Význam hodnocení ventilační efektivity VE/VCO_2 slope u pacientů se srdečním selháním

Filip Dosbaba^{1,2,4}, Petra Žurková³, Ladislav Baťalík^{1,2}, Hana Dosbaba¹, Marián Felšöci², Robert Vysoký^{1,5}, Jindřich Špinar^{2,4}, Ondřej Ludka^{2,4}

¹Rehabilitační oddělení FN Brno, pracoviště Bohunice

²Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

³Plicní rehabilitace, Mepha Centrum, Ostrava

⁴Mezinárodní centrum klinického výzkumu FN u sv. Anny v Brně

⁵Ústav ochrany a podpory zdraví LF MU Brno

Souhrn

Srdeční selhání (SS) je doprovázeno celou řadou symptomů, které výrazně snižují kvalitu života, typicky se jedná o dušnost, únavu a zátěžovou intoleranci. K objektivizaci stavu pacienta je ale třeba mít k dispozici efektivní hodnotící prostředky. Jedním z nich je spiroergometrický zátěžový test se svými funkčními parametry. Nejvíce využívaným parametrem je za posledních 25 let bezesporu vrcholová spotřeba kyslíku (VO_{2peak}), který má však řadu limitací. Nejen v zahraničí, ale i v České republice se proto dostává do popředí zájmu kardiologů hodnocení efektivity ventilace pomocí strmosti křivky lineární závislosti minutové ventilace a výdeje oxidu uhličitého (VE/VCO_2 slope). Dosud publikované studie jednoznačně prokázaly, že VE/VCO_2 slope je silnějším prediktorem rehospitalizací a mortality u pacientů se SS než VO_{2peak} díky absenci zásadních limitací. Tento stručný přehledový článek má za cíl upozornit na významný přínos tohoto parametru u pacientů se SS. VE/VCO_2 slope by měl být zařazen mezi standardní kritéria při indikacích u srdečních transplantací, ale také k hodnocení závažnosti a prognózy těchto nemocných.

Klíčová slova: mortalita – prognóza – srdeční selhání – ventilační efektivita – VE/VCO_2 slope

The importance of evaluating the effectiveness of the ventilation VE/VCO_2 slope in patients with heart failure

Summary

Chronic Heart Failure (CHF) is accompanied by a whole range of symptoms, which significantly decrease the quality of life; these typically concern dyspnoea, fatigue and exercise intolerance. The objectification of the patient's condition but must have an effective means of evaluation. One such resource is cardiopulmonary exercise (CPX) testing with it is functional parameters. CPX test with its functional parameters is one of such means. VO_{2peak} is undoubtedly the parameter, which was used the most often in the past 25 years, however, it has many limitations. It is reason, why the evaluation of ventilation effectiveness using the VE/VCO_2 slope is becoming more and more the centre of Czech and foreign interest of cardiologists abroad. Foreign studies have unambiguously proven that because of the absence of the fundamental limitations, such as in case of VO_{2peak} , the VE/VCO_2 slope is a stronger predictor of the amount of hospitalizations and of mortality in the population of patients suffering from CHF. This short overview intends to inform of the significant merit of this parameter. That is the reason why the VE/VCO_2 should be classified as a standard criterion in indication of heart transplantations, but also in evaluation of seriousness and prognosis in population of patient suffering from HF.

Key words: heart failure – mortality – prognosis – ventilation efficiency – VE/VCO_2 slope

Úvod

Svalová únava, dušnost, snížená tolerance zátěže jsou obvykle problémy, s nimiž se setkává většina pacientů se srdečním selháním (SS). I přes obrovské pokroky v léčbě (nebo právě v souvislosti s nimi) za poslední dekádu je

tento klinický syndrom spojen nejen s vysokým počtem rehospitalizací, ale také s mortalitou [1]. Vzhledem k neustále rostoucí incidenci SS je nezbytné hledat nové, efektivnější způsoby jak hodnocení závažnosti stavu pacienta, tak i jeho prognózy. Dřívější studie využívaly pro tyto účely

hodnocení vrcholové spotřeby kyslíku (VO_{2peak}). Dodnes se jedná o nejvíce využívaný parametr při zátěžovém testování či zvažování srdeční transplantace. VO_{2peak} má však celou řadu limitací, proto zahraniční studie za poslední desetiletí přesouvají svoji pozornost spíše na hodnocení ventilační efektivity pomocí poměru minutové ventilace a produkce oxidu uhličitého (VE/VCO₂) při zátěžovém spiroergometrickém vyšetření [2]. VE/VCO₂ slope (strmost vzestupu přímky závislosti minutové ventilace a výdeje oxidu uhličitého) se ukazuje jako silnější prediktor rehospitalizací a mortality u populace pacientů se SS nežli VO_{2peak}. Vztah VE (minutový objem – ventilace) a VCO₂ (výdej oxidu uhličitého) je u většiny pacientů se SS zvýšený, má tedy výraznou klinickou výpovědní hodnotu [3].

