

# PROGRESE CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ PO ZAHÁJENÍ INZULINOTERAPIE

MUDr. Lenka Raisová

Kardiologická ambulance, Kopřivnice

Chronické srdeční selhání (CHSS) je onemocněním, které se málokdy vyskytuje izolovaně. Řada pacientů má přidružené choroby, které mohou průběh CHSS akcelarovat. U pacientů s ischemickou chorobou srdeční (jako dominantní příčinou CHSS) se velmi často objevuje hypertenze, hyperlipidemie či diabetes mellitus.

Jednotlivé choroby spolu velmi těsně souvisejí a jedna druhou nepříznivě ovlivňují. Některé souvislosti jsou zřejmé a v odborné literatuře opakovaně zmiňované – ať již jde o provázanost patogeneze (víme například, že diabetes je příčinou specifické dyslipidemie, která spolu s hypertenzí způsobuje progresi aterosklerózy a tedy i ischemické choroby srdeční (7, 16)), či o souvislosti terapeutické (zde je namístě zmínit zejména zpomalení progresu diabetické nefropatie při důsledné kontrole hypertenze nebo nepříznivý efekt diuretik či betablokátorů na metabolický profil diabetika, zejména nárůst glykemie, triglyceridů a LDL (9)).

Zdaleka ne všechny souvislosti jsou ale na první pohled zřejmé a očekávané. Úkolem následujícího textu je upozornit na nepříznivé důsledky, které může na pacienta s CHSS mít razantní léčba diabetu, jež se jeví sice adekvátní, ale nezohledňuje přidružená onemocnění. Izolovaná terapie pouze jedné choroby tak způsobí celkové zhoršení stavu, jak dokládají uvedené kazuistiky.

## Úvod

Dominujícím znakem chronického levostřanného srdečního selhání je dušnost. Přímá úměra mezi intenzitou námahové dušnosti a stupněm poruchy srdeční funkce je vyjádřena tzv. funkční klasifikací NYHA (podle New York Heart Association). Při I. stupni je pacient schopen běžné fyzické námahy bez omezení, II. stupeň znamená pravidelnou dušnost při větší námaze (např. chůze do 2.–3. patra), III. stupeň je provázen dušností i při malé námaze (např. chůze po rovině), pacient zařazený do IV. stupně je dušný i v klidu a tělesná činnost je téměř znemožněna (3, 9, 11, 16).

Vyloučíme-li pacienty s plicními chorobami, pak o stupni dušnosti rozhoduje zejména funkční stav myokardu (kontraktilita, diastolická funkce), hodnoty krevního tlaku, případné arytmie či přítomnost srdeční vady. Jedním z podstatných faktorů je také aktuální stav hydratace. Při zvýšení intravaskulárního volumu se zvyšuje preload – tedy předtížení myokardu srdečních komor, narůstají end-diastolické plicní tlaky. Zvýšený tlak v levé komoře se retrogradně přenáší do levé síně, plicních žil, plicních kapilár (vyvíjí se obraz tzv. postkapilární plicní hypertenze (8)). Jakmile tlak v plicních kapilárách přesáhne onkotický tlak plazmy (hodnoty kolem 25 mm Hg (3,8)), dojde k transsudaci tekutiny do intersticiálního prostoru. Překročí-li množství transsudátu drenážní kapacitu mizních cév, vyvine se intersticiální edém, později i edém alveolární (3,4). Intersticiální plicní edém způsobí zesílení alveolokapilární bariéry a tím i prodloužení difúzní dráhy pro kyslík, alveolární plicní edém

má za následek i hypoventilaci alveolů. Klesá parciální tlak kyslíku v arteriální krvi, vzniká hypoxémie, dušnost (13).

Intravaskulární objem je ovlivňován řadou faktorů – perorálním příjmem tekutin, perspirací, hormonální regulací (zejména prostřednictvím antidiuretického hormonu) a také funkcí ledvin, kdy významnou roli hraje jak stupeň perfuze (ovlivňující osu renin-angiotenzin-aldosteron), tak i funkční stav renálního parenchymu (2, 5). Diuréza pak může být patologicky snížena (např. při chronické renální insuficienci) nebo zvýšená (při tubulopatiích, osmotické diuréze, iatrogeně při léčbě diuretiky).

