

## VÁZODILATAČNÍ LÉČBA

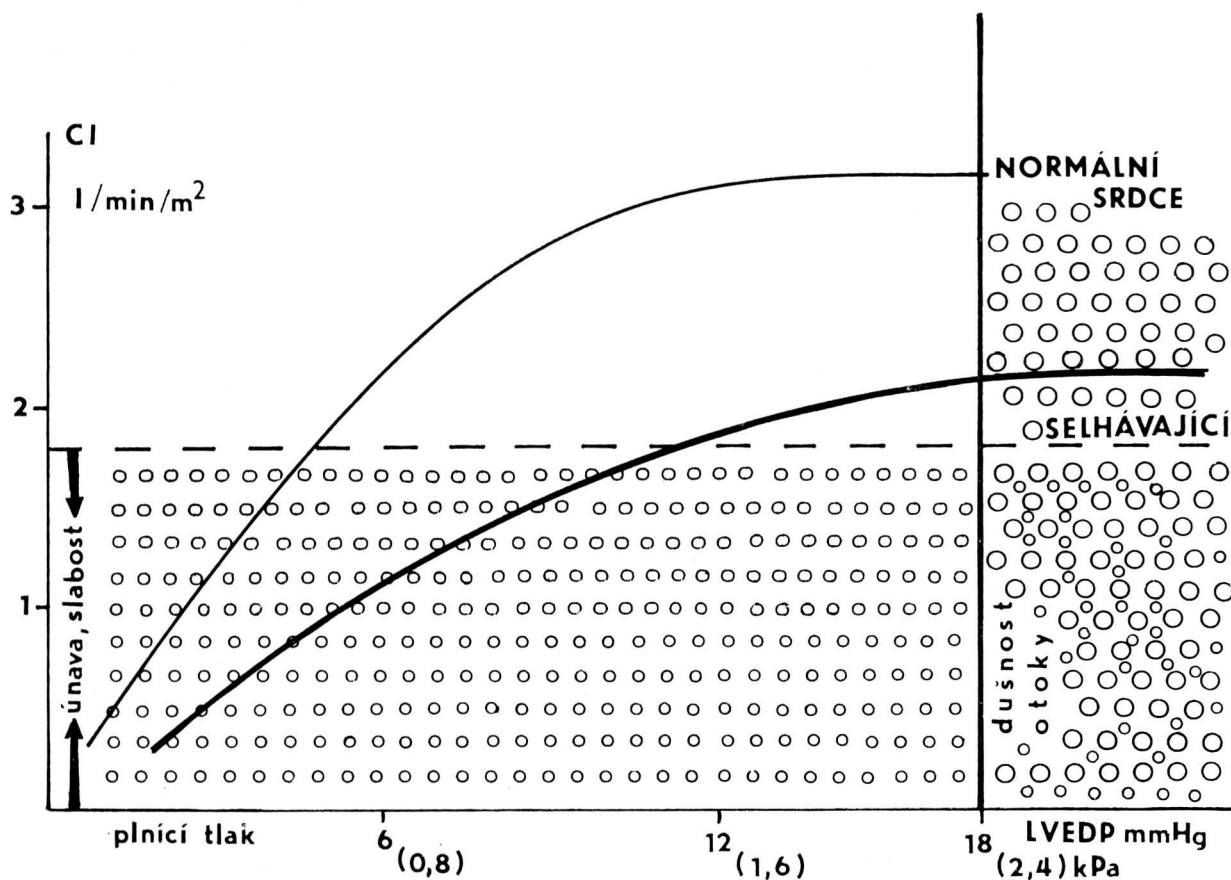
Mjr. MUDr. Milan POSPÍŠIL, plk. prof. MUDr. Vladimír PIDRMAN, CSc.  
Vojenský lékařský výzkumný a doškolovací ústav JEP Hradec Králové  
(náčelník: genmjr. prof. MUDr. Jaroslav Vaňásek, CSc.)

