

DIURETIKÁ V LIEČBE SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA

doc. MUDr. Eva Goncalvesová, CSc.

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s., Bratislava

Retencia tekutín s kongesciou, hypervolémiou a objemovým preťažením srdca je pravidelnou súčasťou syndrómu pokročilého srdcového zlyhávania. Podstatou účinku diuretik je zvýšenie tvorby moču v dôsledku zásahu do transportných pochodov chloridov, nátría, kália a vody na úrovni tubulov a zberných kanálikov v obličkách. Článok sa zaoberá patofyziologickými a klinickými dôsledkami kongescie, taktikou diuretickej liečby a jej vplyvom na morbiditu a mortalitu pacientov so srdcovým zlyhávaním.

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie, kongescia, diuretiká, efektívna diuréza, mortalita.

DIURETICS IN THE TREATMENT OF HEART FAILURE

Retention of fluid with congestion, hypervolemia, and volume overload of heart are regular components of syndrome of advanced heart failure. The principle of the diuretic effect is the increase of urine formation as a consequence of the interference with transport mechanisms of chlorides, sodium, potassium and water on the level of tubuli and collecting ducts in kidneys. The article discusses pathophysiological and clinical consequences of congestion, strategies of diuretic therapy and its influence on morbidity and mortality of patients with heart failure.

Key words: heart failure, congestion, diuretics, effective diuresis, mortality.

Interní Med. 2007; 3: 124–128

Úvod

Diuretiká boli spolu s kardioglykozidmi až do konca 80. rokov minulého storočia základnými a prakticky jedinými farmakami používanými v liečbe chronického srdcového zlyhávania (CHSZ). Podstatou ich účinku je navodenie diurézy v dôsledku zásahu do transportných pochodov chloridov, nátría, kália a vody na úrovni tubulov a zberných kanálikov v obličkách.

Hromadenie intersticiálnej tekutiny t.j. kongescia je najcharakteristickejšim príznakom CHSZ (preto sa niekedy hovorí o kongestívnom srdcovom zlyhávaní) a súčasne dominantnou príčinou symptómov. Kongescia je dôsledkom retencie sodíka pri aktivácii neuroendokrinných mechanizmov a renálnej hypoperfúzie. Významnú úlohu zohráva aj zvýšenie hydrostatického tlaku vo venóznej časti kapilár, ku ktorému dochádza pri zlyhávaní systolickej alebo diastolickej funkcie komôr kompenzovanej zvýšenými plniacimi tlakmi.

Význam kongescie pri chronickom srdcovom zlyhávaní

Retencia tekutín s kongesciou, hypervolémiou a objemovým preťažením srdca je pravidelnou súčasťou syndrómu pokročilého srdcového zlyhávania (SZ). Náhle vzniknutá alebo progresívne sa zhoršujúca dýchavica v dôsledku stázy krvi v pľúcach je ďaleko najčastejšou bezprostrednou príčinou hospitalizácie pacientov so SZ (9). Ku klinickým prejavom kongescie patrí ortopnoe, krepitácie na pľúcach, distenzia jugulárnych žíl, hepatomegalia, opuchy a hepato- resp. abdominogugulárny reflux. Hemodynamickým kritériom kongescie v pľúcnej cirkulácii je zvýšenie tlaku v pľúcnici v zaklinení

(PCWP) a vo veľkom obehu zvýšenie centrálného venózneho tlaku (CVP).

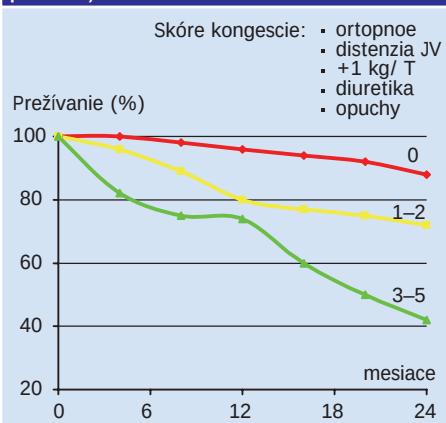
Napriek tomu, že u pacientov s CHSZ nie je prítomná úzka korelácia medzi hemodynamikou a symptómami (34), sa opakovane zistilo, že zvýšené hodnoty PCWP aj CVP sú signálmi nepriaznivej prognózy (4). To zvlášť platí pre pacientov s pokročilým SZ. Klinické pozorovania ukázali, že pacienti s pretrvávajúcimi prejavmi kongescie majú horšiu prognózu. Zistilo sa, že po prepustení zo špecializovaného centra kratšie žijú tí pacienti, u ktorých sa pri ambulantnej kontrole o 4–6 týždňov po prepustení objavia fyzikálne prejavy kongescie (28) (graf 1). Pri ambulantnom monitorovaní centrálnej hemodynamiky špeciálnymi implantabilnými prístrojmi u pacientov s pokročilým SZ sa potvrdilo, že tlak v pľúcnici

stúpa už niekoľko dní pred klinickými známkami dekompenzácie chronického srdcového zlyhávania (2).