Aktuální stav hydratace organismu je tedy ovlivňován celou řadou mechanismů; jde o dynamickou rovnováhu, jejíž vychýlení na kteroukoli stranu může velmi komplikovat zdravotní stav.

## Kazuistika 1

72letá pacientka s nadváhou (BMI 26) a vysokým normálním tlakem (hraniční hypertenze), od r. 1994 zjištěn DM s dyslipidemií, 6 let na dietě, od r. 2000 léčena perorálními antidiabetiky. Od r. 1999 pozvolna narůstající námahová dušnost, později i s námahovou anginou pectoris CCS II–III. V dubnu 2002 provedena selektivní koronarografie s nálezem multi-vessel disease včetně stenózy kmene levé koronární arterie. Po posouzení indikační komisí byla v srpnu 2002 provedena chirurgická revaskularizace – dvojnásobný aortokoronární by-pass (na RIA – ramus interventricularis anterior a RMS – ramus marginalis sinister). Zárok bez komplikací, po něm

pacientka absolvovala zvyklou rehabilitaci s následnou lázeňskou léčbou. Výsledný efekt byl velmi dobrý – vymizely stenokardie i dušnost, fyzickou námahu pacientka tolerovala dobře, funkčně NYHA I bez anginozních obtíží, byly vysazeny nitráty. Ejekční frakce levé komory 65%, poruchy kinetiky nebyly echokardiograficky zjištěny, stacionární obraz mitrální a trikuspidální regurgitace, hemodynamicky jen mírně významné. V listopadu 2003 při poslední kontrole v kardiocentru bez oběhových obtíží, předána do péče spádového kardiologa. Léčena standardní kombinací betablokátoru (metoprolol 100 mg/d) s ACE inhibitorem (ramipril 1,25 mg/d – vyšší dávky netolerovala pro závratě při vertikalizaci), ASA (100 mg/d), hypolipidemikem (simvastatin 20 mg/d), a diuretikem (hydrochlorothiazid 12,5 mg/d). Při kontrole v kardiologické poradně v únoru 2005 bez dušnosti, bez stenokardií, TK 130/80, lipidogram při léčbě statinem téměř normalizován (opakovaně zachycena jen lehká hypertriglyceridemie 2,3–2,4 mmol/l), hodnoty urey i kreatininu v normě. Oběhově byl stav stabilní, nedostatečná byla ale léčba diabetu – glykemie přes neustálé zvyšování dávek perorálního antidiabetika opakovaně překračovala 10 mmol/l, většinou se pohybovala mezi 13–16 mmol/l, HbA1C 8–10%, opakovaně zachycena glykosurie. V březnu 2005 se diabetolog rozhoduje zahájit inzulinoterapii. O měsíc později je pacientka odeslána obvodní lékařkou do kardiologické poradny ke kontrole pro nárůst dušnosti, otékání nohou. Pacientka je depresivní, plačtivá, udává dušnost i při pomalé chůzi po rovině (funkční klasifikace NYHA III), natékání

běrců, cítí se slabá, unavená. Své obtíže dává jednoznačně do souvislosti s aplikací inzulínu („předtím mi bylo tak dobře...“). Přiznává dokonce, že zkusila na týden inzulín vysadit, významně se jí ulevilo, ale přítelkyně – bývalá zdravotní sestra – ji přesvědčila o nevhodnosti takového postupu. Stenokardie či palpitace se neobjevily, nápadné změny diurézy pacientka nepozorovala.