Akutní a chronická srdeční insuficience představuje terapeutický problém i v současné době. Nové poznatky v regulaci srdce jako pumpy, možnosti jednoduššího způsobu měření srdeční hemodynamiky a v neposlední řadě i refrakternost srdečního selhávání při používání klasických prostředků jsou příčinou nových způsobů léčení srdeční slabosti. Mezi nové metody doplňující tradiční léčbu patří použití vazodilatancií.

Srdeční selhání je obecně definováno jako neschopnost srdce zabezpečit minutový objem, který je nutný pro metabolickou potřebu tkání za běžných nebo dokonce klidových podmínek. Hodnota minutového objemu je výsledkem činnosti srdce jako pumpy. Jeho velikost závisí na kontraktilním stavu myokardu, objemu cirkulující krve a také na funkčním stavu periferního cévního systému. Faktorem, který určuje velikost systolického objemu, je diastolická náplň komory, jež závisí na velikosti žilního ná-

vratu (a tedy na funkčním stavu kapacitního řečiště), dále na velikosti a poddajnosti srdeční komory. Mírou této diastolické náplně, tzv. preloadu, je objem komory a plnicí tlak na konci diastoly. Dalším faktorem určujícím velikost systolického objemu je napětí komory proti výtokovému odporu, tzv. afterload, který je mimo jiné dán distenzibilitou aorty, poddajností velkých cév a odporem v arteriolárním řečišti (závisí tedy i na funkčním stavu arteriálního řečiště).

Vztah mezi systolickým objemem a plnicím tlakem je znázorněn na grafu 1. Funkční křivka zdravého srdce při uplatnění Frank-Starlingova principu dosahuje vrcholu při plnicím tlaku 1,6 kPa a při dalším jeho zvyšování se již nemění. Funkční křivka u selhávajícího srdce je posunuta doprava a dolů. Ukazuje, že zvětšení objemu komory a zvětšení síly stahu je možné při plnicím tlaku 2,0–2,4 kPa. Další zvyšování plnicího tlaku sice udrží systolický objem,



Graf 1. Vztah mezi plnicím tlakem a systolickým objemem CI = srdeční index

LVEDP = plnicí tlak v levé komoře

Malými kroužky znázorněny klinické známky nízkého minutového objemu. Většími kroužky znázorněny klinické známky vysokého plnicího tlaku. Vysvětlení v textu

avšak jen za cenu měštnání a větších energetických nároků na myokard.

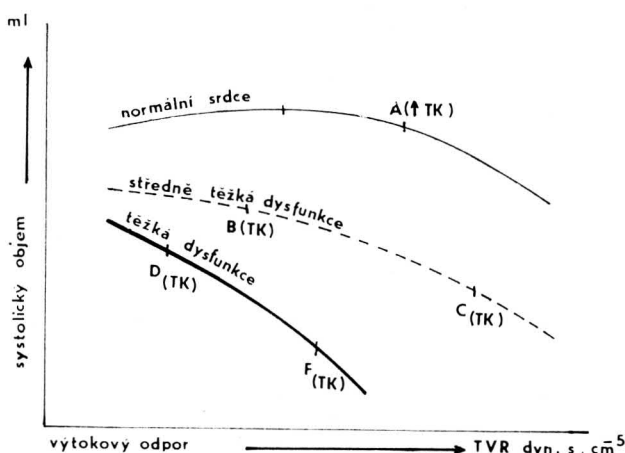
Vztah mezi systolickým objemem a výtokovým odporem je znázorněn na grafu 2. U normálního srdce vede vzestup periferní rezistence ke zvýšení krevního tlaku a systolický objem se podstatně nemění (představuje účelnou reakci). Další vzestup výtokového odporu u selhávajícího srdce, který je podmíněn vazokonstrikcí v oblasti splachnicku, ledvin a kůže, může vést k dalšímu snížení systolického objemu (reakce neúčelná). Hodnoty krevního tlaku však mohou být stejné při různých hodnotách výtokového odporu, protože mezi systolickým objemem a výtokovým odporem existuje nepřímý vztah.

