

Patofyziologické aspekty chronického srdcového zlyhávania

Pathophysiological aspects of chronic heart failure

Andrej Dukát¹, Juraj Payer¹, Ján Gajdošík², Valentín Szabó², Fedor Šimko³

¹V. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Ružinov, Bratislava

²Neštatná ambulancia pre dospelých v Nových Zámkoch

³Ústav patologickej fyziológie LF UK v Bratislave

✉ **prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FRCP** | andrej.dukat@fmed.uniba.sk | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie 3. 4. 2020

Prijaté po recenzii 25. 5. 2020

Abstrakt

Chronické srdcové zlyhávania predstavuje už celé polstoročie jeden z najväznejších problémov kardiológie a zdravotných systémov v súčasnom svete. Syndróm má nielen vysokú prevalenciu, ale má pre postihnutého pacienta veľmi nepriaznivú prognózu. V prípade ťažkého srdcového zlyhania jeden rok prežije iba polovica pacientov. Prevalencia srdcového zlyhávania napriek úspechom v liečbe stále narastá pre zlepšenú diagnostiku a pre starnutie populácií v mnohých krajinách vo svete. Očakáva sa, že prevalencia ochorenia vzrastie až na 3 % v nasledujúcom krátkom období 5 rokov.

Kľúčové slová: patofyziológia – zlyhanie srdca

Abstract

Chronic heart failure represents nowadays one of the most severe problems in cardiology and in all world's health care systems. Syndrome has not only high prevalence, but has worse prognosis for the patient with the disease. In case of severe heart failure only half of the patients will be living more, than one year. Prevalence of the heart failure despite successes in the treatment is increasing for improved diagnosis and population aging in many countries in the world. It is expecting, that the prevalence of this disease will increase to 3 % in the next short period of five years.

Key words: heart failure – pathophysiology

Úvod

Mortalita na srdcové zlyhávania je neustále veľmi vysoká a porovnáva sa s nepriaznivou mortalitou na onkologické ochorenia. Keď sa berú do úvahy dôkazy EBM o poklese mortality dosiahnutom pri liečbe ACE-inhibítormi (či ARB) o 20–25 %, betablokátormi aditívne o 30 %, inhibítormi mineralokortikoidných receptorov aditívne o 15–30 %, predpokladalo sa, že tento problém bude v prevažnej miere vyriešený. Nie je tomu tak pre viacero sprievodných faktorov.

V bežnej klinickej praxi je uvedený prínos liečby podstatne menší, ako na to ukazujú výsledky z medicíny dôkazov [1,2]. V praxi v populácii je jasne vyšší vek pacientov, ktorí sú zaťažení polymorbiditami a liečebnou polypragmáziou, ktorá následne ovplyvňuje aj liečbu srdcového zlyhávania. Starnutie a vyšší vek pacientov doprevádzaný znížením svalovej hmotnosti, zhoršenou funkciou obličiek, spolu so zhoršenou adherenciou k liečbe pre výskyt vedľajších nežiaducich účinkov

liekov predstavujú limitujúce faktory liečebných prístupov. Existujú aj veľké rezervy v diagnostike postihnutých pacientov v bežnej klinickej praxi [3,4,5]. I keď mienka expertov v otázke vynájdenia nových liekov pre liečbu chronického srdcového zlyhávania bola poväčšine skeptická, predsa sa len preukázali dva nové liečebné prístupy v klinickej farmakoterapii – inhibícia neprilyzínu a inhibícia sodíkov-glukózového kontransportéru SGLT2 [6,7,8].

Patofyziologické implikácie

Z definície vyplýva, že srdcové zlyhanie je stav, v ktorom srdce nie je schopné zabezpečiť adekvátnu perfúziu tkanív napriek normálnemu, alebo zvýšenému plniacemu tlaku. Viaceré klasifikácie rozoznávajú v tomto symptomatickom syndróme zlyhanie systolické a diastolické, akútne a chronické, zlyhanie ľavého a pravého oddielu srdca. Popisujú tiež mechanisticky dopredné a spätné zlyhanie (forward failure, backward failure). Guidelines Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) vyjadrujú to, či je zly-

hanie novovzniknuté (prvá manifestácia, náhly, alebo pomalý začiatok), či je prechodné (epizodické), alebo je chronické (stabilné, progredujúce, dekompenzované) [5,6,7,8].

Srdcové zlyhanie je komplexom symptómov únavy, skráteného dychu a kongescie, ktoré sú spojené s nedostatočnou perfúziou tkanív počas námahy a často s retenciou tekutín. Jeho pri-márnou príčinou je zhoršená schopnosť srdca naplniť, alebo vyprázdniť ľavú komoru srdca.