Objektivně srdeční akce pravidelná, klidná, plíce poslechové bez patologického nálezu, oboustranně otoky do 2/3 břeců. TK 180/100. Na EKG sinus 85/min., bez převodních poruch, bez čerstvé ischemie – křivka bez vývoje ve srovnání se starším záznamem. Na rtg srdce a plic progresí dilatace srdce s městnáním v periférii, echokardiograficky zjištěna nově dilatace levé síně (38.49 mm), mírný nárůst enddiastolického diametru levé komory (41.49 mm), ejekční frakce 50–55%, bez regionálních poruch kinetiky. Kardiospecifické enzymy negativní, laboratorní nález bez významných odchylek, jen BNP 2118 pg/l. Glykemie 6,2 mmol/l, moč bez průkazu glykosurie.

Přes důslednou anamnézu a komplexní vyšetření nebyl zjištěn jiný vyvolávající faktor progresí chronického srdečního selhání, nebyla prokázána čerstvá ischemie myokardu, progresí renální insuficience, anémie či probíhající infekce.

K zavedené léčbě byl přidán furosemid 40 mg 1x1 (později dávka redukována na 20 mg/d), dávka ramiprilu zvýšena na 2,5 mg denně. Pacientka poučena o nutnosti další aplikace inzulínu. Po 14 dnech se subjektivní stav pacientky významně zlepšil, otoky vymizely, zmírnila se dušnost a zlepšila se tolerance námahy.

## Kazuistika 2

74letá diabetička na inzulínu (s nadváhou BMI 27,5) a hypertonička s ischemickou chorobou srdeční, po septálním transmuralním infarktu myokardu nejasného data, s chronickou renální insuficiencí při diabetické nefropatii. Od roku 2001 nastává postupné zhoršování stavu, narůstají anginozní obtíže (v r. 2002 již CCS III-IV, tedy bolesti při malé námaze, někdy i klidové) a námahová dušnost, otékání nohou, noční kardiální astmata. Při selektivní koronarografii v červnu 2002 nález nemoci tří tepen, indikována k revaskularizaci – proveden dvojnásobný aortokoronární by-pass (na RIA a RCx – ramus circumflexus). Po výkonu probíhala zdlouhavá rehabilitace, postupně se ale stav zlepšoval, vymizely anginozní bolesti i noční dušnost, bez obtíží zvládala chůzi po rovině, větší námahy nebyla pro kloubní obtíže schopná, otoky dolních končetin mírné, vyskytovaly se nekonstantně. Ejekční frakce levé komory hraniční – kolem 45%, lehká hypokinéza spodní stěny a septa. Léčena enalapilem

2x5 mg, bisoprololem 2x2,5 mg, furosemidem 40 mg/d, simvastatinem 20 mg/d, glimepiridem 4 mg/d, pro renální insuficienci nebyl do kombinace přidán metformin ani spironolakton. Při kontrole v kardiologické poradně v únoru 2005 se cítila dobře, na dušnost si nestěžovala, nohy lehce natékaly kolem kotníků po delším sezení či stání, stenokardie neměla. Poslechový nález bez pozoruhodností, TK 120/70. V dubnu 2005 pro neuspokojivou kompenzaci diabetu (glykemie opakovaně nad 15 mmol/l i přes zvyšující se dávku perorálního antidiabetika, HbA1C 9,9%, C peptid 1820 pmol/l) byla převedena diabetologem na inzulínoterapii. Po šesti týdnech přichází do kardiologické poradny slabá, dušná i při malé námaze (kterou dříve tolerovala), v noci se budí pro dušnost, spává v polosedě, poklesu diurézy si nepovšimla.

Poslechové zřetelné chrůpky při plicních bazích oboustranně, srdeční akce pravidelná, klidná, lehké prosáknutí kolem kotníků. TK 120/70, rentgenový snímek srdce a plic nebylo možno z technických důvodů provést. EKG křivka bez vývoje čerstvé ischemie, bez arytmií. Laboratorní nález stacionární – iontoqram v normě, urea 15 (dříve kolísání 10–20 mmol/l), kreatinin 164 (dříve kolísající hodnoty 135–195 μmol/l, s mírnou tendencí k progresi), semikvantitativní vyšetření moči bez průkazu glykosurie či proteinurie (dříve zachycena jen lehká proteinurie do 0,5 g/l), kardiospecifické enzymy negativní. Glykemie 7,6 mmol/l, BNP nově 2539 pg/l (dříve neodebrán). CRP v normě, krevní obraz bez leukocytózy, trvá lehká normochromní anémie (hemoglobin 118 g/l). Echokardiograficky nález bez významného vývoje, jen dilatace levé síně (35..50 mm) a zhoršení známek diastolické dysfunkce, ejekční frakce nadále 45% bez regionálních poruch kinetiky, enddiastolický rozměr levé komory stacionární.