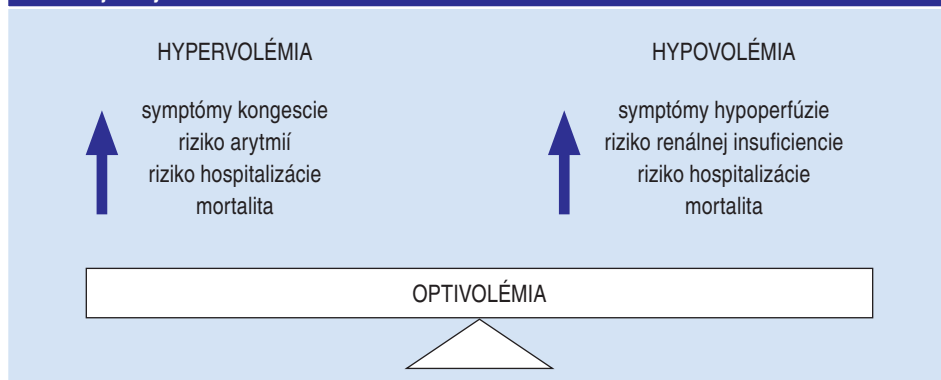
Význam zvýšeného preloadu v progresii SZ dokumentujú aj experimentálne práce. Po odbremenení srdca podviazaním dolnej dutej žily u psov došlo k aktivácii systémového aj intramyokardiálneho angiotenzínového aj endotelínového systému. Veľkosť srdca aj hmota myokardu sa však znížila (27). Opakovane sa tiež pozorovalo, že po dlhodobom odbremenení ľavej komory po implantácii podporného obehového systému dochádza u niektorých pacientov k zotaveniu jej funkcie (26).

Udržanie optimálneho volemického stavu je jedným zo zásadných cieľov v starostlivosti o chorých s pokročilým SZ (obrázok 1). Problémom v manažmente hypervolémie a kongescie je skutočnosť, že jej klinická manifestácia môže byť, najmä u chronicky chorých, mierna až úplne potlačená. U pacientov s ťažkým CHSZ a priemerným PCWP 33 mmHg (norma do 14 mmHg) 27 % nemá žiadne a 41 % len minimálne RTG prejavy stázy na pľúcach (29). Nízku negatívnu prediktívnu hodnotu klinického a RTG vyšetrenia pre odhad PCWP konštatujú aj iní autori (24). Androne a spol. (4) zistili, že 65% pacientov s CHSZ bez opuchov je hypervolemických a má zvýšený zaklinený tlak v pľúcnici. Zaujímavé je pozorovanie, že hypervolemickí pacienti mali nižší systémový tlak krvi ako tí s normovolémiou. U pacientov bez klinických prejavov kongescie, so zvýšenými plniacimi tlakmi pravej alebo ľavej komory intenzifikácia diuretickej liečby viedla k zmierneniu symptómov aj k zlepšeniu fyzickej výkonnosti (25). Zdá sa teda, že u vybraných pacientov môže meranie alebo monitorovanie centrálnej hemodynamiky prispieť optima-

Graf 1. Prežívanie pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním, ktorí boli prepustení z nemocnice, podľa prítomnosti a intenzity kongestívnej symptomatológie. Kongescia sa hodnotí semikvantatívne indexom kongescie. Prítomnosť každého z vymenovaných príznakov znamená 1 bod (modifikované podľa 28).



Obrázok 1. Optivolémia ako rovnováha medzi hypervolémiou a hypovolémiou je jedným zo zásadných cieľov diuretickej liečby



lizácii a individualizácii diuretickej a vazodilatačnej liečby, a tak k zlepšeniu a stabilizácii klinického stavu. Z tejto úvahy vychádza aj myšlienka konštrukcie implantabilných prístrojov podobných kardiostimulátorom, ktoré sú schopné zaznamenávať zmeny v centrálnej hemodynamike. Implantabilné monitory sú založené buď na priamom meraní tlaku v tlakovými senzormi, alebo na meraní zmien impedancie, ktoré veľmi úzko korelujú so zmenami pľúcnej cievnej rezistencie (6). Monitorovanie hemodynamiky implantabilnými prístrojmi môže byť opodstatnené najmä u pacientov často hospitalizovaných pre dekompenzáciu s kongesciou alebo u kandidátov transplantácie srdca (32). Tento prístup však zatiaľ len čaká na dôsledné vyhodnotenie rizík, prínosov, účelnosti a nákladov. Alternatívnym postupom môže byť titrovanie dávok liekov podľa hladín BNP, ktoré dobre korelujú s plniacimi tlakmi ľavej a čiastočne aj pravej komory (21). Ukázalo sa, že takýto postup zlepšuje kvalitu života, urýchľuje rozhodovací postup a pravdepodobne aj zlepšuje prežívanie pacientov s pokročilým SZ (5). Jednoduchým riešením je dosiahnutie optivolemického stavu počas hospitalizácie. Hmotnosť pacienta v tomto stave možno považovať za referenčnú. Pri pravidelnom vážení v domácom liečebnom režime zvýšenie hmotnosti signalizuje retenciu tekutín skôr, ako dôjde k zhoršeniu klinického stavu.

