčený příznivý účinek v léčbě chronického srdečního selhání, protože snižují metabolické nároky srdce, zlepšují plnění levé komory, zvyšují subendokardiální prokrvení, snižují TK, mají antiarytmické vlastnosti a zvyšují ejekční frakci levé komory. Při dekompenzaci CHSS je doporučováno ponechání nebo jen snížení zavedené medikace. V léčbě ASS při novém nasazení BB převládá obava z bezprostředního negativně inotropního efektu. Kontraindikace je však jistě jenom relativní. Ve studii MIAMI u nemocných s ASS metoprolol snižoval plnicí tlaky levé komory, avšak ze studie byli z bezpečnostních důvodů vyřazeni nemocní s TK v zaklínění plicnice (PCWP) vyšším 30 mm Hg. Beta-blokátory však především mohou pomoci k vyřešení jinak nezvladatelné tachykardie zhoršující hemodynamický stav. Taková situace nastává například při fibrilaci síní s frekvencí komor dlouhodobě vyšší než 140/min. K testování efektu BB v podobné

situaci je výhodné invazivní monitorování tlaků včetně tlaku v zaklínění plicnice a monitorování srdečního výdeje. Ideální je podávání ultrakrátké působícího BB esmololu s poločasem účinku 9 minut. Kompletně efekt esmololu odeznívá do 16 minut. Léčba je zahajována bolusem 25–100 mg i.v. následovaným infuzí s rychlostí podání 50–500 µg/kg/min. Dávka je titrována po 4 až 6 minutách. Záchraně podání může být přínosné i při systolickém TK < 90 mm Hg. Beta-blokátory lze podávat i s inotropiky, pokud nepůsobí prostřednictvím beta-receptorů (milrinon, levosimendan).

Rekombinantní BNP

Pro svůj především vazodilatační, natriuretický a diuretický efekt a inhibici patologicky aktivovaných vazokonstrikčních neurohumorálních systémů se rekombinantní lidský BNP nesiritid zdá předurčený k léčbě srdečního selhání. Jeho podávání vedlo ve studiích s ASS ke zlepšení subjektivních potíží, zejména dušnosti, i ke zlepšení hemodynamických ukazatelů. Byla příznivě ovlivněna nemocniční prognóza a zkrácena doba hospitalizace (17, 18). Na základě těchto výsledků byl v roce 2001 nesiritid (Natreco®, Scios) v USA registrován pro nemocniční léčbu. Léčba je zahajována i.v. bolusem 2 mg/kg a pokračuje kontinuálním podáváním v dávce 0,015–0,03 mg/kg/min. V pozdějších analýzách však vzniklo podezření, že nesiritid zhoršuje renální funkce, zvyšuje riziko renálního poškození a může zvyšovat mortalitu. Evropská léčková regulační agentura (EMA) proto nesiritid zatím nezaregistrovala. Je očekáván výsledek chystané velké mortalitní a morbiditní studie.

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu

Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu jsou základem léčby CHSS a jejich podávání pokračuje i při akutní dekompenzaci CHSS, pokud to stav dovoluje. Při těžké rezistentní hypertenzi vedoucí k ASS lze podávat i.v. enalaprilát (Enap) jako lék 2. až 3. volby. Jeho nevýhodou je nepředvídatelnost síly a délky efektu, který může být 6–24 hodin. Bolusově je podáván v dávce 0,625 až 1,25 mg, podle účinku nejčastěji po 6 hodinách. S kontinuálním podáváním není mnoho zkušeností.

Preventivní heparinizace

Heparinizace je nedílnou součástí léčby ASS při akutním koronárním syndromu, plicní embolizaci a arytmiích typu fibrilace síní. Preventivní heparinizace je také indikována u ASS stupně

NYHA III–IV. V této indikaci není prokazatelný rozdíl mezi subkutánní léčbou nízkomolekulárními hepariny a infuzní léčbou nefrakcionovaným heparinem. Léčba nízkomolekulárními hepariny je pro svoji jednoduchost většinou preferována. Při šokovém stavu s nejistou rezorpcí z podkoží je vhodná i.v. léčba. Vzhledem k časté spontánní poruše koagulace při hypoxii a městnání v játrech je ale nejdříve nutné vyšetřit koagulační parametry.

Nově zkoušené léky

Antagonisté vazopresinu působí bloádou receptorů V1 a V2 proti nadměrné vazokonstrikci (conivaptan) a bloádou receptoru V2 proti reabsorpci vody v ledvinách (tolvaptan). Tyto léky přidané ke standardní léčbě ASS se zdají být účinné a bezpečné. Tolvaptan ve studii EVEREST vedl k ústupu symptomů ASS a poklesu tělesné hmotnosti, ale neovlivnil jednoroční mortalitu a morbiditu (19).

