

RECENZOVANÝ, POSTGRADUÁLNE ZAMERANÝ ODBORNÝ LEKÁRSKY ČASOPIS

KARDIOLÓGIA

PRE PRAX



Téma čísla:

Chronické srdcové zlyhanie

TEST

garantovaný
autodidaktický test
• 2 kredity SACCME •

Ročník 4/2006
www.samedi.sk

1
ISSN 1336-3433



Účinná kontrola tlaku krvi, keď sú Vaši pacienti najzraniteľnejší. ¹⁻⁵



- ▲ MICARDIS® zabezpečuje účinnú kontrolu krvného tlaku i v rizikových skorých ranných hodinách ¹⁻³
- ▲ Nepretržitá 24 hodinová kontrola tlaku krvi ¹⁻³
- ▲ MICARDISPLUS® účinnosť navyše pre pacientov, ktorí to potrebujú ⁶

MICARDIS
TELMISARTAN

MICARDISPLUS
TELMISARTAN + HYDROCHLOROTHAZIDE

Skrátená informácia o lieku: Micardis 80 mg tablety, telmisartan 80 mg **MicardisPlus 80/12,5 mg tablety**, telmisartan 80 mg a hydrochlorotiazid 12,5 mg. **Terapeutické indikácie:** Liečba esenciálnej hypertenzie. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dospelí: Micardis 80 mg tablety raz denne. Maximálny antihypertenzný účinok sa dosiahne po 4 - 8 týždňoch od začiatku liečby. MicardisPlus 80/12,5 mg tablety raz denne u pacientov, ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný telmisartanom 80 mg. Poškodenie funkcie obličiek: mierne až stredne ťažké poškodenie bez úpravy dávkovania. Poškodenie funkcie pečene: mierne až stredne ťažké poškodenie dávka nemá prekročiť 40 mg. Starší ľudia: Nie je potrebná úprava dávkovania. Deti a mladiství: Nepodávať deťom a mladistvým do 18 rokov. **Kontraindikácie:** Micardis 80 mg tablety: Precitlivosť na liečivo alebo pomocnú látku, druhý a tretí trimester gravidity a laktácia, obštrukčné žľožové poruchy, ťažké poškodenie funkcie pečene. MicardisPlus 80/12,5 mg tablety: Precitlivosť na liečivo alebo pomocnú látku, precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov, druhý a tretí trimester gravidity a laktácia, cholestáza a obštrukčné žľožové poruchy, ťažké poškodenie funkcie pečene, ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min), úporná hypokalémia, hyperkalcémia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Nemá sa podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žľožovými poruchami alebo ťažkou pečevou nedostatčnosťou, kde sa predpokladá znížený hepatálny klírens telmisartanu. U pacientov s bilaterálnou stenózou artérie renalis alebo stenózou artérie jednej funkčnej obličky, je zvýšené riziko ťažkej hypotenzie a renálnej insuficiencie. Nie je žiadna skúsenosť s podávaním u pacientov s čerstvou transplantáciou obličky. U pacientov, ktorí sú v objemovej a/alebo sodíkovej deplícii silnou diuretickou liečbou, diétnym obmedzením soli, diareou alebo vracaním, sa najmä po prvej dávke môže vyskytnúť symptomatická hypotenzia. Treba byť opatrní u pacientov s aortálnou alebo mitrálnou stenózou alebo obštrukčnou hypertrofičnou kardiomyopatiou. Počas liečby inými liekmi, ktoré účinkujú na renin-angiotenzín-aldosterónový systém, sa môže objaviť hyperkalémia - najmä pri poškodení obličiek a/alebo zlyhaní srdca a diabetes mellitus. MicardisPlus: Pri užívaní tiaždových diuretík sa môže vyskytnúť hypokalémia, no sprievodná liečba telmisartanom môže znížiť diuretikami vyvolanú hyperkalémiu. Odporúčaná denná dávka Micardisu 80 mg tablety alebo MicardisPlus 80/12,5 mg tablety obsahuje 338 mg sorbitolu, preto sú nevhodné pre pacientov s vrodzenou intoleranciou fruktózy. **Liekové a iné interakcie:** Počas súbežného podania lítia s inhibítormi angiotenzín konvertujúceho enzýmu boli hlásené reverzibilné zvýšenia koncentrácií sérového lítia a toxicity. Ak sú spolu s telmisartanom predpísané ACE inhibítory, draslík šetriace diuretiká, náhrady draslíka, solné náhrady obsahujúce draslík, cyklosporín alebo iné liečivá ako heparín sodný, odporúča sa sledovať plazmatické hladiny draslíka, pretože ich súčasné použitie môže viesť k zvýšeniu sérového draslíka. Zvýšená pozornosť je potrebná pri súčasnem podávaní digoxínu (zvýšenie plazmatickej koncentrácie), warfarínu, hydrochlorotiazidu, glibenklamidu, ibuprofenu, paracetamolu, amlodipínu a simvastatínu (rýchlejšia eliminácia). Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok ďalších antihypertenzív. **Nežiaduce účinky Micardis 80 mg tablety:** Výskyt nežiaducich účinkov nebol závislý na dávke a nesúvisel s pohlavím, vekom alebo rasou pacientov. Časté: bolesti brucha, diarea, dyspepsia, gastrointestinálne poruchy, symptómy infekcie (napr. infekcie močových ciest), infekcie horných dýchacích ciest vrátane faryngitídy a sinusitídy, kožné prejavy podobné ekzému, artralgia, bolesť chrbta, krče v nohách alebo bolesti nôh, myalgia, bolesť na hrudníku, symptómy ako pri chrípke. Menej časté: úzkosť, abnormálne videnie, vertigo, sucho v ústach, flatulencia, zvýšené potenie, symptómy ako pri tendinitíde. Zriedkavé: erytém, svrbenie, nevoľnosť, nespavosť, depresie, žalúdočné poruchy, vracanie, hypotenzia, bradykardia, tachykardia, dyspnoe, ezozinofília, trombocytopenia, slabosť a nedostatok účinnosti, zníženie hladín hemoglobínu alebo zvýšenie kyseliny močovej. Boli hlásené ojedinelé prípady angioedému, urtikárie a ďalšie súvisiace reakcie. **MicardisPlus 80/12,5 mg tablety:** Fixná kombinácia dávok: Celkový výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný s účinkami zaznamenanými pri telmisartane samotnom, nesúvisel s dávkou, pohlavím, vekom alebo rasou pacientov. Časté: bolesť chrbta, na hrudníku, symptómy ako pri chrípke, bolesť, impotencia, závrat, vertigo, bolesti brucha, diarea, dyspepsia, gastritída, hypercholesterolémia, hypokalémia, bolesť kĺbov, artróza, myalgia, úzkosť, ekzém, infekcie močových ciest, bronchitída, faryngitída, infekcie horných dýchacích ciest. Menej časté: gastrointestinálne poruchy, sucho v ústach, plynatosť, symptómy ako pri tendinitíde, bolesť nôh. Zriedkavé: sčervenanie kože, svrbenie, nevoľnosť, nespavosť, depresia, žalúdočná nevoľnosť, vracanie, hyperurikémia. **Veľkosť balenia:** 28 tabliet. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Boehringer Ingelheim International GmbH Ingelheim nad Rýnom, Nemecko **Registračné čísla:** Micardis 80 mg tablety: EU/1/98/090/006, MicardisPlus 80/12,5 mg tablety: EU/1/02/214/001-005. **Dátum revízie textu:** November 2004. **Úplnú informáciu nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku.**

TIRÁŽ

KARDIOLÓGIA PRE PRAX

Ročník 4, 2006, číslo 1
vychádza 4 x ročne

Predsedička redakčnej rady

doc. MUDr. Oľga Jurkovičová, CSc.