Podobně jako u předchozí pacientky bylo zahájení inzulínoterapie jedinou významnou změnou, která předcházela zhoršení dušnosti. Nebyla zjištěna čerstvá ischemie myokardu, progresí renální insuficience, anemizace ani souběh s infekčním onemocněním či jinou změnou medikace.

Po posílení diuretické léčby (dávka furosemidu byla přechodně zvýšena na 80 mg denně) ustoupila noční dušnost, zlepšila se i tolerance zátěže. Stav pacientky se později podařilo stabilizovat při dávce furosemidu 60 mg/den, další léčbu inzulínem již snášela dobře. Dávky betablokátoru ani ACE inhibitoru nebyly zvyšovány pro tendence k hypotenzii, kromě zvýšení dávky diuretika tedy léčba zůstala oproti výchozímu stavu beze změn.

## Diskuze

V naší kardiologické ambulanci byly během tří měsíců zachyceny dvě diabetičky

s chronickým srdečním selháním, jejichž klinický stav se významně zhoršil po zahájení inzulínoterapie. Přes komplexní vyšetření nebyl zjištěn jiný významný faktor, který by mohl progresí srdečního selhání navodit (například interkurentní infekce, akutní ischemie myokardu, arytmie, vznik či progresí anémie nebo špatná adherence k léčbě). Původně zvažovaná příčina zhoršení dušnosti u pacientky z kazuistiky I – dekompenzovaná hypertenze – se ukázala jako nepravděpodobná (zpětně zjišťované hodnoty krevního tlaku byly při kontrolách u obvodního lékaře i u diabetologa uspokojivé, zvýšená hodnota byla poprvé zaznamenána až při pokročilých známkách srdečního selhání a jeví se spíše důsledkem retence tekutin než její příčinou).

Jaký tedy mohl být patofyziologický mechanismus, který způsobil zhoršení dušnosti? Zdá se pravděpodobné, že dřívejší dlouhodobá hyperglykemie u obou pacientek měla za následek osmotickou polyurii. Ta pak (spolu s malými dávkami diuretik) pomáhala vyvážit negativní důsledky kompenzačních mechanismů, kterými organismus reaguje na chronické srdeční selhání.

Po korekci glykemie vymizela glykosurie, původně vyvážená tekutinová bilance se stala pozitivní a extenze intravaskulárního volumu způsobila významnou progresí dušnosti.

Při srdečním selhání reaguje organismus na snížený minutový objem několika kompenzačními mechanismy: Větší diastolický objem komory vede k zesílení kontrakce (Frank-Starlingův mechanismus (2, 3, 14, 16, 17)), hypertrofií a dilatací reaguje myokard na tlakové, resp. objemové přetížení, aktivací sympatoadrenálního systému je navozena tachykardie, vazokonstrikce a redistribuce oběhu (3, 8, 10, 17). Následná snížená perfuze ledvin aktivuje systém renin-angiotenzin-aldosteron, který zesílí vazokonstrikci a navodí retenci natria (2, 6, 8, 12, 16). Zvýšený intravaskulární objem pak může zvýšením plnicích tlaků zhoršit projevy srdečního selhání. Kompenzační pochody organismu tak paradoxně roztáčí „bludný kruh“ (10). Základem farmakoterapie chronického srdečního selhání je právě rozetnutí tohoto kruhu, významnou roli v účinné léčbě pokročilejších fází CHSS sehrává mj. i snížení expandovaného intravaskulárního volumu diuretiky.