Istaroxim působí podobně jako digoxin inhibicí Na/K-ATPázy pozitivně inotropně, ale bez proarytmogenního efektu a navíc aktivací kalcium ATPázy sarkoplazmatického retikula (SERCA-2) zlepšuje diastolickou funkci myokardu. Snižuje PCWP. Nejčastějším nežádoucím účinkem jsou gastrointestinální obtíže. K potvrzení příznivého působení musí být teprve provedeny studie s delší infuzní aplikací léku a studie u nemocných s nízkým TK (20).

Omecamtiv mecarbil je přímý aktivátor srdečního myosinu zvyšující srdeční kontrakci. Zvyšuje systolický ejekční čas, frakční zkrácení, tepový objem a srdeční výdej, a to bez zvýšení spotřeby kyslíku. Je zkoušen v intravenózní i perorální formě, tedy pro nemocniční i domácí léčbu. Výsledky ze studií fáze I a II jsou příznivé. Tento první přípravek ze skupiny aktivátorů myosinu je příslibem zcela nového léčebného přístupu (21, 22).

Rolofyllin je selektivní antagonist receptoru adenosinu 1. U nemocných s ASS a renálním selháním podporuje diurézu a zachování renálních funkcí. Podle pilotních studií příznivě ovlivňuje symptomy a krátkodobou prognózu léčených. Určitým rizikem jsou záchvatové křečové stavy (23).

Relaxin známý jako těhotenský hormon, inhibuje stimulaci endotelinu 1, mocného vazokonstriktoru. Zvyšuje počet receptorů endotelinu typu B, což vede k lepší clearance endotelinu a uvolňování NO. Relaxin tak působí při normálním a vyšším TK příznivě na vaskulární rezistenci. Při 48hodinovém i.v. podávání vedl k ústupu obtíží a zlepšení hemodynamického

stavu. Po terapii se snižoval počet rehospitalizací a renálních selhání (24, 25).

Urotilatin (ularitide) je fyziologicky hormon blízký atriálnímu natriuretickému peptidu produkovaný v ledvinách. Snižuje reabsorpci sodíku v distálním tubulu a zvyšuje diurézu vazodilací s následným zlepšením prokrvení ledvin. Jeho infuzní podávání snižuje kreatinin a zvyšuje vylučování urey (26).

Ivabradin, blokátor I_f kanálu, působí selektivně zpomalení aktivity sinusového uzlu. V léčbě anginy pectoris je při rychlejší srdeční frekvenci, kterou nelze vyřešit podáváním BB, ivabradin užíván v dávce 5–7,5 mg p.o. dvakrát denně. Podobně asi bude na základě studie SHIFT využíván v léčbě CHSS (27). Při ASS je tachykardie, ať už v důsledku srdečního selhávání nebo v důsledku léčby katecholaminy i jinými inotropiky, často velkým problémem. Přidání ivabradinu k terapii ASS se při neefektivní sinusové tachykardii nabízí jako perspektivní léčebný postup. Zkušenosti jsou ale zatím minimální (28).

Strategie léčby

Úvodní farmakologická léčba ASS je volena především podle vstupního systolického TK, stupně plicního městnání a renálních funkcí. Pokud je znám srdeční výdej, PCWP a periferní a plicní cévní rezistence, je léčba řízena i podle těchto parametrů. Jako priorita ale musí být vždy zachováno řešení klinického stavu a ne ovlivňování izolovaných naměřených parametrů. V neposlední řadě je důležité, aby agresivní intravenózní léčba byla zahájena co nejdříve (29).

Léčba ve specifických situacích

Při systolickém TK > 100 mm Hg, hypervolemii a městnání je léčba zahajována diuretikem a nitrátem. V případě nedostatečného efektu je doplňováno inotropikum (dobutamin, milrinon, levosimendan).

Při systolickém TK 90–100 mm Hg a městnání je léčba zahajována opatrně diuretikem, eventuálně nitrátem a inotropikem (dobutaminem, milrinonem, levosimendanem).

Při systolickém TK < 90 mm Hg a současné hypovolémii nebo podezření na ni je nejdříve substituován cirkulující volem a následně je podáváno inotropikum (většinou dopamin, případně v kombinaci s noradrenalinem). **Při současném plicním městnání** je naopak po zvýšení TK katecholaminem testován hemodynamický dopad podání diuretika. Při snížení plicního městnání a zlepšení oxygenace může vést diuretikum i ke zvýšení TK. Dále je posilována léčba inotropikem.