Hlavný odborný konzultant

prof. MUDr. Robert Hatala, PhD., FESC.

Redakčná rada

MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.

MUDr. Viliam Fridrich, PhD.

MUDr. Ján Kmec

MUDr. Pavol Lesný

MUDr. Jana Litvinová

MUDr. Peter Margitfalvi

MUDr. Juraj Mazúr

MUDr. Peter Dedič

MUDr. Zuzana Moťovská, PhD.

MUDr. Viera Vršanská, CSc.

Odborný redaktor

MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.

Vydavateľ

SAMEDI, s.r.o.

Račianska 20, 839 27 Bratislava

tel. 02/55 64 59 01; fax 02/55 64 59 02

e-mail: samedi@samedi.sk

www.samedi.sk

Redaktorka

Zuzana Šlosárová

e-mail: slosarova@samedi.sk

Grafická úprava a sadzba

Vladislav Vladár

vladar@samedi.sk

Marketingová manažérka

Ing. Helena Melišová

e-mail: melisova@samedi.sk

Jazyková korektúra

PhDr. Eva Flonteková

Korektúra anglických textov

Mgr. Jarmila Galatová

EKONOMIKA A PREDPLATNÉ

Ing. Mária Štecková

tel. 02/55 64 72 47

e-mail: ekonom@samedi.sk

Citačná skratka: Kardiol. prax

Registrácia MK SR pod číslom 2881/2002

ISSN 1336-3433

Časopis je indexovaný

v Slovenskej národnej bibliografii

Všetky články sú dvojstupňovo recenzované.

Vydavateľ nenesie zodpovednosť za údaje

a názory autorov jednotlivých článkov

či inzerátov. Články na šedých stranách

sú firemnými prezentáciami alebo

nerecenzovanými informáciami, za ktorých

obsah zodpovedá autor.

Reprodukcia obsahu je povolená len

s priamym súhlasom redakcie.

OBSAH

Téma čísla: Chronické srdcové zlyhanie

Editor: prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC

TÉMA ČÍSLA**Epidemiologie a prognóza chronického srdečního selhání**

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar 7

Natriuretické peptidy v diagnostice srdeční dysfunkce

Lenka Špinarová, Jiří Vítovec 10

Blokáda RAAS a sympatiku-základ farmakologické léčby srdečního selhání

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec 13

Srdeční glykosidy a diuretika v léčbě srdečního selhání

Jiří Vítovec, Lenka Špinarová 20

Kardiálna resynchronizačná liečba

Gabriela Kaliská, Pavel Kmeč, Peter Margitfalvi 23

PREHLADOVÉ PRÁCE**Arytmogénna dysplázia pravej komory**

Miroslav Szentiványi 29

Miesto inhibítorov glykoproteínových IIb/IIIa receptorov v liečbe pacientov s akútnym koronárnym syndrómom

Martin Studenčan 37

Bisogamma® 5/10
Bisoprololi fumaras

Zníží Váš krvný tlak
a udrží ho v rovnováhe

WÖRWAG
PHARMA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG, P. O. Box 194, 830 00 Bratislava 3, www.worwag.sk

Vážené kolegyně a kolegovia, milí čitatelia,

minulý rok pripravila redakcia časopisu Kardiológia pre prax v poradí už druhú anketu, cieľom ktorej bolo získať od Vás dôležité informácie, ktoré by nám pomohli v ďalšom nasmerovaní nášho časopisu, v zlepšení jeho obsahovej i formálnej úrovne. Zaujímalo nás predovšetkým to, ktoré rubriky a témy Vás najviac oslovili, ktoré témy Vám chýbajú a radi by ste ich privítali na stránkach nášho časopisu.

Všetkým, ktorí ste sa zapojili do našej ankety, patrí naše poďakovanie. Boli sme príjemne prekvapení veľkým množstvom vyplnených anketových listov a cenných podnetov, ktoré sme od Vás dostali.

Spomedzi účastníkov ankety sme vylosovali MUDr. Janu LÖFFLEROVÚ, ktorej blahozeláme a zasielame hodnotnú publikáciu.

Z výsledkov ankety vyplýva, že medzi Vaše najobľúbenejšie a najžiadanejšie rubriky patria jednoznačne kazuistiky. Požiadavka, aby sme uverejňovali viac kazuistík z bežnej klinickej a ambulantnej praxe, sa v ankete vyskytla najčastejšie. Redakcia časopisu vie o tejto skutočnosti, dôkazom čoho je aj pravidelné zaradenie rubriky „Kazuistika“ a rubrik „EKG a ECHOKG na zapamätanie“ do obsahu nášho časopisu. S naplnením týchto rubrik sú však pomerne dosť veľké problémy, pretože pre nedostatok príspevkov kazuistiky nemáme k dispozícii. Dokonca ani vypísanie súťaže kazuistík a zaujímavá finančná odmena, nemali žiaduci motivujúci efekt. Preto by sme Vás chceli opätovne vyzvať, aby ste neváhali a podelili sa s kolegami-čitateľmi o zaujímavé prípady, EKG záznamy a ECHOKG nálezy z Vašej každodennej praxe. Ak nemáte dostatok skúseností s publikovaním, radi Vám so spracovaním kazuistík, zaujímavých EKG a ECHOKG nálezov pomôžeme.

Tak ako pri predchádzajúcej ankete stále žiadanou rubrikou sú praktické smernice pre diagnostiku a liečbu kardiovaskulárnych ochorení publikované v prehľadnej tabuľkovej forme. Táto rubrika samozrejme zostane i naďalej v obsahu nášho časopisu. Pokúsime sa splniť aj ďalšie Vaše návrhy a požiadavky, ako napr. uvedenie „Zhrnutia pre prax“ na konci každého článku, pravidelné publikovanie informácií o nových liekoch a pravidelné uvedenie „Jazykového okienka“. Budeme dbať na to, aby publikované práce boli viac zamerané na každodennú prax a aby boli napísané ľahším štýlom a lepšie sa čítali.