Retenční a vazokonstrikční mechanismy ale mají i fyziologickou protiváhu – distenze srdečních oddílů má za následek vyplavení ANP, BNP, tj. peptidů s vazodilatačním, diuretickým a natriuretickým efektem, schopných zároveň inhibovat systém renin-angiotenzin-aldosteron. Vazodilatačně působí i adrenomedulin, prostaglandin E<sub>2</sub>, I<sub>2</sub>, endoteldependentní relaxační faktor (EDRF) či kalikrein-kininový systém (9, 11).

Expanzi intravaskulárního volumu mohou ale zabránit i jiné mechanismy – příznivý efekt může mít i tak patologický jev, jakým je glykosurie (tedy nedostatečnou korekcí diabetu) navozená osmotická polyurie. Hyperglykemie způsobí vzestup koncentrace glukózy v tubulární tekutině, při hodnotách nad 10 mmol/l dochází k překročení tubulárního resorpčního prahu pro glukózu. Neresorbovaná glukóza na sebe váže volnou vodu a způsobuje polyurii (5). Klinicky nemusí být polyurie nijak nápadná – ani jedna z uvedených pacientek si vyšší diurézy před korekcí diabetu sama nepovšimla, obě ji připustily až po cíleném dotazu. Zdá se ale, že i malé trvalé zvýšení diurézy při dlouhodobě nedostatečné kompenzaci diabetu může mít rozhodující význam při nastolení křehké rovnováhy tekutinové bilance. U našich pacientek došlo tedy k paradoxní situaci: nedostatečná kompenzace jedné choroby (diabetu mellitu) měla za následek stabilizaci jiného onemocnění – chronického srdečního selhání. A naopak: Důsledná korekce glykemie (a vy-

mizení glykosurie) způsobila pokles diurézy, nárůst intravaskulárního objemu a zhoršení známek oběhového selhání o jednu, resp. dvě třídy dle funkční klasifikace NYHA.

Kromě narušení tekutinové rovnováhy svou roli v prudkém zhoršení stavu obou pacientek sehrál jistě i fakt, že diabetici obecně (ve srovnání s kardiaky bez diabetu) mají horší „oběhovou“ prognózu, tedy vyšší riziko srdečního selhání. To je způsobeno nejen větším rozsahem a rychlejší progresí aterosklerotických změn u diabetiků, ale i vegetativní neuropatií – a tedy zvýšením prahu pro bolest, což má za následek častější výskyt zákeřné němé ischemie. Ta mimo jiné nepříznivě ovlivňuje systolickou i diastolickou funkci myokardu. Dalším nepříznivým důsledkem autonomní neuropatie je (relativní převahou sympatiku navozená) klidová tachykardie s omezením variability srdeční frekvence a narušením fyziologické reakce na zátěž. Spolu s později se rozvíjející poruchou i sympatické inervace to znamená ztrátu jednoho

z kompenzačních mechanismů při srdečním selhávání (1, 7).

Je zřejmé, že stav pacientek byl v obou případech jednoznačně indikací k zintenzivnění terapie diabetu, léčba inzulinem byla plně na místě. Nebyl ale uvážěn dosah tak významné změny terapie. Pacientky nebyly dostatečně poučeny ani sledovány, jejich klinický stav se zvolna zhoršoval, což mělo mimo jiné za následek i špatnou adherenci k léčbě.

### Závěr

Z uvedených kazuistik vyplývá nutnost komplexního pohledu na pacienta – izolovaná léčba pouze jedné choroby může mít nečekané důsledky. Inzulinoterapie byla u obou diabetiček plně indikovaná, podceněn byl ale vliv léčby na závažné přidružené onemocnění – chronické srdeční selhání. Obecně by měli být pacienti po významné změně medikace častěji kontrolováni lékařem. Uvedeným pacientkám tak mohla být nasazena (resp. zintenzivněna) diuretická léčba již při prvních známkách retence tekutin.