Tento symptomatický syndróm je charakterizovaný neadekvátnou srdcového výdaja pre metabolické potreby organizmu, pri ktorom sú postihnuté všetky orgány: srdce, obličky, pľúca, pečeň, kostrové svaly, cievy, mozog atď. V guidelines ESC je tiež uvedené, že pre definovanie tohto stavu je potrebná prítomnosť dvoch vecí: prítomnosť symptómov srdcového zlyhania v pokoji alebo pri zatažení a objektívny dôkaz dysfunkcie srdca v pokoji. Tretia – odpoveď na liečbu – je iba podmienená pre definíciu. Dysfunkcia srdca môže byť buď systolická, alebo diastolická. Systolická znamená poruchu schopnosti myofibril skrátiť sa proti záťaži (teda generovať tlak a vyprázdniť sa) a diastolická znamená, že komora nie je schopná prijať krv v prostredí nízkeho tlaku (teda uvoľniť a naplniť sa): plnenie komory je pomalé, onskorené, alebo neúplné, ak nenastane kompenzačný vzostup tlaku v ľavej predsieni [9,10].

Hlavné patofyziologické aspekty, ktoré prispievajú k vývoju srdcového zlyhania, sú strata srdcového svalu (apoptóza), tlakové a objemové preťaženie, zníženie kontraktility a reštrikcia plnenia. Stav je spojený s abnormalitami metabolizmu kalcia v myocytoch. Intracelulárnu koncentráciu kalcia regulujú sarkolema, sarkoplazmatické retikulum i mitochondrie a dôležitá tu je aj myofibrilárna interakcia s kalcium. Tieto poruchy sú podmienené remodeláciou uvedených subcelulárnych organel. Remodelácia je zasa podmienená zmenami v génovej expresii pre proteínové komponenty a pre interakciu proteínov s fosfolipidmi. Dôležitá je sekvenca týchto dejov. Presné dôvody pre tieto orgánové zmeny nie sú známe, ale je zrejmé, že znížený srdcový výdaj (dôsledok neschopnosti srdca vyvinúť kontrakciu a relaxáciu) podmieňuje genézu zlyhania. Na začiatku sa aktivujú viaceré adaptačné mechanizmy, takže sa mení plazmatická neurohumorálna charakteristika a do cirkulácie sa uvoľňujú rôzne peptidy (pre udržanie srdcovej výkonnosti a krvného tlaku). Avšak prolongovaná expozícia viacerých faktorov zmenenej cirkulačnej situácii spôsobuje remodeláciu a dysfunkciu orgánov [11].

V ďalšom priebehu ľavokomorová dysfunkcia vedie ku neurohumorálnej aktivácii (RAAS). Angiotenzín II, aldosteron sú silnými pro-prorastovými faktormi modulujúcimi akumuláciu kolagénu okolo kardiomyocytov. Nahromadenie kolagénu v interstíciu znižuje denzitu kapilár, ktorá zväčšuje vzdialenosť prísunu kyslíka s následnou hypoxiou kardiomyocytov až ku ich výslednej apoptóze (programovanej bunkovej smrti). Angiotenzín II zvyšuje syntézu a uvoľňovanie katecholamínov, arginín vazopre-