V diuretickej liečbe pacientov s pokročilým SZ majú dominantné postavenie kľúčové diuretiká. Ostatné sa používajú väčšinou v kombinácii s nimi na potenciáciu ich účinku a/alebo zmiernenie ich vplyvu na stratu minerálov.

Hemodynamický účinok diuretík, intrarenálna hemodynamika

Pri intravenóznom podaní furosemidu pacientom s dekompenzovaným SZ dochádza k bezprostrednému poklesu CVP a tlaku v pľúcnici v zakline. Tento účinok je sprostredkovaný priamym vazodilatačným účinkom furosemidu, vyjadreným najmä vo vénach. Pokles plniacich tlakov pretrváva, alebo

sa ešte prehlbuje po navodení natriurézy v dôsledku zmenšenia plazmatického aj extracelulárneho objemu tekutín. Srdcový výdaj v iničiálnych štádiách môže ľahko klesnúť, neskôr sa ale vracia do pôvodných hodnôt (36).

Zmeny v tubulárnej koncentrácii nátría v dôsledku diuretickej liečby ovplyvňujú glomerulárnu hemodynamiku. Pri náhlom zvýšení koncentrácie nátría v oblasti macula densa v distálnom tubule dochádza k poklesu glomerulárnej filtrácie v dôsledku konstriktie vas aferens (22). Táto reakcia sa nazýva tubuloglomerulárny „feedback“ a je príčinou poklesu glomerulárnej filtrácie, ktorá sa pozoruje pri intenzívnej i.v. diuretickej liečbe. Pri dlhodobej liečbe sa tento reflex oslabuje. Na druhej strane pri chronickom podávaní kľúčových diuretík vo vyšších dávkach hypertrofuje epitel distálneho tubulu a zvyšuje sa resorpcia nátría. Tento jav je dôvodom potreby zvyšovania dávok diuretík u pacientov s pokročilým SZ a jedným z mechanizmov rezistencie na diuretiká pri refraktérnom srdcovom zlyhávaní (35). Braunschweig a spol. (8) sledovali hemodynamiku pri prerušení diuretickej liečby v malej skupine dlhodobo stabilizovaných pacientov so srdcovým zlyhávaním. Všetci užívali ACE-inhibítory a betablokátory. Došlo k zvýšeniu tlakov v pľúcnici aj zhoršeniu klinických prejavov ochorenia. Zvýšila sa koncentrácia BNP aj telesná hmotnosť.

Neuroendokrinný účinok diuretík

U chorých s neliečeným SZ sa nepozorovala významná systémová aktivácia osi renín – angiotenzín – aldosterón (RAAS). Naopak výrazne sú zvýšené hladiny noradrenalinu, a to v pokoji aj pri záťaži. Liečba diuretikami vyvoláva zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity a hladín aldosterónu, čo je dôsledkom zníženia cirkulujúceho objemu. Koncentrácia noradrenalinu v pokoji klesá, pri záťaži sa však abnormálne zvyšuje. Hladiny ANP a BNP pri diuretickej liečbe klesajú.

Neurohormonálne dôsledky diuretickej liečby sa môžu podieľať na rezistencii na diuretiká. Aktivácia

RAAS zvyšuje reabsorpciu nátría a vody v proximálnom tubule, dôsledkom čoho môže byť dilučná hyponatrémia. Všetky tieto patofyziologické súvislosti podporujú jednoznačné klinické pozorovania o potrebe podávania ACE inhibítorov pri diuretickej liečbe.

Metabolický dopad diuretickej liečby

Elektrolytové abnormality sú pri diuretickej liečbe časté a vyskytujú sa u 15–60 % pacientov (23), preto je sledovanie inogramu podmienkou bezpečnosti diuretickej liečby predovšetkým v počiatočných fázach alebo pri zmenách dávok diuretík vrátane spiroolaktónu, ale aj ACE-inhibítorov a antagonistov receptora angiotenzínu II. Tiazidové a kľúčkové diuretiká spôsobujú hypokaliémiu a hypomagnezémiu. Kľúčkové diuretiká pri intenzívnej liečbe spôsobujú hyponatrémiu a hypochloremickú alkalózu. Naopak kálium šetriace diuretiká a v ostatnom čase široko používaný spironolaktón ohrozujú pacienta hyperkaliémiou.