Viacerí z Vás by privítali oživenie časopisu v podobe úsmevných historiek kardiológov a ich pacientov, zaujímavých informácií od kardiológov z rôznych regiónov Slovenska alebo postrehov mladých kardiológov. Redakcia by samozrejme privítala a publikovala aj takéto príspevky, len ich musí od Vás ako potenciálnych autorov dostať. Stále platí aj naša ponuka na zverejnenie informácií o rôznych odborných podujatiach, na publikovanie správ z domácich a zahraničných sympózií a kongresov. Veľmi by sme privítali a radi by sme publikovali aj krátke a stručné referáty, resp. zhrnutia významných prác publikovaných v našej a zahraničnej literatúre.

Aj v budúcnosti plánujeme zachovať súčasnú obsahovú štruktúru časopisu. Každé číslo budeme venovať jednej hlavnej téme. V edičnom pláne na rok 2006 pripravujeme nasledovné hlavné témy: srdcové zlyhanie, nekoronárne intervencie, kardiostimulačná liečba a nukleárna medicína v kardiológii. V pláne máme aj vydanie suplementa, ktoré by bolo venované najvýznamnejším výskumným štúdiám ukončeným v roku 2005.

V tomto roku budeme i naďalej pokračovať v garantovaných autodidaktických testoch, ktoré si získali Vašu obľubu a poskytujú Vám nielen možnosť preveriť si vedomosti, ale aj získať cenné kredity do sústavného vzdelávania. Teší nás nielen Vaša veľká účasť na týchto testoch, ale aj pomerne vysoká úspešnosť pri ich riešení.

Pre predplatiteľov časopisov vydavateľstva SAMEDI bude prístupný ON-LINE archív časopisov, ktoré majú predplatené, na stránke www.samedi.sk. Zaregistrovaní užívatelia budú môcť po prihlásení na stránke www.samedi.sk vyplňať autodidaktické testy uverejňované v časopisoch, ktoré majú predplatené.

Aj v tomto roku budeme s Vami komunikovať prostredníctvom ankiet v časopise a diskusného fóra na www.samedi.sk.

Vopred Vám ďakujeme za Vašu priazeň, ktorá bude zrkadlom práce členov redakčnej rady a zamestnancov vydavateľstva SAMEDI.

Za redakciu a redakčnú radu
Doc. MUDr. Oľga Jurkovičová, CSc.
Ing Helena Melišová

www.samedi.sk

Archív všetkých článkov
vychádzajúcich v časopisoch
vydavateľstva SAMEDI

ALGORITMY DIAGNOSTIKY A TERAPIE

Záťažová echokardiografia

Juraj Dúbrava 40

EKG NA ZAPAMÄTANIE

Diferenciálna diagnostika paroxyzmálnej tachykardie so širokým komplexom QRS

Oľga Jurkovičová..... 47

TEST

Garantovaný autodidaktický test..... 53

Téma budúceho čísla:

Nekoronárne intervencie

Editor: MUDr. Viliam Fridrich, PhD.

INFORMÁCIA O PUBLIKÁCIÍ POVODNÝCH PRÁČ A KAZUISTÍK V RUBRIKÁCH „EKG NA ZAPAMÄTANIE“ A „ECHOKARDIOGRAM NA ZAPAMÄTANIE“

Časopis „**Kardiológia pre prax**“ publikuje prehľadové vyžiadané práce v rubrikách „**Téma čísla**“, „**Z pomedzia kardiológie**“, „**Klinická farmakológia**“ a „**Kardiológia v skratke**“

Okrem vyžiadaných prác časopis uverejňuje ponúknuté práce v rubrikách „**EKG na zapamätanie**“, „**Echokardiogram na zapamätanie**“ a originálne práce.

Redakčná rada „**Kardiológie pre prax**“ Vám navrhuje možnosť publikovať svoje atraktívne kazuistiky alebo originálne práce.

Základom publikácie v kazuistických rubrikách sú kvalitne reprodukovanie elektrokardiogramy/echokardiogramy doplnené o stručný ale výstižný komentár v rozsahu do 2 strán formátu A4.

Všetky práce sú recenzované minimálne dvoma nezávislými recenzentmi.

Práce posielajte elektronicky na adresu redakcie na **e-mail: slosarova@samedi.sk** alebo poštou na adresu redakcie: Zuzana Šlosárová, SAMEDI, s.r.o., Račianska 20, 839 20 Bratislava.

ÚVOD K TÉMĚ ČÍSLA: CHRONICKÉ SRDEČNÍ SELHÁNÍ



Chronické srdeční selhání jako následek různých srdečních poškození má zákonitě heterogenní charakter. Z toho vyplývá jeho nejednotný klinický obraz, měnlivý průběh, diagnostické a léčebné těžkosti. Protože je zpravidla spojeno se špatnou prognózou, představuje srdeční selhání velký úkol pro zdravotnictví i značné společensko-ekonomické břemeno pro nemocného i jeho rodinu. Díky moderní léčbě akutních koronárních syndromů, úspěšným kardiokirurgickým zákrokům, pečlivé kontrole krevního tlaku se srdeční selhání stává hrozbou 3. tisíciletí, kdy bude enormně narůstat počet nemocných s porušenou funkcí levé komory. Framinghamská studie prokázala, že po vzniku klinických příznaků srdeční nedostatečnosti do pěti let umírá 62 % mužů a 48 % žen; úmrtnost nemocných s těžkými formami nedostatečnosti funkce levé komory je 7x vyšší než úmrtnost v běžné populaci stejné věkové skupiny.

Výskyt srdečního selhání se ve Framinghamské studii odhadoval na 0,5-2/1000 obyvatel a rok. Incidence však výrazně stoupá s věkem, kdy při stárnoucí populaci je odhad výskytu srdečního selhání až na dvojnásobek oproti dřívějším předpokladům. Mezi hlavní příčiny srdečního selhání patří ischemická choroba srdeční až v 70 %. Přes výrazně zlepšenou kontrolu vysokého krevního tlaku je na druhém místě hypertenze a dále různé formy kardiomyopatií, hlavně dilatační, a postižení srdečního svalu při cukrovce.

Vzhledem k závažnosti problematiky chronického srdečního selhání jsme se rozhodli podat stručný přehled epidemiologických a prognostických dat, moderní diagnostiky poruchy srdeční funkce pomocí natriuretických peptidů a současné léčebné možnosti.

V terapii nejdříve zhodnotíme současné indikace dřívějších hlavních léků jako jsou srdeční glykozidy – digoxin a diuretik. Poté obšírněji a s hlavním důrazem popíšeme moderní postupy ovlivnění neurohumorálních systémů renin-angiotenzin-aldosteron pomocí inhibitorů ACE, blokátorů receptorů pro A II – sartanů a blokátorů aldosteronu. Zdůrazníme nutnost blokády aktivovaného sympatického systému betablokátory, které dříve byly u srdečního selhání kontraindikována a dnes patří do léků prvé volby.