Limitace VO_{2peak}

Určování prognózy pomocí VO_{2peak} je u pacientů se SS zatíženo řadou limitací. SS se stává v rozvinutých zemích obrovským medicínským problémem, v podstatě jediným řešením tohoto onemocnění je transplantace srdce. VO_{2peak} je jedním z mnoha faktorů, které jsou rozhodující pro případnou indikaci pacienta k srdeční transplantaci [4]. Dle studie Mancini et al [5] je hodnota < 14 ml · min⁻¹ · kg⁻¹ spojována s velmi špatnou prognózou. Bohužel tato studie byla prováděna již v roce 1991, kdy ještě nebyla zavedena standardně léčba betablokátory, jako je tomu nyní. Vlivem této pokročilé farmakoterapie dochází k podceňování hodnot VO_{2peak} a tudíž ke zkreslení její prognostické interpretace. VO_{2peak} se u pacienta užívajícího betablokátory často rozchází s jeho skutečnou délkou přežití [4]. Další zcela zásadní limitací je nutnost dosažení dostatečného metabolického vyčerpání při zátěžovém testu (RER_{peak} ≥ 1,10), což může být ovlivněno především motivací a subjektivním úsilím pacienta, předčasným ukončením zátěžového testu lékařem [6], ale také rozdílným metabolickým stavem kosterního svalstva. K určení konkrétní

hodnoty prvního ventilačního prahu (VT1) při spiroergometrickém zátěžovém testu plně postačuje RER_{peak} ≥ 1,0, avšak k využití VO_{2peak} jako prognostického ukazatele je zcela nezbytná výše zmíněná hodnota RER_{peak} ≥ 1,10. Stav kosterního svalstva je pro dosažení výpovědních prognostických hodnot VO_{2peak} zcela zásadní. Různá míra trénovanosti společně s odlišnou histologickou stavbou svalstva (různý poměr jednotlivých typů vláken, počet mitochondrií, míra oxidačního metabolismu a aerobní kapacita svalů) pacientů v pre-morbidním či morbidním stadiu se odráží na stavu periferního metabolismu, který zásadním způsobem ovlivňuje celkovou aerobní kapacitu organismu. Z celkové spotřeby kyslíku připadá průměrně 70 % na pracující svalstvo. Z výše uvedeného můžeme dedukovat odlišnou aerobní kapacitu kosterního svalstva s rozdílnou efektivitou utilizace kyslíku přímo v kosterní svalové tkáni [7]. Nemůžeme také opomenout závislost VO_{2peak} na nekardiálních faktorech (pohlaví, věk, obezita, anémie, plicní choroby, genetika) a nepovažovat tak zjištěné hodnoty VO_{2peak} za dogmatické. V praxi tedy využíváme referenční hodnoty VO_{2peak} reflektující výše uvedené nekardiální faktory. Díky proměnlivosti VO_{2peak} je poměrně náročné také určit hranici, pod kterou riziko vzniku náhlých srdečních příhod vzrůstá [6].

Proč právě VE/VCO₂ slope?

Za poslední dekádu se dostává do popředí zájmu hodnocení efektivity ventilace poměrem minutového dechového objemu (VE) k produkci oxidu uhličitého (VCO₂). Tyto parametry jsou spolu úzce propojeny. Do dosažení VT2 (druhý ventilační práh) rostou oba parametry téměř lineárně. Nad úrovní VT2 dochází ke strmému nárůstu produkce CO₂ jako výsledek kompenzace metabolické acidózy. Parametr VE/VCO₂ slope si zachovává svůj prognostický význam v celé řadě klinických stavů (nízká ejekční frakce, léčba betablokátory), a to i v případě, že při zátěžovém testu nedojde k maximálnímu metabolickému vyčerpání. Jeho výpovědní hodnota je oproti VO_{2peak} signifikantní i při submaximálním úsilí pacienta (RER – poměr respirační výměny < 1,10), protože hodnota VE/VCO₂ slope zůstává stejná prakticky po celou dobu trvání zátěžového testu (graf) [8].