Z hemodynamického hlediska je možné rozlišit tyto typy srdečního selhání (graf 3):

1. Srdeční selhání provázené malým minutovým objemem a normálním plnicím tlakem (např. při akutním srdečním infarktu s hypovolemii).

2. Srdeční selhání s vysokým plnicím tlakem a normálním minutovým objemem jako projev akutní i chronické srdeční slabosti. V klinickém obraze nemocných dominuje dušnost a měštnání před pravou komorou.

3. Akutní a chronické srdeční selhání s vysokým plnicím tlakem a nízkým minutovým objemem. V klinickém obraze jsou kromě známek vysokého plnicího tlaku rovněž přítomné známky malého minutového volumu — únava, sla-



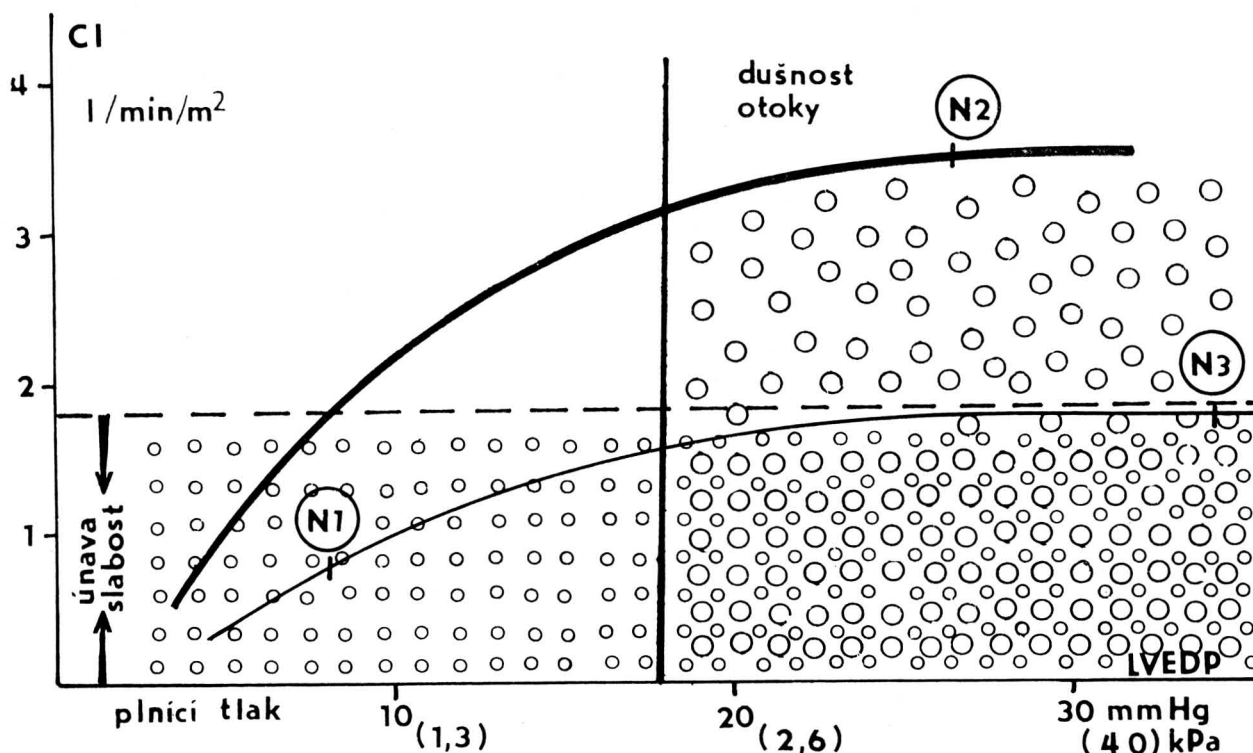
Graf 2. Vztah mezi systolickým objemem a výtokovým odporem

TVR = celková vaskulární rezistence

B (TK) a C (TK) } — stejné hodnoty krevního tlaku  
D (TK) a F (TK) } při různých hodnotách TVR