Na také zmíníme i moderní nefarmakologickou léčbu, kdy pomocí kardiostimulace levé komory, tzv. biventrikulární se snažíme zlepšit koordinaci komorové stažlivosti-resynchronizace s výsledným zvýšením srdečního výdeje, které vede k zlepšení kvality života i snížení úmrtnosti.

Doufáme, že naše přehledy Vám pomohou k rychlé orientaci v této tak narůstající a závažné kardiovaskulární problematice.

*Za kolektiv autorů
prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC*

EPIDEMIOLOGIE A PROGNÓZA CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Jiří Vítovec, Jindřich Špinar

V článku je podán přehled o výskytu srdečního selhání, s nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Dále jsou rozebrány jednotlivé prognostické ukazatele od věku, klinického stadia až po laboratorní a funkční známky porušené srdeční funkce.

Klíčová slova: srdeční selhání, prognóza, úmrtnost

EPIDEMIOLOGY AND PROGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE

The article reviews the incidence of heart failure with the increase in older age groups. Particular prognostic markers like age, clinical state, laboratory and functional signs of heart dysfunction are also presented.

Key words: heart failure, prognosis, mortality

Kardiol.prax. 2006; 4 (1): 7-9

Úvod

Srdeční selhání je definované jako klinický syndrom, kdy srdce neplní dostatečně svou čerpací funkci, dochází k patologické neurohumorální aktivaci a k rozvoji klinické symptomatologie.

Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 0,4-2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách (0,2 % < 50 let, 2-5 % 50-80 let, > 10 % nad 80 let). Tyto údaje jsou však velmi nepřesné, protože často zahrnovaly pouze srdeční selhání s porušenou systolickou funkcí a nezahrnuly diastolické srdeční selhání, které je velmi časté především u starších žen. Dle studie IMPROVEMENT je v Evropě přibližně 50 milionů nemocných s CHSS. Na základě výsledků průzkumu EUROHEART Survey je pro východní Evropu udávána prevalence 1,3 %. Intenzivní léčba akutních stavů (hlavně akutního infarktu myokardu), kardiochirurgické operace a zlepšená léčba hypertenze umožňuje, aby se více nemocných doživalo vyššího věku a dospělo do chronického srdečního selhání. Dle analýzy Levy a spol. je v USA každoroční výskyt srdečního selhání okolo 500 000 nových případů a je spojeno s přibližně 287 200 úmrtími. Proto je srdeční selhání nazýváno „epidemií 21. století“. Onemocnění má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné, a to nejen medicínsky, ale i ekonomicky^(1,2,7,9,10,12,15,18).

Cílem léčby srdečního selhání je zlepšit kvalitu života, t. j. zmenšit nebo úplně odstranit symptomy, zvýšit toleranci zátěže, snížit mortalitu a prodloužit nemocným život. Pro každého nemocného však může být pořadí a důležitost těchto cílů rozdílné. Pro málo symptomatické nemocné je prioritní snížení mortality a zpomalení progresu onemocnění. Pro těžce symptomatické nemocné je však důležitější, aby jim léčba především ulevila od jejich po-

tíží a zlepšila kvalitu života. Starší osoby mívají priority značně různorodé a ve většině dotazníkových akcí u nemocných nad 70 let byla kvalita života na prvním místě.

Framinghamská studie prokázala, že do pěti let po vzniku klinických příznaků srdeční nedostatečnosti umírá více než 50 % nemocných, úmrtnost dekompenzovaných nemocných je 7 x vyšší než úmrtnost v populaci stejného věku (**tabulka 1**)⁽¹⁹⁾.

Naše vlastní sledování v letech 2002-2005 ukázalo, že do tří let umírá > 50 % nemocných hospitalizovaných pro chronické či akutní srdeční selhání na interní klinice. Mortalita stoupá s věkem a nejhorší prognózu měli nemocní se systolickým krevním tlakem < 110 mmHg^(5,6).

Hlavní příčinou úmrtí je terminální srdeční selhání a náhlá smrt, pacienti s lehčí formou nemoci jsou ohroženi především náhlou smrtí, pacienti s těžší formou spíše nezvratným srdečním selháním (**tabulka 2**).

Dosud se nepodařilo a pravděpodobně se ani nikdy nepodaří najít parametr, který by určil prognózu jednotlivého nemocného, přesto však jsou některé sledované ukazatele, laboratorní či pomocné, spojeny s lepší či horší prognózou nemocného^(3,4,18).

Význam některých neinvazivních a dostupných parametrů pro odhad úmrtnosti uvádíme v následujícím přehledu.

1. Věk

Věk není významným prognostickým faktorem úmrtnosti u mladší a střední generace. Riziko úmrtí stoupá až u nemocných starších 65 let a to asi na dvojnásobek.

2. Pohlaví

Pohlaví není všeobecně uznáváno jako významný faktor pro odhad úmrtnosti, i když ve Framinghamské studii

Tabulka 1. Úmrtnost ve Framinghamské studii

	Průměrná doba přežití (roky)	Jednoletá úmrtnost (%)	Pětiletá úmrtnost (%)
Muži	3,21	21	65
Ženy	5,39	12	47
celkem	4,28	17	56

Tabulka 2. Úmrtnost podle tíže onemocnění

Funkční třída NYHA	Jednoletá úmrtnost (%)	Náhlá smrt (%)
II	5-15	50-80
III	20-25	30-50
IV	30-70	5-30

délka přežití od stanovení diagnózy byla u žen dvakrát větší než u mužů. Podobně při analýze studie DIG měli muži na placebo horší prognózu než ženy (úmrtí M 36,9 % vs Ž 28,9 %; $p < 0,001$). Naopak například ve studii SOLVD (Study of Left Ventricular Dysfunction) byla u žen jednoletá úmrtnost vyšší než u mužů (12 % vs 9 %). Pohlaví je rizikovým faktorem vzniku chronického srdečního selhání, a prakticky ve všech studiích u této nemoci převažují muži nad ženami a ve studiích s chronickým srdečním selháním z důvodu ischemické choroby srdeční je tento poměr více než dvojnásobný. To vyplývá z faktu, že u mužů je ischemická choroba srdeční 4x častější než u žen⁽⁴⁾.

3. Základní diagnóza

Ischemická choroba srdeční se v několika pracích ukázala být významným prediktivním faktorem pro odhad úmrtnosti a to jak u pacientů s těžkou formou chronického srdečního selhání, tak u pacientů s lehčími formami tohoto onemocnění. V posledních letech však nebyl pozorován výraznější rozdíl v úmrtnosti na chronické srdeční selhání z důvodu ICHS a dilatační kardiomyopatie⁽²⁰⁾.

