

Kardiorenální syndrom a dekompenzace srdečního selhání: jak zacházet s diuretiky?

Felker GM, et al., NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011;364:797–805.

Existuje mnoho významných a obousměrných fyziologických interakcí mezi srdcem a ledvinami. Zásahem do jejich fyziologické integrity může akutní nebo chronická dysfunkce jednoho z těchto orgánů vyvolat akutní nebo chronickou dysfunkci orgánu druhého. Na tomto principu byla v roce 2010 formulována nová definice a koncept tzv. kardiorenálního syndromu (Ronco et al., 2010). Význam těchto vztahů dokumentuje nápadně zvýšená mortalita těch pacientů s chronickým srdečním selháním, u nichž v průběhu jejich srdečního onemocnění dojde k poklesu glomerulární filtrace. Metaanalýzy desítky tisíců pacientů s chronickým srdečním selháním poukázaly na zhoršenou funkci ledvin jako na jeden z nejsilnějších a nezávislých prediktorů mortality (Smith et al., 2006). Přitom 30–60 % pacientů s chronickým srdečním selháním má sníženou glomerulární filtraci. Klinický důležitým problémem je zhoršování renálních funkcí během léčby akutní dekompenzace srdečního selhání, které může limitovat vlastní léčbu srdečního selhání. Jedním z pilířů léčby tekutinového přetížení u těchto stavů jsou diuretika. Kličková diuretika patří celosvětově mezi nejčastěji používané léky. Například v USA jsou mezi 10 % nejvíce předepisovaných léků. Navzdory jejich rutinnímu používání existuje jen velmi málo informací vycházejících z principů medicíny založené na důkazech, které by poskytly solidní vodítka ke strategii jejich používání. S napětím se proto čekalo na výsledky první studie, která vyhodnotila dopady různé strategie diuretické léčby u pacientů s dekompenzací srdečního selhání. Touto studií, první svého druhu, byla studie Felkera a spol., publikovaná v *New England Journal of Medicine*. Východiskem k této studii byla předchozí pozorování, že vyšší dávky diuretik jsou provázeny vyšším rizikem zhoršení funkce ledvin, a výsledky systematických analýz ukazujících na výhody kontinuálního podávání diuretik ve srovnání s bolusovým (Salvador et al., 2005).

V této multicentrické, randomizované, dvojité slepé a kontrolované studii bylo zařazeno 308 pacientů, kteří byli hospitalizováni pro akutní dekompenzaci srdečního selhání. Záměrem bylo vyhodnotit dvě strategie diuretické léčby: kontinuální versus bolusové podávání furosemidu a malou versus vyšší dávku diuretika. Malá dávka, podávaná intravenózně, odpovídala dávce, kterou nemocní užívali dlouhodobě. Vyšší dávka byla definována jako 2,5násobek chronické perorální dávky. Ke zhodnocení těchto přístupů využila studie 2 × 2 faktoriální uspořádání, pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 : 1 : 1 buď do nízké dávkované, vysoce dávkované, kontinuální, nebo bolusové skupiny. Díky tomuto uspořádání bylo v každé skupině více než 150 pacientů. Léčba dle protokolu trvala 72 hodin, ošetřující lékař měl však možnost po 48 hodinách přizpůsobit diuretickou léčbu dle klinické odpovědi. Primárním cílem studie byla účinnost léčby, vyhodnocená analogovou škálou subjektivních potíží (dušnost) a bezpečnost, definovaná změnou sérových koncentrací kreatininu v průběhu 72 dní. Průměrná sérová koncentrace kreatininu ve sledované populaci byla 133 μmol/l a průměrná hodnota ejekční frakce byla 35 %. Medián dávky furosemidu v bolusové větvi v prvních 72 hodinách byl 592 mg, zatímco u kontinuálního podávání 480 mg ($p = 0,06$). Při srovnání nízké dávkovaného a vysoce dávkovaného furosemidu byl medián dávky furosemidu 358 mg, resp. 773 mg. Nebyly shledány žádné vý-

znamné rozdíly v odeznění subjektivních symptomů nebo ve změně kreatininu mezi skupinami léčenými bolusovým nebo kontinuálním způsobem. Byl pozorován větší trend ke klinickému zlepšení ve skupině léčené vyšší dávkou furosemidu, ale na úkor četnějšího zhoršení funkce ledvin (23 % vs. 14 %, definováno jako vzestup sérového kreatininu o více než 26 μmol/l během 72 hodin; $p = 0,04$). I když studie nebyla dimenzovaná na vyhodnocení dlouhodobých důsledků, nebyly pozorovány žádné rozdíly v 60denní mortalitě, počtu rehospitalizací nebo vynucených návštěv urgentního příjmu.