Vysvětlení v textu

bost, chladná a zpocená kůže, oligurie. Další zvyšování plnicího tlaku nevede ke zvýšení systolického objemu, ale jen zhoršuje měštnání. Narůstající vaskulární rezistence jako kompenzační reakce na malý minutový objem dále systolický volem snižuje. Tato skutečnost tvoří racionální podstatu vazodilatační léčby, neboť jednou z možností, jak zvýšit minutový volem



Graf 3. Typy srdečního selhání z hemodynamického hlediska

N 1, N 2, N 3 — jednotlivé typy srdečního selhání

Vysvětlení v textu

Ostatní symboly viz graf 1

za tohoto hemodynamického stavu, je snížit obvodový cévní odpor použitím vazodilatancií. Vazodilatační léky působící převážně na kapacitní (žilní) řečiště snižují plnicí tlak, zmenšují objem komory a podstatně nemění minutový objem. Zmenšení objemu komory vede ke snížení spotřeby kyslíku v myokardu, některá vazodilatační snad mohou zvýšit i koronární průtok (13).

Vazodilatační převážně působící na rezistenční (arteriální) řečiště snižují výtokový odpor a zvyšují minutový objem. Krevní tlak a tepová frekvence se podstatně nemění. Dochází ke zvýšení ejekční frakce, levá komora se zmenšuje a klesá spotřeba kyslíku v myokardu (13).

Farmaka ovlivňující jak žilní, tak arteriální cévní systém mají účinek obojí.

Přehled nejčastěji používaných vazodilatačních léků je uveden v tabulce 1.

zvláště u akutního srdečního infarktu. V některých případech může dokonce převládnout jeho periferní účinek, který může vést paradoxně ke zhoršení funkce levé komory. Vazodilatační mohou zvýšit minutový objem a snížit plnicí tlak, i když toto pravidlo nemusí platit vždy (30).

Při vazodilatační léčbě akutní i chronické srdeční insuficience je nutné invazivní sledování srdeční hemodynamiky (30). Mezi základní ukazatele funkce levé komory patří monitorování plnicího tlaku (měřený jako tlak v zaklíněné plicní artérii nebo jako tlak na konci diastoly v levé komoře) a měření minutového objemu. Vhodné je přímé invazivní měření krevního tlaku. Na základě těchto údajů lze odvodit ukazatele vypočitatelné, především vaskulární systémovou rezistenci, srdeční index, systolický objemový index a další. Invazivní mo-

Tab. 1

Přehled vazodilatačních léků

| LÁTKA       | způsob podání | trvání účinku | převažující vliv | dávky                   |
|-------------|---------------|---------------|------------------|-------------------------|
| NITROPRUSID | i. v. infúze  | minuty        | žíly + tepny     | 75 $\mu$ g/min          |
| PHENTOLAMIN | i. v. infúze  | minuty        | tepny            | 1—2 mg/min              |
| NTG sol.    | i. v. infúze  | minuty        | žíly             | 10—100 $\mu$ g/min      |
| ISD*        | p. o.         | 4,5 hodin     | žíly             | 80—480 mg/24 h          |
| HYDRALAZIN* | p. o.         | 6 hodin       | tepny            | 75 mg [200—400 mg/24 h] |
| PRAZOSIN*   | p. o.         | 6 hodin       | žíly + tepny     | 12—30 mg/24 h           |
| CAPTOPRIL*  | p. o.         | 6 hodin       | ? tepny          | 75—450 mg/24 h          |

ISD = isosorbit dinitrát

Hvězdičkou označeny léky pro chronickou léčbu, bez označení léky pro léčení akutního srdečního selhání.