Hypokaliémia a hypomagnezémiu podporujú vznik malígnych komorových dysrytmí. Koncentrácia kália a magnézia koreluje s početnosťou komorových extrasystol (5). Ukazuje sa tiež, že pacienti s CHSZ a hypomagnezémiou majú kratšie prežívanie ako chorí s normálnymi hladinami magnézia v sére (20). Substitúcia kália bez kálium šetriacich diuretík obyčajne nie je dostatočná. Rovnako potrebná je substitúcia magnézia, bez ktorého kálium dostatočne nepreniká do buniek.

Dlhodobá liečba kľúčkovými diuretikami vedie k stratám vápnika a zvyšuje riziko osteoporózy. Podobne dochádza k nadmernému úniku vo vode rozpustných vitamínov (tiámín, askorbová kyselina), čo sa môže podieľať na refraktérnosti opuchov (10). Je známe, že tiazidové diuretiká zhoršujú glukózovú toleranciu a zvyšujú hladiny lipoproteínov. Tieto ich účinky sú malé a klinicky zriedka významné (5). Kľúčkové i tiazidové diuretiká spôsobujú hyperurikémiu, ktorá niekedy vedie k exacerbácii dny. Podávanie alopurinolu sa považuje za indikované iba v týchto prípadoch.

Klinický efekt diuretickej liečby

U chorých s kongesciou diuretiká rýchlo a účinne zmierňujú až odstraňujú symptómy. Význam v liečbe akútneho a chronického SZ s prejavmi kongescie je nespochybniteľný. Z hľadiska ovplyvnenia symptómov u chorých s pokročilým SZ sú diuretiká podstatne účinnejšie ako ACE inhibítory.

Dopad dlhodobého podávania diuretík chorým, ktorí aktuálne nemajú kongesciu a kde sa diuretiká podávajú z dôvodov predchádzania retencii tekutín, nie je dostatočne preskúmaný. Cooper a spol. (11) na základe retrospektívnej analýzy štúdie SOLVD

(Studies Of Left Ventricular Dysfunction) ukázali, že pacienti, ktorí užívajú diuretiká (s výnimkou kálium šetriacich), majú vyššie riziko arytmogénnej smrti v porovnaní s tými, ktorí diuretiká neužívajú. Užívanie kálium šetriacich diuretik riziko arytmogénnej smrti nezvyšovalo. V podobnej analýze štúdie DIG (Digitalis Investigation Group) (14) sa zistilo zvýšené riziko smrti z akýchkoľvek príčin, náhlejšie smrti aj hospitalizácie pre SZ u chorých užívajúcich kľučkové a tiazidové diuretiká v porovnaní s pacientmi užívajúcimi kálium šetriace diuretiká. Ahmed a spol. (3) vybrali zo štúdie DIG 1391 pacientov užívajúcich diuretiká a k nim priradili 1391 porovnateľne chorých pacientov, ktorí diuretiká neužívali. Pacienti, ktorí dostávali diuretiká, mali vyššiu mortalitu aj potrebu hospitalizácií pre SZ ako porovnateľní pacienti bez diuretickej liečby. Porovnanie štyroch kohort pacientov s pokročilým SZ, do ktorých boli pacienti zaradovaní podľa dávky diuretika, ukázalo, že najkratšie prežívanie majú pacienti v kohorte s najvyššou dávkou diuretika. Títo však súčasne mali najťažšiu poruchu systolickej funkcie LK a najvyššie hodnoty sérového kreatinínu a urey (15). Podobne ďalšia retrospektívna analýza pacientov s pokročilým SZ ukázala, že vysoká dávka diuretika je nezávislým rizikovým faktorom smrti bez ohľadu na jej mechanizmus (31).

Opísané správy o možnom negatívnom dopade chronického podávania diuretik na mortalitu chorých so SZ bez zjavnej retencie tekutín sa opierajú o post hoc analýzy veľkých prospektívnych štúdií. Najväčším nedostatkom týchto pozorovaní je skutočnosť, že pacienti pri vstupe do sledovania užívali diuretikum v dávke prispôbovanej klinickému stavu. Takto pacienti s najťažším ochorením dostávali najvyššie dávky diuretik. Napriek snahe o odstránenie tohto selektívneho skreslenia použitím sofistikovaných štatistických metód ho nie je možné vylúčiť. Tieto retrospektívne pozorovania teda nemôžu rozhodnúť o škodlivosti, alebo vylúčiť dlhodobý benefit diuretik pri chronickom srdcovom zlyhávaní.