4. Délka nemoci

Délka nemoci není významným prognostickým faktorem. Podíváme-li se na data z Framinghamské studie, pak pokud nemocní přežijí prvních 90 dní od stanovení diagnózy, nemá datum diagnózy význam pro prognózu a průměrná úmrtnost se každý rok pohybuje kolem 15 %. Bylo by tedy chybné interpretovat skutečnost, že průměrná pětiletá mortalita je 55 % pro ty nemocné, kteří mají tuto diagnózu stanovenou před 4 lety tak, že do roka z nich více než polovina zemře.

5. NYHA klasifikace

Ve většině prací má NYHA klasifikace prediktivní význam pro odhad prognózy nemocných. Především je poukazováno na velmi špatnou prognózu nemocných ve funkčním stadiu IV, kde jednoletá úmrtnost přesahuje 50 % a mnohdy se blíží 100 %. Naopak funkční stadium NYHA I je spojeno s dobrou prognózou a jednoletou úmrtností pod 10 %⁽¹⁷⁾.

6. Laboratorní parametry

6a. Plazmatická koncentrace sodíku

Hyponatrémie je projevem zvýšené aktivity neurohumorálních působků. Vzhledem k tomu, že zvýšená reninová aktivita byla opakovaně prokázána jako významný prediktivní faktor mortality, nepřekvapí proto ani zjištění že i hyponatrémie byla prokázána jako významný prognostický faktor. Někteří autoři považují za závažný pokles hladiny natria pod 137 mmol/l, jiní až pokles pod 135 mmol/l⁽⁶⁾.

6b. Plazmatické koncentrace kreatininu

Zvýšení hladiny kreatininu je ukazatelem zhoršených renálních funkcí v důsledku nízkého minutového výdeje a špatného prokrvení ledvin a stává se negativním prognostickým ukazatelem.

6c. Natriuretické peptidy

Jako velmi citlivý prognostický parametr je považována plazmatická hladina natriuretických peptidů. Pacienti se srdečním selháním a vysokými plazmatickými koncentracemi BNP mají vysokou kardiovaskulární i celkovou mortalitu bez závislosti na věku, funkční klasifikaci NYHA, předchozích infarktech myokardu, ejekční frakci či maximální spotřebě kyslíku při zátěži. Zvýšení BNP je prediktivním faktorem náhlé smrti, se zvýšením četností hospitalizací či s nutností srdeční transplantace.

7. RTG vyšetření srdce a plic

Význam kardiotorakálního indexu pro prognózu chronického srdečního selhání byl popsán začátkem 80. let a od té doby byl opakovaně potvrzen. Za výrazně zvýšené riziko je považován především vzestup KTI nad 60 %. Pacienti bez známek plicního městnání anebo jen s redistribucí plicní kresby mají jednoletou úmrtnost pod 10 %, pacienti s intersticiálním plicním edémem kolem 30 % a pacienti se známkami chronického alveolárního edému téměř 100 %⁽⁵⁾.

8. Echokardiografické parametry

Za velmi nepříznivé je považováno snížení ejekční frakce pod 20 %, naopak není-li ejekční frakce snížena a při echokardiografii nalezneme jen poruchu diastolické funkce levé komory, pak je prognóza dobrá. Hodnoty, se kterými se setkáme nejčastěji - tedy mezi 20-40 % - mají malou výpočetní hodnotu pro odhad prognózy. Již samotné objemové parametry - enddiastolický a endsystolický objem se v některých pracích ukázaly být statisticky významné pro odhad úmrtnosti u pacientů s chronickým srdečním selháním⁽¹⁴⁾.

9. Zátěžové vyšetření

Z parametrů získaných při spiroergometrickém vyšetření se ukázala vrcholová spotřeba kyslíku (peak VO₂) být významným prognostickým faktorem pro odhad mortality^(5,6).

Závěr

Výskyt srdečního selhání je vysoký a pohybuje se od 0,2 až 4 % s nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Za nepříznivé prognostické faktory s úmrtností do jednoho roku více než 30 % (mnohdy více než 50 %) považujeme věk nad 65 let, funkční klasifikaci NYHA IV, kardiotorakální index nad 60 %, intersticiální či alveolární plicní edém na RTG snímku, zvýšenou plazmatickou koncentrací BNP, hyponatrémii pod 135 mmol/l, ejekční frakci pod 20 % a vrcholovou spotřebu kyslíku pod 10 ml/kg/min.

Podpořeno VVZ MŠMT 0021622402

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
I.interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 61 Brno
e-mail: jvitovec@med.muni.cz

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika FN Brno Bohunice

Literatura

1. Cleland JGF, Cohen-Solal A, Cosin Aguilar J, et al. for the IMPROVEMENT Investigators. Management of heart failure in primary care (the IMPROVEMENT of Heart Failure Programme): an International Survey. *Lancet* 2002; 360: 1631 - 9.
2. Levy D, Kenchaiah S, Larson M, et al. Long-term trend in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1397 - 1402.
3. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293 - 302.
4. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect digoxin for treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403 - 1411.
5. Špinar J, Vitovec J, Špác J, et al. Noninvasive prognostic factors in chronic heart failure. One year survival of 300 patients with a diagnosis of chronic heart failure due to ischemic heart disease or dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996; 56: 283 - 288.
6. Špinarová L, Toman J. Humorální změny u chronického srdečního selhání. *Cor Vasa* 2001; 43: 513 - 519.
7. Di Lenarda A, Secoli G, Perkan A, et al. Changing mortality in dilated cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994; 72: Suppl: S46 - S51.
8. Stevenson WG, Stevenson LW, Middlekauff HR, et al. Improving survival for patients with advanced heart failure: a study of 737 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1417 - 23.
9. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66 547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000; 102: 1126 - 31.
10. Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107 - 15.
11. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159: 29 - 34.
12. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE Jr. Epidemiological approaches to heart disease: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1951; 41: 279 - 86.
13. Kannel WB, Feinleib M, McNamara PM, et al. An investigation of coronary heart disease in families: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 281 - 90.
14. Shurtleff D. Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death: Framingham Heart Study 18-year follow-up. Washington, D.C.: Government Printing Office, 1974: 7 - 25.
15. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham Study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441 - 6.
16. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557 - 62.
17. Schocken DD, Arrieta MI, Leaverton PE, et al. Prevalence and mortality rate of congestive heart failure in the United States. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 301 - 6.
18. Brophy JM. Epidemiology of congestive heart failure: Canadian data from 1970 to 1989. *Can J Cardiol* 1992; 8: 495 - 8.
19. Kannel WB, Ho K, Thom T. Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J* 1994; 72: Suppl: S3 - S9.
20. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565 - 74.