Při kardiogenním šoku klesá srdeční výdej nejčastěji v důsledku primární ztráty kontraktility myokardu. Příčinou ale může být také arytmie nebo srdeční vada. Prioritou úvodní léčby je kromě snahy o odstranění eventuální ovlivnitelné vyvolávající příčiny symptomatické udržení středního arteriálního TK na hodnotách 75–80 mm Hg. Farmakoterapie je běžně zahajována analgosedací benzodiazepiny (např. midazolamem i.v. v dávce stupňované po 2,5 mg). Podávání katecholaminů respektive inotropik u kardiogenního šoku bez těžšího plicního městnání musí předcházet doplnění chybějícího cirkulujícího objemu, respektive pokus o jeho doplnění. Substituce chybějícího volumu je potřebná u většiny šokových stavů kvůli úniku tekutin z intravaskulárního prostoru. Při kardiogenním šoku s poruchou kontraktility myokardu nebo při srdeční vadě jsou podávány spíše krystaloidy než koloidy (polysacharidy, polyželatiny, hydroxyetylskroby, albumin), při jejichž předávkování hrozí navození plicního edému rezistentního k diuretické léčbě. Potencionálně nebezpečný je u koloidů vysoký obsah sodíku. Mohou také snižovat natriurétu. Při zvýšené cévní permeabilitě mohou unikat do extravaskulárního prostoru a přispívat ke vzniku rezistentních otoků. Jsou většinou vylučovány převážně renálně, a proto je rizikovější i častá současná renální dysfunkce. Nevýhodou krystaloidů je únik až ¾ infundovaného volumu mimo cirkulaci. Rychlost a množství podávaných roztoků se řídí podle centrálního žilního tlaku (CŽT), PAWP, odezvy arteriálního TK, srdeční frekvence a diurézy. Objem infundovaných roztoků se pohybuje od čtvrt litru až do několika litrů. Hydrataci může limitovat rozvoj plicního městnání s respirační insuficiencí. Je nutné sledovat saturace kyslíku. Při umělé plicní ventilaci lze podávat větší množství tekutin vedoucích k relativně vysokým hodnotám CŽT a PAWP. Cílový CŽT je v nepřítomnosti chronické plicní hypertenze 10–15 mm Hg, PAWP 16–20 mm Hg. Při rezistentní hypotenzii musí být dříve než inotropikum se současným vazodilatačním efektem podán vazokonstriktor noradrenalin nebo vyšší dávky dopaminu nebo výjimečně adrenalin. Teprve po zajištění perfuzního TK může být podáván dobutamin, levosimendan nebo milrinon.

Srdeční selhání se zachovanou ejekční frakcí levé komory je zjišťováno až u poloviny nemocných s ASS (30). Ze současné nabídky léků standardně používaných při ASS nepřináší žádný preparát specificky příznivé ovlivnění diastolické funkce. Léčba je symptomatická. Z nových testovaných léků se zdá být slibný istaroxim.

Stresová kardiomyopatie (Tako-tsubo syndrom) je charakterizována obrazem ASS, přechodným vyklenováním hrotové poloviny až 2/3 levé komory (apical ballooning), někdy dynamickou obstrukcí výtokového traktu levé komory a dispozicí k arytmiím. Provází zřejmě řadu závažných stavů. V budoucnosti by měla být pro svůj specifický obraz nejspíš přiřazena k základním klinickým obrazům ASS. Na etiologii se asi vedle jiných vlivů podílí toxicita velkého množství vyplavených katecholaminů. V léčbě těchto stavů bychom se proto logicky měli vyvarovat podávání katecholaminů a raději i jiných inotropik. K překlenutí eventuálního kritického stavu mohou být spíše než farmakoterapie přínosné pomůcky jako intraaortální balonková kontrapulzace (31).

Emergentní hypertenzní stav s ASS vyžaduje především léčbu vazodilatátory a diuretiky. Diuretik je většinou potřeba jen menší dávka. Nemocní s těžkou hypertenzí jsou často v důsledku výrazné neurohumorální aktivace relativně dehydratováni.

Závěr

Farmakoterapie ASS se přes velkou různorodost zahrnutých stavů stále opírá o základní úzkou skupinu léků s diuretickým, vazodilatačním a inotropním efektem. Nověji přibývá ovlivnění neurohumorální aktivace. V některých léčích se efekty kombinují. Řada léků ovlivňuje příznivě hemodynamický stav krátkodobě, dlouhodobější efekt je stejně jako ovlivnění mortality a morbiditavyřešeným problémem. S velkým očekáváním jsou testovány nové léky, především léky napodobující fyziologické regulační mechanismy. I u těchto léků jsou bohužel zatím častou limitací průvodní nežádoucí účinky. Vedle farmakoterapie samozřejmě nesmíme zapomínat na bohaté spektrum nefarmakologických přístupů, které často představují kauzální léčbu.