Příznivý hemodynamický účinek vazodilatátorů je možné očekávat jen za určitých hemodynamických podmínek, tj. při vysokém plnicím tlaku a malém minutovém objemu s vysokou periferní rezistencí (plnicí tlak větší než 2,9 kPa, srdeční index menší než 2,5 l/min/m<sup>2</sup>). Při poruše funkce komory, která je charakterizována uvedenými hemodynamickými ukazateli, může být v některých případech účinek vazodilatační léčby lepší, než je tomu při použití klasických léčiv (13, 19). Diuretika sice zmenšují městnání v důsledku restrikce objemu, ale nezvyšují minutový objem. V některých případech mohou dokonce minutový volum snížit. Digitális sice zvýšením kontraktility zvýší minutový objem a zmenší městnání, stoupá však spotřeba kyslíku v myokardu, což není vhodné

nitorování srdeční hemodynamiky je nutné z těchto důvodů:

a) Pro přesné stanovení srdeční dysfunkce, neboť kompenzační mechanismy mohou maskovat známky srdeční insuficience.

b) Ke zlepšení funkce levé komory po podání vazodilatací nedochází u všech nemocných s relativně stejnými hemodynamickými ukazateli porušené funkční schopnosti myokardu.

c) Dávku vazodilatačního léku je nutné volit individuálně v závislosti na hemodynamické odpovědi po podání.

Výběr vazodilatační z hlediska jeho možného příznivého ovlivnění hemodynamiky při srdeční insuficienci je uveden v tabulce 2.

Při srdeční insuficienci provázející akutní srdeční infarkt jsou doporučovány léky aplikova-

Tab. 2

*Volba jednotlivých vazodilatancií pro léčbu v závislosti na hemodynamické charakteristice srdečního selhání*

| HEMODYNAMICKÉ PARAMETRY |     |       |    | VAZODILAT.                                                 |
|-------------------------|-----|-------|----|------------------------------------------------------------|
| MV                      | TVR | LVEDP | AP |                                                            |
| ↓↓                      | ↑↑  | ↑↔    | ↑↔ | PHENTOLAMIN<br>HYDRALAZIN                                  |
| ↓↔                      | ↑↔  | ↑↑    | ↑↑ | NITROGLYCERIN<br>ISD                                       |
| ↓↓                      | ↑↑  | ↑↑    | ↑↑ | NITROPRUSID<br>HYDRALAZIN + nitrity<br>PRAZOSIN, CAPTOPRIL |

MV = minutový objem; TVR = celková vaskulární rezistence; LVEDP = plnicí tlak v levé komoře; AP = střední tlak v a. pulmonalis

↑↑ = výrazně zvýšené hodnoty

↓↓ = výrazně snížené hodnoty

↑↔ = mírně zvýšená nebo normální hodnota

↓↔ = mírně snížená nebo normální hodnota

telné parenterálně. Hemodynamický efekt nastupuje okamžitě, v případě negativního vlivu na funkci levé komory ustupuje účinek léčby během několika minut po jejich vysazení. Údaje o zvýšení minutového objemu, poklesu plnicího tlaku a periferní rezistence u akutního infarktu s projevy selhávání jsou uváděny v mnoha literárních sděleních [3, 8, 9, 12, 24]. Některé práce, včetně experimentálních, prokazují příznivý vliv vazodilatační léčby i na velikost nekrózy ve smyslu jejího zmenšení [5, 6, 16]. Podle literárních údajů je rovněž větší procento přežívajících nemocných s těžkou srdeční insuficiencí provázející akutní IM ve skupině léčených vazodilatancií v porovnání se skupinou nemocných léčenými klasickými prostředky [14].

Nebezpečí vazodilatační léčby spočívá v možnosti náhlého poklesu krevního tlaku, které vede ke snížení perfúze koronárním řečištěm a může dále prohloubit ischemii myokardu [28]. Náhlý pokles systémového tlaku může vést i k nezvládnutelnému srdečnímu selhání [23].

V posledních letech nachází vazodilatační léčba široké uplatnění při léčbě chronické srdeční insuficience. Zahájení vazodilatační léčby je vhodné u vybraných nemocných s funkční klasifikací III a IV podle NYHA, u nichž podávání digitálistu a diuretik nezlepšuje klinický stav [30]. Příznivý účinek vazodilatací je uváděn při dlouhodobé léčbě městnavé formy ischemické choroby srdeční, kongestivní kardiomyopatie a také u srdečních vad provázených objemovým přetížením komor. U mitrální a aortální insuficience bylo prokázáno, že kromě obvyklého zlepšení hemodynamiky (snížení městnání a zvýšení minutového objemu)

vedou vazodilatancia i ke snížení regurgitujícího objemu krve [11, 13].