Principem měření VE/VCO₂ slope je sledování abnormální ventilační neefektivnosti, tzn. narušené hemodynamiky, nefunkční kontroly ventilace s abnormální reflexní aktivitou kardiopulmonální kontroly, nesouladu perfuze/ventilace, zvýšení mrtvého prostoru, zvýšení sympatiko-

Graf. VE/VCO₂ slope záznam všech hodnot naměřených od začátku do vrcholu zátěže (VE/VCO₂ slope = 25)

Tab. Klasifikační třídy VE/VCO₂ slope

třída	VE/VCO ₂ slope
I.	≤ 29
II.	30,0–35,9
III.	36,0–44,9
IV.	≥ 45,0

tonie, zvýšení aktivity ergoreflexu. Determinanty abnormální ventilační odpovědi nejsou doposud plně objasněny. Jedna z teorií vidí příčinu ve zvětšení mrtvého prostoru a v již zmíněném nepoměru ventilace/perfuze, k čemuž dochází během alveolární hypoperfuze během zátěže. Také byla prokázána korelace zvýšené hodnoty VE/VCO_2 slope se sníženým srdečním výdejem, se zvýšenou aktivací periferního ergoreflexu společně s abnormálními změnami v kosterním svalstvu (svalová hypotéza) [4,9,10]. Ke snižování hodnot VE/VCO_2 slope naopak přispívá pravidelná pohybová aktivita vedená např. formou řízené kardiovaskulární rehabilitace [6].

Jeden z dalších možných mechanismů, jež se pokouší vysvětlit zvýšení hodnoty VE/VCO_2 slope, je nesoulad ventilace/perfuze (dostatečná ventilace a slabá perfuze). Tento stav je doprovázen zvýšenou metabolickou aktivitou myokardu pravé komory (PK) vlivem zvýšeného odporu v plicních cévách. Myokardiální oxidační metabolismus levé komory (LK) je u těchto pacientů také značně narušen. Teorie vysvětluje zvýšenou hodnotu VE/VCO_2 slope právě pomocí zvýšené metabolické aktivity v PK. Do popředí zájmu se u pacientů se SS tedy dostává úzký vztah mezi oxidačním metabolismem LK a PK a jejich interakce se zátěžovou tolerancí [11].

Za normální hodnotu VE/VCO_2 slope považujeme 20–30, přičemž hodnotu 34 definuje řada studií jako hraniční pro predikci špatné prognózy. U populace pacientů se SS již existují klasifikační systémy, jež napomáhají přesnějšímu určení rizika rehospitalizací a mortality [12]. Arena et al [13] na pacientech se SS jednoznačně demonstroval, že hodnota parametru VE/VCO_2 slope > 34 je spojena s vyšším rizikem náhlé srdeční příhody (pacienti s hodnotou > 45 mají až 7krát vyšší riziko úmrtí oproti pacientům s hodnotou normální) a také se vznikem metabolické acidózy v průběhu submaximální intenzity zátěže. Naopak, hodnota parametru VE/VCO_2 slope ≤ 29,9 je spojena s příznivější prognózou bez ohledu na hodnotu VO_2 . K podobnému závěru dospěla také studie autorů Jankowska et al [14]. Jednou z mála nevýhod parametru VE/VCO_2 slope je jeho možné zvýšení při hyperventilačních stavech před zahájením spiroergometrického testování (strach, úzkost). Na základě Receiver Operating characteristic (ROC) byly vypracovány Ventilatory Classes (VC), které spočívají v rozdělení hodnot VE/VCO_2 slope do 4 tříd (tab), jež se u těchto pacientů ukázaly jako excelentní prediktory prognózy [13]. Pro ujasnění je nezbytné uvést rozdíl mezi parametry VE/VCO_2 a VE/VCO_2 slope. Hodnota VE/VCO_2 udává klasický poměr mezi VE a VCO_2 , jedná se tedy o bezrozměrnou veličinu. Parametr VE/VCO_2 slope je však charakterizován směrnici korelační křivky, přičemž strmější křivka představuje zvýšené tlaky v plicním oběhu a zvýšenou ventilaci mrtvého prostoru, což jsou známky ventilační neefektivity. Záleží tedy na schopnostech lékaře, aby ke správnému určení VE/VCO_2 slope z grafu použil pouze lineární část křivky, než dojde při dosažení VT2 k jejímu zlomu [15].