Dôležitosť tohto aspektu podporujú aj závery prestížneho Cochranovho inštitútu v nedávno publikovanej správe (16). Analyzovali sa údaje zo 14 dostupných štúdií, ktoré splnili kvalitatívne kritériá a porovnávali diuretiká s placebo alebo inou liečbou (ACE-inhibítory, digoxín). Ukázalo sa, že v porovnaní s placebo konvenčná diuretická liečba znižuje riziko smrti a zhoršenia srdcového zlyhávania. V porovnaní s aktívnou látkou diuretiká zlepšovali fyzickú výkonnosť. V týchto súvislostiach sú zaujímavé výsledky štúdie ALLHAT (13). V tejto štúdii bolo 33 357 pacientov s arteriálnou hypertenziou liečených buď amlodipínom, alebo lisinoprilom, alebo chlortalidonom. Zistilo sa, že po prvom roku liečby majú pacienti užívajúci chlortalidon najnižšie riziko hospitalizácie alebo úmrtia pre srdcové zlyhávanie.

Tabuľka 1. Triedy diuretik, mechanizmus a miesto ich účinku

	Miesto účinku	Mechanizmus	Látky
inhibítory karboanhydrázy	proximálny tubulus	inhibícia resorpcie Na ⁺	acetazolamid
osmotické	lumen nefrónu	osmotické viazanie molekúl vody v glomerulárnom filtráte	manitol urea
kľučkové	vzostupné rameno Henleho kľučky	inhibícia reabsorpcie chloridov a spolu s tým Na ⁺ a K ⁺	furosemid torasemid bumetanid kyselina etakrynová
tiazidové	distálny tubulus	inhibícia reabsorpcie chloridov	hydrochlorotiazid chlortalidon indapamid metolazon
kálium šetriace – priame inhibítory Na ⁺ /K ⁺ pumpy – antagonisti aldosterónu	zberné kanáliky	blokáda Na ⁺ /K ⁺ výmeny blokáda receptora pre aldosterón	amilorid, triamteren spironolacton, eplerenon
antagonisti adiuretínu	zberné kanáliky	blokáda receptorov V2 V2 V1+V2 pre antidiuretický hormón	tolvaptan lixivaptan conivaptan

Po druhom roku bolo toto riziko pri chlortalidone a lisinopriľe vyrovnané, stále však menšie ako u pacientov užívajúcich amlodipín.

Definitívne stanovisko k otázke dopadu užívania diuretik v chronickej liečbe stabilizovaných pacientov so SZ na mortalitu môže poskytnúť len dostatočne rozsiahla prospektívna štúdia. Táto je však, vzhľadom na zložitý dizajn a skutočnosť, že diuretiká nemajú zázemie veľkých farmaceutických spoločností, v nedohľadne.

Diuretiká s ohľadom na mechanizmus účinku a miesto ich pôsobenia rozdeľujeme na niekoľko skupín (tabuľka 1).

Kľučkové diuretiká

Najčastejšie používaným a u nás prakticky jediným dostupným diuretikom je furosemid. Registrovaný je tiež torasemid. Kľučkové diuretiká blokujú reabsorpciu chloridov a spolu s tým aj Na⁺ a K⁺ vo vzostupnom ramene Henleovej kľučky. Tým zabraňujú aj prestupu vody, ktorá je viazaná na NaCl. V krvi sa takmer úplne viažu na albumín a na miesto účinku sa dostávajú aktívnou sekréciou v proximálnom tubule.

Resorpcia furosemidu v čreve je veľmi variabilná inter- aj intraindividuálne. Pohybuje sa od 10 do 90 % (30). To má za následok nepravidelnú a nekonštantnú diuretickú odpoveď. Zlepšenie resorpcie možno dosiahnuť podávaním furosemidu nalačno. Naproti tomu resorpcia torasemidu je takmer 100 % a neinterferuje s potravou.

Polčas vylučovania furosemidu je 2–3 hodiny, torasemidu 4–6 hodín.

Na efektívnu diuretickú odpoveď treba dosiahnuť dostatočnú koncentráciu diuretika v primárnom

moči, čo môže byť pri nekonštantnom vstrebávaní furosemidu a jeho krátkom polčase problematické a premenlivé. Táto skutočnosť tiež vysvetľuje, prečo je podávanie furosemidu kontinuálne v infúzii účinnejšie ako v bolusoch. Podávanie furosemidu v bolusoch alebo aj nárazových veľkých p.o. dávkach jedenkrát denne pri relatívne krátkom polčase furosemidu spôsobuje, že po odoznení jeho účinku dochádza k excesívnej spätnéj resorpcii Na. V prípade, že sa diuretiká užívajú v jednej väčšej dávke ráno, môže sa tento efekt podieľať na nočnej dýchavici. Preto je výhodné rozdeliť dávku na dve alebo viac.