■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Interpretaci výsledků studie a jejich dopad na stávající klinickou praxi rozdělme do dvou skupin. Kontinuální a bolusové podávání furosemidu je z pohledu ústupu symptomů a renálních funkcí dle komentované studie srovnatelné. Tento závěr je poměrně neočekávaný, protože předchozí menší studie dokumentovaly větší účinnost kontinuální aplikace. Ta má i své přinejmenším teoretické výhody fyziologické. Na rozdíl od kontinuální aplikace je bolusové podání furosemidu spojeno s větší aktivací neurohormonální odpovědi (osy renin-angiotensin-aldosteron a sympatického nervového systému) a s ní související renální retencí sodíku. Zůstává otázkou, do jaké míry jsou srovnatelné výsledky těchto dvou přístupů ovlivněny vyšší dávkou furosemidu v bolusové skupině a skutečností, že díky přiřazení kontinuální placebové infuze bolusové skupině strávili tito pacienti větší čas v klidu na lůžku, než lze očekávat u bolusové skupiny neomezené pohybem. Samotná imobilizace mohla ovlivnit diurézu a výsledky studie. Složitější je interpretace výsledků, které vyplývají ze srovnání nízké a vysoce dávkovaného furosemidu. Studie naznačila řadu trendů ve prospěch vyšších dávek furosemidu. Ty zahrnovaly nejen lepší výsledky v subjektivním hodnocení symptomů, ale rovněž větší negativní tekutinovou bilanci či výraznější pokles natriuretických peptidů. Ačkoli byly tyto přínosy vyšších dávek vykoupeny větším počtem pacientů se zhoršením funkce ledvin, je nutno dodat, že toto zhoršení bylo pouze přechodné a bez jakéhokoli zřetelného signálu klinicky významných konsekvencí v následujících 60 dnech. Tato skutečnost může být významnější než na první pohled obecné hlavní závěry studie. V klinické praxi není neobvyklé, že zhoršení renálních funkcí připisované příliš agresivní diuretické léčbě vede k defenzivnější strategii s redukcí diuretické terapie. Výsledkem je pak nedostatečná kontrola kongesce. Ta se ovšem ukazuje jako prioritní cíl v léčbě kardiorenálního syndromu a její špatná kontrola je dle prvních signálů spojena s horší postnemocniční mortalitou této populace nemocných (Testani et al., 2010). Naopak, úspěšné dosažení de-kongesce (zřejmě i na úkor přechodného zhoršení funkce ledvin navozené diuretickou léčbou) zasahuje příznivě do mechanismů kardiorenální dysfunkce. Redukce preloadu zlepšuje geometrii srdečních komor, snižuje frakci funkční mitrální regurgitace, příznivě ovlivňuje renální žilní hypertenzi, a tím renální kongesci. Je pochopitelně nutné připustit i skutečnost, že schopnost dosažení či nedosažení kompletní dekongesce může reflektovat pokročilost základního onemocnění. Uvedené výsledky rovněž nabízejí úvahu, že vliv poklesu renálních funkcí na osud pacientů se srdečním selháním může být determinován nikoli samotným výskytem snížené glomerulární filtrace, ale především mechanismy, které k renální dysfunkci vedou. Jinými slovy, pokles glomerulární filtrace navozený léčbou nemusí mít takové nepříznivé důsledky, jaké má renální dysfunkce, která je projevem progresu syndromu srdečního selhávání. Závěry komentované studie je nutno rovněž vnímat i v kontextu dalších omezení. Lze například diskutovat,

zda subjektivní vyhodnocení účinnosti jednotlivých strategií je dostatečně senzitivní nástroj k detekci významných rozdílů. Jiným aspektem je absence vyhodnocení skutečně dlouhodobých důsledků různých přístupů k léčbě. V neposlední řadě je důležité zmínit, že studie nezahrnovala pacienty se vstupní sérovou koncentrací kreatininu $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ ani pacienty, u nichž dochází k významné rezistenci k diuretické léčbě. Na tyto pacienty nelze výsledky studie automaticky přenést. Tato skupina představuje mimořádnou výzvu v klinické praxi a velmi často je nutno, i s přihlédnutím k etickým aspektům, volit alternativní invazivní způsoby, např. kontinuální hemodialyzační a ultrafiltrační léčbu. Přes uvedené limity je komentovaná studie zcela zásadním odrazovým můstkem nejen pro klinickou praxi, ale i pro další výzkum, zaměřený na optimalizaci a zejména dlouhodobé důsledky rutinně používaných therapeutic-

kých postupů. Je pravděpodobné, že definování cílů léčby (např. kontrola kongesce) je důležitější než způsob (např. kontinuální versus bolusové diuretikum) či rychlost jejich dosažení. Strategie diuretické terapie u nemocných s kardiorenálním syndromem by měla tuto skutečnost odrážet.

Literatura

- Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al., Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Consensus Group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. Eur Heart J 2010;31:703–711.
- Salvador DR, Rey NR, Ramos GC, Punzalan FE. Continuous infusion versus bolus injection of loop diuretics in congestive heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2005;(3):CD003178.
- Smith GL, Lichtman JH, Bracken MB, et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2006;47:1987–1996.
- Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. Circulation 2010;122:265–272.