Přehled nejčastěji používaných medikamentů pro dlouhodobé podávání je uveden v tabulce 1. Kromě nich je používána řada dalších, především ze skupiny beta stimulancií (Salbutamol), blokátorů pomalého kalciového kanálu (Nifedipin) a jiné [2, 15, 25, 27].

Mezi prvními byly pro chronické podávání použity nitrity. Mnoho prací ukazuje okamžitý příznivý hemodynamický účinek na funkci levé komory po jednorázovém podání [4, 10, 22], při dlouhodobé léčbě je však tento efekt mnoha autory popírán [30]. Nitrity snižují plnicí tlak a podstatně nezvyšují minutový objem, subjektivní zlepšení nemocných je však poměrně časté [30]. Dlouhodobé podávání Hydralazinu v dávkách obvykle mnohem vyšších nežli v terapii hypertenzní nemoci vede ke zvýšení minutového objemu a poklesu periferní rezistence. Tento efekt je pozorován dlouhodobě, podle některých autorů však může docházet k retenci vody a nutnosti zvyšovat dávku diuretik. K retenci tekutin snad dochází v důsledku stimulace renin angiotenzin aldosteronového mechanismu, která je způsobena snížením systémového krevního tlaku. Tento nepříznivý účinek nemají inhibitory enzymu konvertujícího angiotenzin II na angiotenzin I (Captopril) [1, 7, 29, 30].

Zlepšení funkce levé komory je prokazováno při kombinované terapii nitrity a Hydralazinem, kdy nitrity snižují plnicí tlak a Hydralazin, snížením periferní rezistence, zvyšuje minutový objem [18, 20, 21]. Prazosin má obdobný hemodynamický efekt, avšak zvýšení minutového objemu je menší než při kombinaci nitritů s Hydralazinem [17, 26].

Hemodynamický účinek chronické vazodilatační léčby, procento reagujících nemocných a možné vedlejší účinky dlouhodobého podávání vazodilatačních jsou uvedeny v tabulce 3.

Podle literárních údajů není pochyb o tom, že vazodilatační léčba u vybraných nemocných příznivě ovlivňuje srdeční hemodynamiku a klinický obraz [21, 30]. Dlouhodobé podávání vazodilatací je však spojeno s celou řadou nedořešených otázek, na které není jednoznačná odpověď. Souvisí to především s krátkou dobou provádění vazodilatační léčby u malých souborů nemocných a tedy i s malými praktickými zkušenostmi. Dále znesnadňuje hodnocení tohoto způsobu léčby skutečnost, že vazodilatancia jsou zatím podávána jen u nemocných s velmi těžkým klinickým stavem, často až při selhání „klasické“ léčby digitálistem a diuretiky. V těchto těžkých stavech je obtížně proveditelné invazivní sledování hemodynamických ukazatelů při zátěži, takže většina prací poskytuje informace jen o hemodynamice za klidových podmínek. Je také doposud malé množství údajů o způsobu zlepšení orgánové perfúze při zvýšení minutového objemu. Není dostatečně zhodnocen možný negativní vliv dlouhodobé vazodilatační léčby, její vedlejší účinky a lékové



Tab. 3

## Hemodynamický účinek vazodilatancií při dlouhodobém podávání

| L Á T K A  | změna MV     | % reagujících | LVEDP      | % reagujících | vedlejší účinky                      |
|------------|--------------|---------------|------------|---------------|--------------------------------------|
| HYDRALAZIN | ↑ ( 50% )    | 90 %          | ↓ ( 25% )  | 70 %          | bolest hlavy,<br>↑ hmotnosti,<br>SLE |
| Prazosin   | ↑ ( 10% )    | 60 %          | ↓ ( 30% )  | 75 %          | hypotenze,<br>↑ hmotnosti            |
| Captopril  | ↑ ( 30% )    | ?             | ↓ ( 30% )  | ?             | -                                    |
| ISD        | není uváděno |               | neprokázán |               | bolest hlavy,<br>ortostat. hypotenze |

↑ ( ) = zvýšení, v závorce uvedeno % změny

↓ ( ) = snížení, v závorce uvedeno % změny

interakce. Není přesně známo, do jaké míry ovlivňuje vazodilatační léčba úmrtnost na srdeční selhání i kvalitu života nemocných léčených tímto způsobem [29, 30].