sínu a endotelínu. Ku apoptóze prispieva aj zníženie syntézy kyslíčnika dusnatého, zvýšenie degradácie bradykinínu, stimulácia rastových faktorov buniek hladkého svalstva. Tým, že mení zloženie extracelulárnej matrix cez zvýšenú vaskulárnu fibrózu, tiež prispieva ku apoptóze. Hladina cirkulujúcich katecholamínov je vo vzťahu k intenzite prejavov srdcového zlyhávania, udržuju úroveň kardiiovaskulárnych funkcií aj v tomto stave zníženej kontraktility. U väčšiny pacientov je prítomná aj zvýšená aktivita RAAS ako v pokoji, tak aj pri telesnom zatažení. Angiotenzín II potom potencuje účinky iných vazokonstrikčných hormónov a urýchľuje centrálnu a periférnu účinky sympatika. Tieto kompenzačné mechanizmy sú užitočné pre udržanie funkcie srdca v priebehu počiatočných štádií ochorenia, avšak majú potenciál prestrelenia a vedú potom ku nepriaznivým účinkom v neskorších štádiách ochorenia. Zhoršenie funkcie pumpy spolu so stimuláciou sympatika, zvýšenou spotrebou kyslíka v myokarde a zvýšením dozaťaženia vedú aj ku zníženiu prahu pre vznik fibrilácie a k arytmiám (aj za spoluúčasti hypokaliémie). Toto zhoršenie funkcie pumpy je aj pre zvýšenie napätia stien komory, masy ľavej komory aj veľkosti komory spolu so znížením koronárneho prietoku. Na zhoršení funkcie pumpy sa tak spoluúčastňujú zvýšenie vazopresorických systémov a vývhrového odporu. Dochádza ku zvýšeniu lokálnych i humorálnych rastových faktorov, proliferácii väziva a vyskytujú sa fetálne izoformy kontraktilných proteínov. Prehľbuje sa dysbalancia medzi vazokonstrikčnými a vazodilatačnými mechanizmami. Zníženie tonusu parasympatika a zvýšenie tonusu sympatika so zvýšením hladiny cirkulujúcich katecholamínov sa prejaví na zvýšení frekvencie srdca so snahou o zvýšenie tepového i minútového objemu srdca. Zvýšená srdcová frekvencia nie je však výhodná pre skrátenie diastoly a zníženie minútového objemu, ale aj pre zvýšenie spotreby kyslíka myokardom a jej ischemiu. Pridruženým nálezom je potom aj retencia tekutín (kardiorenálny syndróm). Tak sa patofyziologický proces vyvíja od adaptívnej remodelácie, kompenzačnej hypertrofie, zmenám systolickej a diastolickej funkcie, dysfunkcii pumpy k neurohumorálnym zmenám a zmenám aj v periférnej vaskulatúre [12,13].

Príčiny sú v dvoch tretinách ischemické (koronárna choroba srdca) a v jednej tretine neischemické (chlopňové chyby, endokardiálne ochorenia a fibróza, hypertenzia, kardiomyopatie, špecifické ochorenia myokardu, perikardiálne ochorenia, vrodené choroby srdca a arytmie. Z ďalších sú to stavy so zvýšením minútového objemu: anémia, tyreotoxikóza, hypovitaminóza B1, ale aj iatrogénne príčiny: napr. liečba nesteroidnými antiflogistikami, aniarytmikami, niektorými antagonistami kalcia, atď [14,15].

Klinické implikácie

V patofyziológii ochorenia sa v súčasnosti vo všeobecnosti akceptuje koncepcia neurohumorálnej inhibície. Aktivácia stresovej reakcie, ktorá pri jej krátkom trvaní zlepšuje kardiiovaskulárny výkon, perfúziu periférie a schopnosť podať fyzický výkon, je z dlhodobého hľadiska nevýhodná. Pred-

stava je, že proti sebe sa spoluúčastnia dve sústavy neurohumorálnych látok. Na jednej strane je to sympatikový nervový systém s tvorbou katecholamínov, angiotenzín II, aldosteron, vazopresín a endotelín, ktoré majú pozitívne inotrópny, vazokonstrikčný, prokoagulačný a pro-proliferatívny charakter. Druhú stranu predstavujú oxid dusnatý, pedsieňový a mozgové natriuretické peptidy, urodilatín, prostacyklín a bradykinín, u ktorých dominujú vazodilatačné, antiagregačné a antiproliferatívne vplyvy. Prevaha prvej skupiny látok sa považuje za prognosticky nevýhodnú, keďže je energeticky nevýhodná a vedie ku nevýhodnej kardiovaskulárnej remodelácii. Na druhej strane prevaha druhej skupiny neurohumorálnych látok sa zdá byť z hľadiska dlhodobej prognózy výhodná. Vo svojej podstate sú dve možnosti, ako zvýšiť účinnosť druhej skupiny látok: ich priame podanie, alebo zníženie ich prirodzeného endogénneho rozpadu. Pozornosť je dlhodobo zameraná na atriálny natriuretický peptid a mozgový natriuretický peptid, ktoré sú nielen spoľahlivými markermi detekcie a účinnosti liečby srdcového zlyhávania, ale ich diuretický a vazodilatačný efekt by zlepšil hemodynamickú situáciu a následnú prognózu. Podávanie atriálneho natriuretického peptidu je limitované pre potrebu parentálneho podania a okrem toho chronické podávanie nepreukázalo benefit. Preto sa zameralo na zníženie inhibície rozpadu potenciálne protektívnych látok. Neprilyzín je endopeptidáza viazaná na membránu a nachádza sa vo viacerých tkanivách. Hydrolyzuje natriuretické peptidy a urodilatín. Inhibícia neprilyzínu (nazývaného aj neutrálna endopeptidáza, či vazopeptidáza) sa stala byť ďalším prístupom ku zvýšeniu koncentrácie natriuretických peptidov. Určitou nevýhodou inhibície je skutočnosť, že neprilyzín rozkladá nielen natriuretické peptidy, ale aj angiotenzín II, a preto potenciálne inhibičný vplyv v zmysle vazodilatacie a antiproliferácie by mohol byť eliminovaný vazokonstrikčným a pro-proliferáčnym vplyvom zvyšujúcej sa hladiny angiotenzínu II. Kombinovaná liečba ACE-inhibítorom (enalapril) a neprilyzínom (látka omapatrilát) však viedla ku väčšiemu výskytu vedľajších nežiaducich účinkov (angioneurotický edém). Preto až kombinovaná liečba ARB (valsartan) a neprilyzín (sakubitril) bola úspešná. Nielen pre nižší výskyt angioneurotického edému, ale aj pre fakt, že aktívny metabolit neinhibuje aminopeptidázu P, ktorá je popri ACE a neprilyzín tretím enzýmom inhibujúcim štiepenie bradykinínu. Dnes sa tento prístup už stal liečbou prvej línie u symptomatického systolického srdcového zlyhávania [15].