Dávkovanie furosemidu je individuálne, ale väčšinou nepresahuje 1 gram denne. Pre udržiavaciu liečbu u väčšiny chorých stačí denne 40–80 mg. U pacientov so súčasnou renálnou insuficienciou je potrebné na dosiahnutie porovnateľnej odpovede používať vyššie dávkovanie. Je to spôsobené tým, že pri renálnej insuficiencii klesá tubulárna sekrécia diuretika do primárneho moču.

Pri porovnávaní účinnosti a bezpečnosti torasemidu a furosemidu sa u pacientov liečených torasemidom zistilo významnejšie zlepšenie funkčného stavu, menší počet epizód hypokaliémie a aj nižšia mortalita (12).

Najzávažnejším nežiadúcim účinkom kľučkových diuretik je ototoxicita. Hrozí u pacientov s vysokými dávkami diuretik podávaných v bolusoch a u chorých s renálnou insuficienciou.

Tiazidové diuretiká

Tiazidové diuretiká bránia aktívnemu transportu Cl⁻, a tým pasívnemu prechodu Na⁺ a K⁺ v distálnom tubule. Podobné transportné molekuly, aké sú blokované tiazidmi v distálnom tubule obličiek, sú aj v cievach a podieľajú sa na antihypertenzívnych

účinkoch týchto látok. Tiazidy zvyšujú resorbciu kalcia, na druhej strane vstrebávanie magnézia je znížené. Podobne ako kľúčkové diuretiká sa do moču dostávajú tubulárnou sekréciou. U pacientov s renálnou insuficienciou je preto potrebné vyššie dávkovanie. Diuretická odpoveď pri klírens kreatinínu pod 0,7 ml/s je slabá a použitie tiazidov tu nemá väčší význam (7).

U nás je dostupný hydrochlorotiazid, chlortalidon a indapamid. Vrchol účinku dosahujú za 2–6 hodín. Trvanie účinku indapamidu a chlortalidonu je protažované na 36–72 hodín.

U pacientov s pokročilým SZ sa tiazidové diuretiká používajú predovšetkým na zvýšenie diuretickej odpovede pri liečbe kľúčkovými diuretikami. V dôsledku účinku kľúčkových diuretik sa do oblasti distálneho kanálíka dostáva moč s vyššou koncentráciou nátría. Tiazidové diuretiká bránia jeho resorpcii v týchto miestach. Táto tzv. sekvenčná blokáda sa najúčinnšie dosahuje podávaním hydrochlorotiazidu nalačno asi 30 minút pred užitím furosemidu (obrázok 2).

Acetazolamid a osmotické diuretiká

Acetazolamid sa u chorých so SZ používa iba výnimočne. Bráni vstrebávaniu sodíka v proximálnom tubule. Je možné o ňom uvažovať u pacientov refraktérnych na vysoké dávky základných diuretik a u chorých s metabolickou alkalózou.

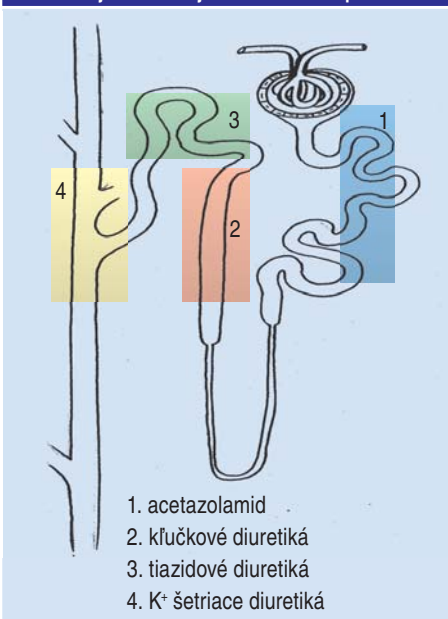
Osmotické diuretiká účinkujú v proximálnom tubule a Henleovej kľučke, kam sa dostávajú glomerulárnou filtráciou. Mechanizmus účinku spočíva v tom, že viažu na seba vodu. Pri srdcovom zlyhavaní sa nepoužívajú, pretože po ich podaní hrozí náhla mobilizácia intersticiálnej tekutiny s expanziou intravazálneho objemu, čo môže mať pri SZ dramatické negatívne cirkulačné dôsledky.

Kálium šetriace diuretiká

Zvýšené straty kália sú pravidelným dôsledkom podávania kľúčkových a tiazidových diuretik. Kálium šetriace diuretiká amilorid a triamteren blokujú resorbciu Na^+ a vylučovania K^+ v kortikálnych častiach zberných kanálikov. Znižujú tiež vylučovanie magnézia. Ich diuretický účinok v prípade izolovaného podávania je slabý a používajú sa v kombinácii s kľúčkovými a tiazidovými diuretikami pre zníženie strát kália a magnézia. V súčasnosti pri rozšírenom podávaní ACE-inhibítorov a spironolaktonu je ich význam v liečbe SZ obmedzený.