Vazodilatační léčba akutní a chronické srdeční insuficience představuje perspektivní formu léčení tohoto závažného klinického syndromu. Přes celou řadu nedořešených problémů i možná rizika spojená s vazodilatační léčbou se jeví jako vhodná forma léčení srdeční slabosti u vybraných nemocných.

## Souhrn

Nízký minutový objem jako projev srdeční insuficience je možné zvýšit za příznivých hemodynamických podmínek použitím vazodilátorů. Uveden princip, mechanismus působení nejčastěji používaných vazodilatačních léků, indikace a výběr v závislosti na hemodynamickém stavu. Upozorněno na některá rizika i problémy vazodilatační léčby.

## Literatura

1. Awan, N. J. - Evenson, M. K. - Needham, K. E.: Efficacy of oral angiotensin — converting enzyme inhibition with captopril therapy in severe chronic normotensive congestive heart failure. Am. Heart J., 101, 1981, č. 1, s. 22—30.
2. Awan, N. A. - Evenson, M. K. - Needham, K. E.: Hemodynamic effects of oral Pirbuterol in chronic severe congestive heart failure. Circulation, 61, 1981, č. 1, s. 96—101.
3. Awan, N. J. - Needham, K. E. - Evenson, M. K.: Hemodynamic actions of prenalterol in severe congestive heart failure due to chronic coronary disease. Am. Heart J., 101, 1981, č. 2, s. 158—161.
4. Bussmann, W. D. - Schupp, D.: Effect of sublingual Nitroglycerin in emergency treatment of severe pulmonary edema. Am. J. Cardiol., 41, 1978, č. 5, s. 931 až 936.
5. Da Luz, P. L. - Forrester, J. S. - Wyatt, H. L.: Hemodynamic and metabolic effects of sodium nitroprusside on the performance and metabolism of regional ischemic myocardium. Circulation, 51, 1975, č. 1, s. 132—139.
6. Flaherty, J. T. - Reid, P. D. - Kelly, D. T.: Intravenous Nitroglycerin in acute myocardial infarction. Circulation, 51, 1975, č. 1, s. 132—139.
7. Franciosa, J. A. - Cohn, J. N.: Hemodynamic improvement with Hydralazine in left heart failure. Clin. Res., 24, 1976, č. 3, s. 217 A.
8. Gould, L. - Reddy, C. V. R. - Blatt, Ch. J.: Effects of phentolamine on coronary blood flow in patients with recent myocardial infarction. Br. Heart J., 37, 1975, s. 647—651.
9. Gould, L. - Reddy, C. V. R. - Kalanithi, P.: Use of phentolamine in acute myocardial infarction. A. Heart J., 88, 1974, č. 2, s. 144—148.
10. Gray, R. - Chatterjee, K. - Vyden, J. K.: Hemodynamic and metabolic effects of isosorbide dinitrate in chronic congestive heart failure. Am. Heart J., 90, 1975, č. 3, s. 346—352.
11. Greenberg, B. H. - Massie, B. M.: Beneficial effect of Hydralazine in severe mitral regurgitation. Circulation, 58, 1978, č. 2, s. 273—279.
12. Chatterjee, K. - Parmley, W. W. - Ganz, W.: Hemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. Circulation, 48, 1973, č. 6, s. 1183—1193.
13. Chatterjee, K. - Parmley, W. W.: The role of vasodilator therapy in heart failure. Progr. Cardiovasc. Dis., 19, 1977, č. 4, s. 301—325.
14. Chatterjee, K. - Swan, H. J. C. - Kaushik, V. S.: Effects of vasodilator therapy for severe pump failure in acute myocardial infarction on short — term and late prognosis. Circulation, 53, 1976, č. 5, s. 797 až 806.
15. Joshi, P. I. - Dalal, J. J. - Ruttlely, M. S. J. - Sheridan, D. J.: Nifedipine and left ventricular function in beta — blocked patients. Br. Heart J., 45, 1981, s. 457 až 459.
16. Jugdutt, B. I. - Becker, L. C. - Hutchins, G. M.: Effect of intravenous Nitroglycerin on collateral blood flow and infarct size in the conscious dog. Circulation, 61, 1981, č. 1, s. 17—28.
17. Leier, C. V. - Desch, E. Ch. E. - Magorien, R. D.: Po-