Pro pacienty, kterým byla zjištěna hodnota VO_{2peak} v rozmezí 10–18 ml · min⁻¹ · kg⁻¹, slouží VE/VCO_2 slope jako do-

kreslující senzitivnější ukazatel např. zavedení resynchronizační terapie, transplantace či stanovení prognózy. S přihlédnutím k nekardiálním limitacím VO_{2peak} jsou pacienti se srdečním selháním s VO_{2peak} > 18 ml · min⁻¹ · kg⁻¹ považováni za pacienty s poměrně dobrou prognózou. Nicméně pokud je taková hodnota VO_{2peak} spojena s VE/VCO_2 slope > 34, můžeme předpokládat mnohem závažnější prognózu s výrazně vyšší aktivací ergoreflexu [4,16].

Kromě parametru VE/VCO_2 slope stojí jistě za zmínku jako další významný prediktor morbidity a mortality u populace pacientů se SS, tzv. Exercise Oscillatory Ventilation (EOV). Oscilující ventilace je definována jako cyklické výkyvy VE v klidu, jež přetrvávají i během zátěže. Může tak dojít k nesprávné interpretaci parametru VE/VCO_2 slope. Pacienti s přítomností EOV spolehlivě vykazují sníženou ejekční frakci levé komory srdeční (EF LK), vyšší klasifikaci New York Heart Association (NYHA) a strmější průběh křivky VE/VCO_2 slope [17].

Svalová hypotéza u srdečního selhání

SS výrazně snižuje kvalitu života, dochází ke snížení transportu kyslíku do periferního kosterního svalstva. Svalová hypotéza je diskutována především v posledních 20 letech a popisuje původ symptomů a reflexních abnormit v kosterním svalstvu. Snížení EF LK způsobuje celou řadu abnormit, které snižují aerobní kapacitu periferního svalstva. Jedná se především o přeměnu vláken z pomalých (typ I) na rychlá (typ II), zvýšení glykolytického metabolismu, snížení počtu kapilár a mitochondrií. Dochází tedy k postupnému úbytku aktivní svalové hmoty, histologickým změnám a snížení oxidačního metabolismu. Předmětem zájmu svalové teorie je otázka, zda k aktivaci sympatiku dochází primárně při snížení kontraktility myokardu, nebo až sekundárně zvýšením aktivity periferního ergoreflexu. Projevem je nedostatečné využití kyslíku k aerobní fosforylaci, tvorbě laktátu, jehož kompenzací dochází k abnormní oběhové a ventilační odpovědi. Tyto změny korelují se zvýšenou aktivací ergoreflexu a zvýšením parametru VE/VCO_2 slope. Vhodně nastavenou pohybovou aktivitou dochází k redukci abnormit v kosterním svalstvu, a tím pádem ke snížení VE/VCO_2 slope. Vyšší aktivaci ergoreflexu pacient subjektivně vnímá jako svalovou únavu a dyspnoii. Objektivně můžeme pozorovat převahu sympatikotonie se všemi doprovodnými následky. Za tradiční pohled považujeme poruchu srdce jako pumpu, což spouští celou řadu patofyziologických dějů, při nichž dochází k adaptabilním změnám prakticky ve všech orgánových systémech. V krátkodobém horizontu je tato situace nutná k udržení krevního tlaku a k prokrvení životně důležitých orgánů. Z dlouhodobého hlediska je to však situace značně škodlivá, způsobuje trvalou vazokonstrikci, spouští zánětlivé reakce, ale především způsobuje trvalé strukturální změny na vnitřních orgánech (plíce, ledviny, myokard i kosterní svalstvo). Můžeme také usuzovat, že zvýšená aktivita sympatiku je způsobena až sekundárně časným nástupem metabolické acidózy s vyčerpáním vysokoenergetických zdrojů, zejména v kosterním sval-

stvu. V kosterním svalstvu se nacházejí receptory citlivé na metabolické změny, které až následně aktivují sympatikus. Právě sympatikonie je zodpovědná za progresi syndromu SS [9,10].