Bisocard®
1. generický bisoprolol

tbl. 30 x 5 a 10 mg 60 x 5 a 10 mg

60 x 5 a 10 mg
NAJNIŽŠÍ DOPLATOK v ATC
od 1. apríla 2006

VALEANT
Pharmaceuticals International
Valeant Czech Pharma, s. r. o. - OZ

NATRIURETICKÉ PEPTIDY V DIAGNOSTICE SRDEČNÍ DYSFUNKCE

Lenka Špinarová, Jiří Vitovec

Je podán přehled natriuretických peptidů a jejich působení za patologických stavů. Pro diagnostiku srdečního selhání jsou nejvíce využívány koncentrace BNP a NT-pro BNP. Jsou rozebrány jejich hodnoty pro diagnózu akutního i chronického srdečního selhání a rovněž jejich význam prognostický.

Klíčová slova: Natriuretické peptidy, srdeční selhání, diagnostika, prognóza

NATRIURETIC PEPTIDES IN DIAGNOSIS OF HEART DYSFUNCTION

Pathophysiology of natriuretic peptides is described in the article. The most important natriuretic peptides for the diagnosis of heart failure are BNP and NT-proBNP. We discuss their values for the diagnosis of acute and chronic heart failure and their significance for the prognosis.

Key words: Natriuretic peptides, heart failure, prognosis

Kardiol.prax 2006; 4 (1): 10-12

Úvod

Historie natriuretických peptidů má 25 let. Počátky sahají do roku 1981, kdy byl popsán extrakt ze srdečních síní, který způsobuje natriurézou a vazodilataci. V roce 1984 byla popsána chemická struktura síňového natriuretického peptidu ANP, v roce 1988 byl izolovaný z mozku prasete brain natriuretic peptid-BNP a v roce 1990 C-natriuretic peptid. Účinky natriuretických peptidů shrnuje **tabulka 1**. Pro praxi má největší význam určování koncentrací BNP či NT-pro BNP.

Natriuretické peptidy jako srdeční biomarkery

Pro klinickou praxi se pro diagnostiku ukázalo nejužitečnější určovat BNP a NT-pro BNP, které odhalují tíži onemocnění a prognózu nemocných lépe než ANP.^(1,2,3,4)

Stanovení ANP se nejeví jako výhodné, protože ANP se rychle vyplavuje z cytoplazmy, má malý vzestup syntézy de novo a velmi krátký biologický poločas: 30-300 s. BNP má naopak kontinuální vyplavování, značný vzestup syntézy de novo, delší biologický poločas, lepší stabilitu v oběhu než ANP a je produkován větší masou kardiomyocytů.

U akutního i chronického srdečního selhání dochází ke zvýšené produkci BNP. V plazmě lze stanovit koncentraci BNP a NT-pro BNP. BNP má oproti NT-pro BNP kratší poločas, není závislý na věku a je vylučován pomocí specifických receptorů. NT-proBNP má delší poločas, je závislý na věku a je vylučován ledvinami^(5,6,7).

Byla popsána vysoká korelace mezi koncentracemi BNP a NT-pro BNP, $r < 0,93^{(8)}$. U nemocných s prokázaným srdečním selháním existuje vysoká interindividuální variabilita hodnot BNP (NT-pro BNP), proto má význam provádět vyšetření opakovaně. Před vlastním odběrem je nutný 20 minutový klid na lůžku.

Stanovení BNP se na základě prokázaných dat stalo součástí algoritmu používaného pro diagnostiku srdečního selhání a bylo zařazeno do Guidelines Evropské kardiologické společnosti^(9,10).

Srdeční selhání

Diagnostika porušené funkce levé komory, hlavně v časných stadiích a u málo symptomatických nemocných je svízelná. Senzitivita BNP je 90 % a specificita 76 %. Ve studii BNP (Breathing Not Properly) bylo na urgentním příjmu vyšetřeno 1586 nemocných pro dušnost. Nejvyšší plazmatické koncentrace BNP byly u nemocných s dušností na podkladě srdečního selhání, středně zvýšené u dušnosti nekardiálního původu u nemocných s anamnézou dysfunkce levé komory a nejnižší u pacientů bez známek srdečního selhání či poruchy funkce levé komory. Obdobně byly v této studii koncentrace BNP vyšší u funkčních tříd NYHA III a IV ve srovnání s NYHA I a II. Hodnota BNP nižší než 100 pg/ml vylučovala srdeční selhání, hodnoty 100-500 pg/ml srdeční selhání nevylučovaly a hodnota více než 500 pg/ml potvrzovala srdeční selhání s pravděpodobností 95 %^(5,11).

Hodnoty navržené jako normy pro NT-pro BNP vycházejí ze studie PRIDE.

Studie zahrnuje pacienty z USA, Španělska, Nového Zélandu a Nizozemí. Cílem bylo stanovení standardu NT-pro BNP pro velkou mezinárodní populaci pacientů s dušností. Jednalo se o prospektivní data ze 4 center na 3 kontinentech.

Do studie bylo zařazeno 1256 pacientů s dušností. Byly hledány optimální limity pro diagnózu a prognózu pacientů pomocí ROC analýzy. 720 pacientů (57,3 %) mělo akutní srdeční selhání, z nich 60 % mělo nově vzniklé akutní srdeční selhání a 40 % dekompenzaci již dříve přítomného srdečního selhání. Medián NT-pro BNP pacientů s akutním selháním byl 5669 vs 177 pg/ml, u těch kteří akutní srdeční selhání neměli, $p < 0,001$. NT-pro BNP koreloval s tíží symptomů, $p < 0,008$.

Hodnoty pod 300 pg/ml vylučují akutní srdeční selhání, 300-1800 pg/ml hodnotí akutní srdeční selhání jako možné a hodnoty nad 1800 pg/ml potvrzují akutní srdeční selhání. Hraniční koncentrace NT-pro BNP pro akutní srdeční selhání, bez ohledu na věk, byla 300 pg/ml s 98 % negativní prediktivní hodnotou.

S ohledem na věk byly vypočítány následující hodnoty, které identifikovaly akutní srdeční selhání: u pacientů pod 50 let 450 pg/ml, u 50-75 letých 900 pg/ml a nad 75 let 1800 pg/ml se senzitivitou 92 % a specifivitou 84 %. Rozdělení podle pohlaví nezlepšilo ani senzitivitu ani specificitu⁽¹²⁾.

Při podezření na chronické srdeční selhání je brána jako hraniční hodnota NT-pro BNP 125 pg/ml, u nemocných nad 75 let je tato hodnota více než 450 pg/ml^(5,12).

Zvýšené koncentrace NT-pro BNP byly nejsilnějším nezávislým prediktorem městnavého srdečního selhání, $p < 0,00001$, bez ohledu na ledvinné funkce. Koncentrace NT-pro BNP byla rovněž nejsilnějším prediktorem úmrtí do 60 dnů, $p < 0,0006$.