- sitive inotropic effects on Hydralazine in human subjects: Comparison with Prazosin in the setting of congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 46, 1980, č. 46, s. 1039—1044.
18. Leier, C. V. - Desch, E. Ch. E. - Thompson, M. J. - Unverferth, D. V.: Hydralazine and isosorbide dinitrate: comparative central and regional hemodynamics effects when administered alone or in combination. *Circulation*, 61, 1981, č. 1, s. 102—109.
19. Lukes, S. A. - Romero, C. A. - Resnekov, L.: Hemodynamic effects of sodium nitroprusside in 21 subjects with congestive heart failure. *Br. Heart J.*, 41, 1979, s. 187—191.
20. Massie, B. M. - Kramer, B. - Shen, E.: Vasodilator treatment with isosorbide dinitrate and Hydralazine in chronic heart failure. *Br. Heart J.*, 45, 1981, s. 376—384.
21. Massie, B. - Ports, T. - Chatterjee, K.: Long — term vasodilator therapy for heart failure: Clinical response and its relationship to hemodynamic measurements. *Circulation*, 63, 1981, č. 2, s. 269—278.
22. Mikulic, E. - Franciosa, J. A. - Cohn, J. N.: Comparative hemodynamic effects of chewable isosorbide dinitrate and Nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 52, 1975, č. 3, s. 477 až 481.
23. Packer, M. - Meller, F. J. - Medina, F. N.: Provocation of myocardial ischemic events during initiation of vasodilator therapy for severe chronic heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 48, 1981, č. 5, s. 939—946.
24. Perret, Cl. - Gardaz, J. P. - Reynaert, M.: Phentolamine for vasodilator therapy in left ventricular failure complicating myocardial infarction. *Br. Heart J.*, 37, 1975, s. 640—646.
25. Sharma, B. - Goodwin, J. F.: Beneficial effect of salbutamol on cardiac function in severe congestive cardiomyopathy. Effect on systolic and diastolic function of the left ventricle. *Circulation*, 58, 1978, č. 3, s. 449—460.
26. Stein, L. - Foster, P. R. - Friedman, A. W.: Acute and chronic hemodynamic effects of prazosin in left ventricular failure. *Br. Heart J.*, 45, 1981, s. 186—192.
27. Thayssen, P. - Secher, N. J. - Arnsbo, P.: Systolic time intervals and hemodynamic changes during intravenous infusion of prostaglandins F<sub>2</sub> alpha and E<sub>2</sub>. *Br. Heart J.*, 45, 1981, s. 447—456.
28. Williams, D. O. - Amsterdam, E. A. - Mason, D. T.: Hemodynamic effects of Nitroglycerin in acute myocardial infarction. *Circulation*, 51, 1975, č. 3, s. 421 až 427.
29. Wilson, J. R. - Utteraker, W. - Hirshfeld, F. J.: Effects of isosorbide dinitrate and Hydralazine on regional metabolic responses to arm exercise patients with heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 48, 1981, č. 5, s. 934 až 938.
30. An internal symposium held during the VIII European congress of cardiology.: The place of vasodilators in the long — term treatment of intractable heart failure. Paris, 1980.

Klíčová slova: Srdeční insuficience; Vázodilatancia; Indikace a výběr; Možná rizika léčby.