Závěr

VE/VCO₂ slope umožňuje silné, reprodukovatelné a prognostické hodnocení pacientů se SS a není přitom závislý na terapii betablokátory ani submaximální zátěží. Hlavním smyslem VE/VCO₂ slope tedy je zhodnotit, jak efektivně pacient ventiluje při vyšší zátěži, tedy kolik litrů musí člověk proventilovat, aby vydýchal 1 litr CO₂. Bylo by proto vhodné zařazovat VE/VCO₂ slope společně s VO_{2peak} jako standardní součást diagnostiky jednak při zvažování transplantace, ale také při hodnocení efektu pravidelné pohybové aktivity na prognózu pacientů se SS.

Projekt je podpořen projektem MZ ČR koncepčního rozvoje výzkumné organizace 65269705. Podpořeno projektem Č.LQ1605 z Národního programu udržitelnosti II a FNUSA-ICRC (CZ.1.05/1.1.00/02.0123).

Literatura

- Špinar J, Vítovec J, Hradec J et al. Doporučený postup České kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. Cor et Vasa 2012; 54(3–4): 161–182 (e e113–e134). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crvasa.2012.03.002>>.
- Arena R, Myers J, Guazzi M. The clinical and research applications of aerobic capacity and ventilatory efficiency in heart failure: an evidence-based review. Heart Fail Rev 2008; 13(2): 245–269.
- Myers J, Arena R, Oliveira RB et al. The Lowest VE/VCO₂ Ratio during Exercise as a Predictor of Outcomes in Patients with Heart Failure. J Card Fail 2009; 15(9): 756–762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2009.05.012>>.
- Jaussaud J, Aimable L, Douard H. The time for a new strong functional parameter in heart failure: VE/VCO₂ slope. Int J Cardiol 2011; 147(2): 189–190. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2010.10.110>>.
- Mancini D, Eisen H, Kussmaul W et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients. Circulation 1991; 83(3): 778–786.
- Arena R, Myers J, Aslam SS et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: A prognostic comparison. Am Heart J 2004; 147(2): 354–360. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2003.07.014>>.
- Balady JG, Arena R, Sietsema K et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. Circulation 2010; 122(2): 191–225. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>>.
- Arena R, Myers J, Aslam SS et al. Technical considerations related to the minute ventilation carbon dioxide output slope in patients with heart failure. Chest 2003; 124(2): 720–727.
- Belli JF, Bacal F, Bocchi EA et al. Ergoreflex Activity in Heart Failure. Arq Bras Cardiol 2011; 97(2): 171–178.
- Piepoli MF, Coats AJ. The "skeletal muscle hypothesis in heart failure" revised. Eur Heart J 2013; 34(7): 486–488. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs463>>.
- Ukkonen H, Burwash IG, Dafeo W et al. Is ventilatory efficiency (VE/VCO₂ slope) associated with right ventricular oxidative metabolism in patients with congestive heart failure? Eur J Heart Fail 2008; 10(11): 1117–1122. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.08.010>>.
- Gibelin P, Aldossari H, Bertora D et al. New Parameters of Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Chronic Heart Failure: Practical Applications. IJCM 2012; 3: 532–537. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4236/ijcm.2012.36096>>.
- Arena R, Myers J, Abella J et al. Development of a Ventilatory Classification System in patients with heart failure. Circulation 2007; 115(18): 2410–2417.
- Jankowska EA, Witkowsky T, Ponikowska B, et al. Excessive ventilation during early phase of exercise: a new predictor of poor long-term outcome in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail 2007; 9(10): 1024–1031.
- Chaloupka V, Elbl L et al. Zátěžové metody v kardiologii. Grada: Praha 2003. ISBN 80–247–0327–0.
- Ludka O, Trna J, Galková L et al. Usefulness of exercise tissue doppler echocardiography for prognostic stratification of congestive heart failure patients with left ventricular systolic dysfunction. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 2012; 157(1): 27–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5507/bp.2012.014>>.
- Corra U, Giordano A, Bosimini E et al. Oscillatory Ventilation During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure: Clinical Correlates and Prognostic Implications. Chest 2002; 121(5): 1572–1580.

Mgr. Filip Dosebaba

✉ dosebaba.filip@fnbrno.cz

Rehabilitační oddělení FN Brno, pracoviště Bohunice
www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 3. 11. 2016

Přijato po recenzi 8. 12. 2016