Studie FINN-AKVA se snažila určit, které ze série stanovení koncentrací NT-pro BNP od přijetí do nemocnice až po dobu 4 týdnů od propuštění je nejdůležitější pro prognózu pacientů. Celkem bylo sledováno 622 pacientů s akutním srdečním selháním (buď nově vzniklým nebo dekompenzací chronického srdečního selhání). Hodnoty NT-pro BNP byly stanoveny v den příjmu, 2 dny po přijetí a 4 týdny po propuštění. Doba sledování byla 6 měsíců. Byly srovnány hodnoty mediánu NT-pro BNP mezi pacienty, kteří přežili nebo zemřeli během 6 měsíců. V každém časovém intervalu měli přeživající nižší hodnoty NT-pro BNP než zemřelí. Relativní snížení NT-pro BNP bylo výraznější u přeživajících. Nejvýznamnější změnou vzhledem k 6 měsíční prognóze byl pokles NT-pro BNP mezi vstupní hodnotou a hodnotou 2. den o více než 50 %⁽¹³⁾.

Podobně se významem krátkodobého monitorování koncentrací NT-pro BNP pro prognózu pacientů zabývá práce dr. Bettencourta. Do studie bylo zahrnuto 182 pacientů, kteří byli sledováni 6 měsíců. Primárním cílem byla rehospitalizace nebo úmrtí. 26 pacientů zemřelo v nemocnici. Medián NT-pro BNP při přijetí byl 6778 pg/ml a při propuštění 4137 pg/ml, $p < 0,001$. Pacienti byli rozděleni do 3 skupin:

1. pokles NT-pro BNP nejméně o 30 %, $n = 82$
2. beze změny koncentrace, $n = 49$
3. zvýšení NT-pro BNP nejméně o 30 %, $n = 25$.

Primární cíl byl dosažen u 42,9 % pacientů. Parametry, které byly spojeny s rizikem úmrtí a/nebo rehospitalizace při univariátní analýze: délka hospitalizace, tepová frekvence, známky objemového přetížení, neužívání ACE inhibitorů, NYHA třída při přijetí, koncentrace NT-pro BNP při přijetí a při propuštění a změna v koncentraci NT-pro BNP. Nezávislé parametry spojené s rizikem rehospitalizace nebo úmrtí bylo: objemové přetížení a změna v koncentraci NT-pro BNP. Tyto výsledky ukazují, že změna v koncentraci NT-pro BNP během hospitalizace, tak jako i hodnoty NT-pro BNP před propuštěním, jsou prediktory rehospitalizace nebo úmrtí v následujících 6 měsících po propuštění pacientů se srdečním selháním⁽¹⁴⁾.

Měření koncentrací NT-proBNP by tak mohlo pomoci při rozhodování kdy pacienta propustit a také při rozhodnutí o zintenzivnění terapie srdečního selhání^(15,16).

Asymptomatická porucha systolické funkce levé komory

Tato porucha funkce, která nevyvolává zatím příznaky srdeční nedostatečnosti, je stejně častá jako symptomatické srdeční selhání a snaha o jednoduchou diagnostickou metodu je zřejmá. Jsou to nemocní s diabetem mellitem, po srdečním infarktu, s terminálním renálním selháním nebo onkologičtí nemocní léčení antracykliny. Zde je však určení plazmatických koncentrací méně přesné, protože se koncentrace u nemocných NYHA I a II překrývají^(3,4,7,12).

Diastolická dysfunkce

U nemocných s diastolickým selháním nebo srdečním selháním se zachovalou systolickou funkcí u starších nemocných, hypertoniků, aortální stenózy, hypertrofické nebo restriktivní kardiomyopatie stoupá plazmatická koncentrace BNP. Koncentrace BNP jsou však vyšší u pacientů se systolickou dysfunkcí než u izolované diastolické dysfunkce a nejvyšší jsou u kombinované systolické i diastolické dysfunkce. U pacientů se zachovalou systolickou funkcí koreluje koncentrace BNP s tíží diastolické dysfunkce. Postupně narůstá u porušené relaxace a nejvyšší je u pacientů s restriktivním plněním LK^(7,17,18).

Pravostranné srdeční selhání

Vzestup BNP u onemocnění pravé komory či stavů, které vedou k postižení pravé komory, není tak jednoznačný jako u levostranného selhávání, ale koncentrace mohou být zvýšené například u plicní embolie⁽¹⁹⁾.

U pacientů, kteří mají současnou dysfunkci levé i pravé komory srdeční, byly nalezeny vyšší koncentrace BNP než u pacientů s pouhou levokomorovou dysfunkcí^(20, 21).

BNP jako prognostický ukazatel

Pacienti se srdečním selháním a vysokými plazmatickými koncentracemi BNP mají vysokou kardiovaskulární i celkovou mortalitu bez závislosti na věku, funkční klasifikaci NYHA, předchozích infarktech myokardu, ejekční frakci či maximální spotřebě kyslíku při zátěži. Těžké zvýšení BNP je prediktivním faktorem náhlé smrti či nutnosti srdeční transplantace^(22,23).

Zvýšené hodnoty BNP jsou také spojené s rizikem náhlé smrti a se zvýšením četností hospitalizací u pacientů s chronickým srdečním selháním. BNP poskytuje stejnou prognostickou informaci i pro diastolické srdeční selhání.

Pacienti, kteří mají navzdory intenzivní léčbě srdečního selhání zvýšenou koncentrací BNP, mají riziko nepříznivého vývoje.

Tabulka 1. Působení natriuretických peptidů

LEDVNY	CÉVY	SRDCE	NEUROHUMORÁLNÍ SYSTÉM
Zvýšení GF	arteriodilatace	lusitropní vliv	zvýšení vagového tonu
Snížení reabsorpce Na	venodilatace	antifibrotický vliv	snížení sympatické aktivity
	antiproliferace	antiproliferace	snížení reninové aktivity
			snížení sekrece aldosteronu

BNP je také nezávislým prognostickým ukazatelem mortality u pacientů s asymptomatickou dysfunkcí levé komory, který je nadřazený hladině noradrenalinu nebo objemům levé komory^(24, 25).

U pacientů s akutním srdečním selháním, je BNP nezávislým prediktorem kardiovaskulární mortality a je také předpovědním ukazatelem dalšího klinického vývoje u pacientů hospitalizovaných s dekompenzovaným srdečním selháním. Pomocí měření koncentrací BNP před propuštěním můžeme identifikovat pacienty, kteří mají nízké riziko rehospitalizace v průběhu následného měsíce^(26,27).

BNP má prognostickou výpovědní hodnotu také u jiných onemocnění či syndromů než je srdeční selhání. Zvýšené hodnoty BNP po akutním srdečním infarktu odhalují pacienty s horší prognózou, pozdějším rozvojem srdečního selhání, remodelací levé komory a úmrtím, bez ohledu na jejich věk. Dokonce pacienti s nestabilní anginou pectoris bez známek nekrózy mají při zvýšené koncentraci BNP vyšší riziko úmrtí⁽⁷⁾.