Do skupiny kálium šetriacich diuretik patrí aj spironolakton a jeho derivát kanrenoát. Zistilo sa, že okrem kálium šetriacich účinkov ovplyvňuje aj neuroendokrinnú aktiváciu a remodeláciu myokardu. Preto sa spironolakton zaradil do štandardnej liečby pacientov s pokročilým SZ, bez ohľadu na jeho diuretický účinok.

Obrázok 2. Miesta účinku jednotlivých tried diuretik. Pri sekvenčnej blokáde jednotlivými diuretikami sa dosahuje efektívnejšia diuretická odpoveď.



Inhibitory antidiuretického hormónu (vazopresínu)

Antidiuretický hormón (ADH), známy tiež ako arginín vazopresín, je nonapeptid vylučovaný zo zadného laloka hypofýzy. Primárnym stimulom na uvoľňovanie ADH je vzostup osmolality krvi. Ďalším impulzom na vylučovanie ADH je zníženie cirkulujúceho objemu, alebo pokles tlaku krvi. Signalizácia tohto stavu je zabezpečovaná baroreceptormi v aorte, karotickom sínuse a ľavej predsieni. Antidiuretický hormón pôsobí prostredníctvom receptorov V1a a V2 . Receptory V1a sú lokalizované predovšetkým na hladkom svalstve ciev, ale aj v myokarde. Po ich stimulácii dochádza k vazokonstrikcii. Chronická stimulácia má pravdepodobne podiel na remodelácii myokardu. V2 receptor je v kortikálnych zberných kanálikoch nefrónov a po jeho aktivácii dochádza k zvýšenému vstrebávaniu bezsolútovej vody (33).

U pacientov s CHSZ sú hladiny ADH zvýšené a ukázalo sa, že narastajú s progresiou srdcového zlyhávania. Experimentálne práce zamerané na blokádu V1a neukázali významný účinok na cievny tonus. Sľubnejšie sú terapeutické výsledky blokády

V2 alebo kombinovanej blokády V2/V1 receptorov. V klinických skúškach sú v súčasnosti tri látky: tolvaptan, conivaptan a lixivaptan (1). Tolvaptan je selektívny antagonist V2 receptora podobne ako lixivaptan. Conivaptan je duálny antagonist oboch receptorov. Prvé klinické skúšky ukázali, že tolvaptan zvyšuje exkréciu bezsolútovej vody aj plazmatickú koncentráciu nátría. V placebom kontrolovanej štúdií sa podával tolvaptan randomizovane 319 pacientom so SZ, u ktorých pretrvávala kongestívna symptomatológia napriek štandardnej liečbe. Tolvaptan účinne zvýšil diurézu a zmiernil symptómy SZ. Nedošlo k zmenám krvného tlaku, kaliémie ani renálnych funkcií. Zlepšilo sa prežívanie pacientov s ťažkou retenciou tekutín a renálnou insuficienciou. Najneprijemnejším vedľajším účinkom bol intenzívny pocit smádu, pre ktorý značná časť (85 %) pacientov prerušila liečbu pred plánovaným ukončením sledovania (17). Vzhľadom na tieto nežiaduce účinky je použitie tolvaptanu pre chronickú liečbu otáznе. Podobné skúsenosti sú aj s i.v. aplikovateľným conivaptanom a lixivaptanom. Za najcennejšiu vlastnosť týchto látok sa považuje schopnosť navodenia diurézy u hyponatremických pacientov rezistentných na štandardné diuretické schémy bez dopadu na hemodynamiku a renálne funkcie (18). Reálny klinický prínos ukážu až výsledky klinických skúšok, ktoré sa v súčasnosti uskutočňujú (19).

Záver

Diuretická liečba pri pokročilom srdcovom zlyhavaní má byť optimalizovaná, individualizovaná, flexibilná a dôsledne monitorovaná. Pri jej riadení je zvlášť dôležité vysvetlenie, pochopenie a akceptácia liečby pacientom. Správna diuretická liečba spočíva v pravidelnom prehodnocovaní dávok liečby v snahe udržať optimálny volemický stav a normálny minerogram pri minimálnych účinných dávkach diuretik.

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc.