Záver

V tomto patofyziologickom kontexte dnes v klinickej praxi lekári vyjadrujú v závere nálezu u svojho pacienta

etiologiu, typ (novovzniknuté, prechodné, chronické), patogenézu (systolickú, diastolickú dysfunkciu, hypercirkulačnú), závažnosť symptómov (hodnotia klasifikáciou NYHA) a prítomnosť kongescie (klasifikáciou Killip-Kimbal). Liečebný prístup inhibítormi SGLT2 pôvodne zavedený pre liečbu pacientov s diabetes mellitus sa dnes stal pre pacientov so systolickým srdcovým zlyháváním farmakoterapeutickou možnosťou aj pre pacientov bez diabetes mellitus. Jeho princípy sú uvedené v zvláštnom príspevku v tomto čísle.

Literatúra

1. Braunwald E. The management of heart failure: the past, the present, and the future. *Circ Heart Fail* 2008; 1(1): 58–62. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.107.752162>>.
2. Packer M. The impossible task of developing a new treatment for heart failure. *J Card Fail* 2002; 8(4): 193–196. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1054/jcaf.2002.128001>>.
3. Šimko F. Patofyziológia. In: Goncalvesová E et al (eds). *Zlyhávania srdca*. ProLitera: Bratislava 2015: 71–82. ISBN 978–80–89668–03–8.
4. Goncalvesová E. Srdcové zlyhávania a diabetes mellitus. Nebezpečné spojenie. *Cardiol Lett* 2020; 29(1): 9–16.
5. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R et al. Clinical Research Initiative in Heart failure. Practical recommendations for the use of ACE-inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001; 3(4): 495–502. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842\(01\)00173-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1388-9842(01)00173-8)>.
6. McMurray J. Neprilysin inhibition to treat heart failure: a tale of science, serendipity, and second chances. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(3): 242–247. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/ehf.250>>.
7. McMurray J, Packer M, Desai AS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Committees]. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371(11): 993–1004. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1409077>>.
8. Packer M, McMurray J, Desai AS et al. [PARADIGM-HF Investigators and Coordinators]. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015; 131(1): 54–61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748>>.
9. Dzau VJ. Autocrine and paracrine mechanisms in the pathophysiology of heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70(10): 4C-11C. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)91352-5](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(92)91352-5)>.
10. Šimko F. Patomechanizmus zlyhania srdca. In: Hulín I et al (eds). *Patofyziológia*. SAP: Bratislava 2002: 520–530. ISBN 9788080950439.
11. Goncalvesová E. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávania: trendy v liečbe pre rok 2019. *Forum Diab* 2019; 8(2): 60.
12. Murín J, Bulas J, Wawruch M. Diabetická kardiomyopatia a srdcové zlyhávania. *Forum Diab* 2019; 8(3): 165–169.
13. Šimko F. Zlyhanie srdca. In: Kiňová S, Hulín I (eds). *Interná medicína*. ProLitera: Bratislava 2013: 265–282. ISBN 9788097025397.
14. Goncalvesová E. Diabetes mellitus a srdcové zlyhávania – osudová príťažlivosť. *Forum Diab* 2019; 8(2): 99–105.
15. Šimko F, Šimko J, Fábryova M. ACE-inhibition and angiotensin receptor blockers in chronic heart failure: pathophysiological consideration of the unresolved battle. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003; 17(3): 287–290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1023/a:1026215712983>>.