Literatura

1. Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, et al. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2007; 153: 1021–1028.
2. Buerke M, Lemm H, Russ M, et al. Therapeutic strategies in acute decompensated heart failure and cardiogenic shock. *Internist (Berl)*. 2010 Jul 22. [Epub ahead of print].
3. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Europ Heart J* 2008; 29: 2388–2442.

4. Špinar J, Janský P, Kettner J, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu akutního srdečního selhání.
5. Lee G, DeMaria AN, Amsterdam EA, et al. Komparative effects of morphine, meperidine and pentazocine on cardiovascular dynamics in patients with acute myocardial infarction. *Am J Med* 1976; 60: 949–955.
6. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25: 205–209.
7. Cotter G, Metzko E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389–393.
8. Pivac N, Rumboldt Z, Sardelic S, et al. Diuretic effects of furosemide infusion versus bolus injection in congestive heart failure. *Int J Clin Pharmacol Res* 1998; 18: 121–128.
9. Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, et al. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial. *Br Heart J* 1994; 71: 146–150.
10. Elkayam U, Bitar F, Akhter MW, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004; 9: 227–241.
11. Moazemi K, Chana JS, Willard AM, et al. Intravenous vasodilator therapy in congestive heart failure. *Drugs Aging* 2003; 20: 485–508.
12. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141–149.
13. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997–1003.
14. Branzi G, Malfatto G, Villani A, et al. Acute effects of levosimendan on mitral regurgitation and diastolic function in patients with advanced chronic heart failure. *J Cardiovasc Med* 2010; 11: 662–668.
15. Parissis JT, Farmakis D, Nieminen M. Classical inotropes and new cardiac enhancers. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 149–156.
16. Galley HF. Renal-dose dopamine: will the message now get through? *Lancet* 2000; 356: 2112–2113.
17. Arnold LM, Crouch MA, Carroll NV, et al. Outcomes associated with vasoactive therapy in patients with acute decompensated heart failure. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 1078–1085.
18. Hradec J. Léčebné využití natriuretických peptidů. *Interni Med* 2006; 4: 179–181.
19. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319–1331.
20. Khan H, Metra M, Blair JE, et al. Istraxime, a first in class new chemical entity exhibiting SERCA-2 activation and Na-K-ATPase inhibition: a new promising treatment for acute heart failure syndromes? *Heart Fail Rev*. 2009; 14: 277–287.
21. Campia U, Nodari S, Gheorghiade M. Acute heart failure with low cardiac output: can we develop a short-term inotropic agent that does not increase adverse events? *Curr Heart Fail Rep* 2010; 7: 100–109.
22. Tamargo J, Lopez-Farre A, Caballero R, et al. Omecamtiv mecarbil. *Drugs Fut* 2009; 34: 950.
23. Hocher B, Anker SD. Adenosine A1 receptor antagonists in clinical research and development. *Kidney Int*. 2010 Jun 30. [Epub ahead of print]
24. Teerlink JR, Metra M, Felker GM, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study. *Lancet* 2009; 373: 1429–1439.
25. Dschietzig T, Richter CH, Bartsch K, et al. The pregnancy hormone relaxin is a player in human heart failure. *FASEB J* 2001; 15: 2187–2195.
26. Vives D, Farage S, Motta R, et al. Atrial natriuretic peptides and urodilatin modulate proximal tubule Na(+)-ATPase activity through activation of the NPR-A/cGMP/PKG pathway. *Peptides*. 2010; 31: 903–908.
27. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010; 376: 875–885.
28. Arutiunov GP, Arutiunov AG, Volkova AL. Study evaluating the impact of a combination of inotropic support and heart rate control on prognosis and stabilization rate in patients with decompensated chronic heart failure (LEGION). *Ter Arkh* 2010; 82: 47–52.
29. Peacock WF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Impact of early initiation of intravenous therapy for acute decompensated heart failure on outcomes in ADHERE. *Cardiology* 2007; 107: 44–51.
30. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76–84.
31. Chockalingam A, Mehra A, Dorairajan S, et al. Acute left ventricular dysfunction in the critically ill. *Chest* 2010; 138: 198–207.

Článek přijat redakcí: 17. 8. 2010

Článek přijat po přepracování: 23. 9. 2010

Článek přijat k publikaci: 1. 10. 2010

MUDr. Tomáš Janota, CSc.

3. interní klinika Všeobecné fakultní nemocnice, 1. LF UK
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
tomas.janota@vfn.cz