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s.
Pod Kráskou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
e-mail: gonalcal@susch.sk

Literatúra

1. Abraham WT, Shamshirsaz AA, McFann K, et al. Aquaretic effect of lixivaptan, an oral, non-peptide, selective V2 receptor vasopressin antagonist, in New York Heart Association functional class II and III chronic heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 1615–1621.
2. Adamson PB, Magalski A, Braunschweig F, et al. Ongoing right ventricular hemodynamics in heart failure: clinical value of measurements derived from an implantable monitoring system. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 565–571.
3. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J*, 2006; 12: 1431–1439.
4. Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, et al. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *Am J Cardiol*, 2004; 10: 1254–1259.
5. Anand IS, Florea, VG. Diuretics in chronic heart failure – benefits nad hazards. *Eur Heart J*, 2001; 3 (suppl G): G8–G18.
6. Bennett T, Kjellstrom B, Taepke R, et al. Development of implantable devices for continuous ambulatory monitoring of central hemodynamic values in heart failure patients. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2005; 6: 573–584.
7. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*, 1998; 6: 387–395.
8. Braunschweig F, Linde C, Eriksson MJ, et al. Continuous haemodynamic monitoring during withdrawal of diuretics in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 2002; 1: 59–69.

9. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, et al. Study group on diagnosis of the working group on heart failure of the european society of cardiology. The EuroHeart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003; 5: 442–463.
10. Constant J. Pearls and pitfalls in the use and abuse of diuretics for chronic congestive heart failure. *Cardiology*, 1999; 3: 156–161.
11. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*, 1999; 12: 1311–1315.
12. Cosin J, Diez J. Toric investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail.*, 2002; 4: 507–513.
13. Davis BR, Pillar LB, Cutler JA, et al. Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial collaborative research group. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. *Circulation.*, 2006; 18: 2201–2210.
14. Domanski M, Tian X, Haigney M, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail*, 2006; 5: 327–332.
15. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol*, 2006; 12: 1759–1764.
16. Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretic for heart failure. The cochrane database of systematic reviews 2006, Issue 1. Art.No.: CD0038, DOI: 10.1002/14651858.CD003838.pub2.
17. Gheorghiade M, Gattis WA, O'Connor CM, et al. Effects of tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 16: 1963–1971.
18. Gheorghiade M, Gottlieb SS, Udelson JE, et al. Tolvaptan investigators vasopressin v(2) receptor blockade with tolvaptan versus fluid restriction in the treatment of hyponatremia. *Am J Cardiol*, 2006; 7: 1064–1067.
19. Gheorghiade M, Orlandi C, Burnett JC, et al. Rationale and design of the multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the Efficacy of Vasopressin antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan (EVEREST). *J Card Fail.*, 2005; 4: 260–269.
20. Gottlieb SS, Baruch L, Kucin ML, et al. Prognostic importance of the serum magnesium concentration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 1990; 4: 827–831.
21. Goncalvesová E, Lesný P, Luknár M, et al. Brain natriuretic peptide is powerful predictor of elevation of ventricular filling pressures in patients with advanced congestive heart failure. *Europ Heart J* 2003; 24 (abstr suppl): 532.
22. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation.*, 2002; 11: 1348–1353.
23. Gupta S, Neynes L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *Eur Heart J*, 2005; 7: 644–649.
24. Chakko S, Woska D, Martinez H, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med*, 1991; 3: 353–359.
25. Chomsky DB, Lang CC, Rayos G, et al. Treatment of subclinical fluid retention in patients with symptomatic heart failure: effect on exercise performance. *J Heart Lung Transplant*, 1997; 8: 846–853.
26. Joharchi MS, Neiser U, Lenschow U, et al. Thoratec left ventricular assist device for bridging to recovery in fulminant acute myocarditis. *Ann Thorac Surg.*, 2002; 1: 234–235.
27. Lisy O, Redfield MM, Jovanovic S, et al. Mechanical unloading versus neurohumoral stimulation on myocardial structure and endocrine function In vivo. *Circulation*, 2000; 3: 338–343.
28. Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, et al. Freedom from congestoin predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J*, 2000; 6: 840–847.
29. Mahdyoon H, Klein R, Eyler W, et al. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol*, 1989; 9: 625–627.
30. Murray MD, Haag KM, Black PK, et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy*, 1997; 1: 98–106.
31. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al. Investigators: Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. Prospective randomized amlodipine survival evaluation. *Am Heart J*, 2002; 1: 31–38.
32. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, et al. Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test (PREDICT) Study Investigators and Coordinators. Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 2006; 11: 2245–2252.
33. Podszus T, Wagner U, Ploch T. Clinical and haemodynamic effects of long-term treatment with torasemide in congestive heart failure. *Cardiology*, 1994: (Suppl 2): 124–130.
34. Sanghi P, Uretsky BF, Schwarz ER. Vasopressin antagonism: a future treatment option in heart failure. *Eur Heart J*, 2005; 6: 538–543.
35. Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, et al. Dissociation between hemodynamic changes and symptom improvement in patient with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.*, 2002; 4: 297–304.
36. Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *Am J Physiol*, 1998; 2 Pt 2: R263–279.