Rovněž ve velkých farmakologických studiích u pacientů se srdečním selháním: ANZ Heart failure Study (NYHA II-III) a COPERNICUS (NYHA IV) byl medián NT-pro BNP prediktorem mortality pacientů. Dosud největší neurohumorální databázi ze studií u srdečního selhání má studie ValHeft.

BNP a noradrenalin byl stanoven u 4300 pacientů z 5010. BNP byl statisticky významným prediktorem mortality⁽²⁸⁾.

Mimo významu pro prognózu se používá BNP či NT-pro BNP také k monitoraci léčby pacientů s chronic-

kým srdečním selháním⁽²⁹⁾. První slibné výsledky léčby chronického srdečního selhání vedené podle hladin BNP či NT-pro BNP, budou vyžadovat ověření na větších klinických souborech.

Určení BNP/NT-proBNP patří mezi jedny z velmi užitečných ukazatelů, které při dynamickém sledování mohou předpovědět nepříznivý průběh onemocnění a určit efekt léčby srdečního selhání. Můžeme konstatovat, že normální hodnota plazmatické koncentrace BNP vylučuje srdeční selhání a naopak vysoké hodnoty diagnózu srdečního selhání potvrzují^(7,11,14,15,29).

Závěr

V současnosti je z natriuretických peptidů využíván nejvíce BNP a NT-proBNP. Stanovení jejich koncentrací má velký význam zejména pro ambulantního lékaře, kterého může vést k tomu, který pacient má být dále vyšetřován a sledován. Kardiologové mohou využívat hladiny BNP nebo NT-proBNP k vedení účinné léčby pacientů se srdečním selháním a stratifikaci rizika^(23,29).

Podpořeno záměrem MSM 0021622402.

Adresa pro korespondenci:

Prof. MUDr. Lenka Špinarová, PhD, FESC
1. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny
Pekarská 53, 956 91 Brno
e-mail: lenka.spinarova@fnusa.cz

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
1. interní kardiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

Literatura

- Davis M, Espiner E, Richards AM et al. Plasma brain natriuretic peptide in assessment of acute dyspnoea. *Lancet* 1994; 343: 440-444.
- Maisel AS, Krishnaswamy P et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *New Eng J Med* 2002; 347: 161-167.
- Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P et al. Utility of B-type natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Amer Heart J* 2001; 141: 367-374.
- Morrison LK, Harisson A, Krishnaswamy P et al. Utility of a rapid B-type natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.
- Špinar J, Vítovec J. Normy pro BNP a NT-pro BNP stanoveny. *Cor et Vasa* 2005; 47: 395-398.
- Hradec J. Mohou se stát natriuretické peptidy kříšťalovou koulí kardiologa? *JACC-CZ* 2003; 5: 255-257.
- Vítovec J, Špinarová L. Natriuretické peptidy - diagnostika a léčba. *Remedia* 2004; 14: 177-181.
- Engliš M, Jabor A. Natriuretické peptidy v diagnostice, stanovení prognózy a optimalizaci léčby srdeční dysfunkce a srdečního selhání. *Lab Aktuell CS* 2001; 4: 4-8.
- Nieminen MS, Boehm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 383-416.
- Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140.
- Maisel A, McCord J, Nowak RM et al. Results from Breathing Not Properly Study (BNP). *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010-2017.
- Januzzi LJ, Camargo CA, Anwarudin S et al. The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 95: 948-954.
- Hajrila VP, Siirila-Waris K, Peuhkurinen K et al. FINN-AKVA Finnish Acute Heart Failure study-Prognostic significance of NT-proBNP as early follow-up. Abstract Book proCardio Symposium, 3rd International Symposium on NT-proBNP, May 27-28, 2005, Dresden, Germany.
- Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-Brain Natriuretic Peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168-2174.
- Oral I. Natriuretické peptidy - současný stav klinického využití jejich stanovení. *Vnitřní Léč* 2003; 49: 521-523.

- Málek F. Natriuretické peptidy. *Remedia* 2002; 12: 146-149.
- de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 1-7.
- Staněk V. Kardiologie a biochemie. Znamenají natriuretické peptidy novou éru v diagnostice a kontrole léčby srdečního selhání? *Cor et Vasa* 2002; 44: 504-505.
- Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.
- Mariano-Goulart D, Eberle MC, Boudousq V et al. Major increase in brain natriuretic peptide indicates right ventricular systolic dysfunction in patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 2003; 5: 481-488.
- Špinarová L, Toman J, Meluzín J et al. Natriuretic peptides and myocardial function in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr* 2003; 4: Suppl. 1: S 34.
- Stanek B, Freay B, Hulsmann M et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436-442.
- Kubánek M, Málek I, Kautzner J et al. The value of B-type natriuretic peptide and big endothelin-1 for detection of severe pulmonary hypertension in heart transplant candidates. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 1149-1155.
- Stejskal D, Lačňák B, Oral I a spol. Mozkový natriuretický peptid (BNP). *Prakt Léč* 2003; 83: 76-78.
- Špinarová L, Toman J. Humorální změny u chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 43: 513-519.
- Cowie MR, Jourdain P, Maisel A et al. Clinical applications of B-type natriuretic peptide (BNP) testing. *Eur Heart J* 2003; 24: 710-718.
- Verdiani V, Nozzoli C, Bacci F et al. Pre-discharge B-type natriuretic peptide predicts early recurrence of decompensated heart failure in patients admitted to general unit. *Eur J Heart Failure* 2005; 7: 566-571.
- Anand IS, Fischer LD, Chiang YT et al. Changes in Brain Natriuretic Peptide and Norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2003; 107: 1278-12.
- Lupínek P, Málek I, Kautzner J et al. N-terminální proBNP u nemocných s pokročilým srdečním selháním: význam pro neinvazivní odhad hemodynamického stavu. *Cor et Vasa* 2005; 47: 371-374.

BLOKÁDA RAAS A SYMPATIKU - ZÁKLAD FARMAKOLOGICKÉ LÉČBY SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Jindřich Špinar, Jiří Vítovec

Chronické srdeční selhání je dnes nazýváno epidemií 21. století a přes velký rozvoj farmakologické i nefarmakologické léčby je stále spojeno s velmi špatnou prognózou. Základem farmakoterapie systolického srdečního selhání je kombinovaná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) pomocí ACE inhibitorů a/nebo AII antagonistů a blokáda sympatického systému pomocí beta blokátorů. K této kombinaci přidáváme blokátory aldosteronu. U diastolického srdečního selhání je základem léčby kontrola krevního tlaku, srdečního rytmu a tepové frekvence, proto jsou na prvním místě beta blokátory, ke kterým preparáty blokující RAAS přidáváme. U všech preparátů začínáme nízkými dávkami, které postupně titrujeme do dávek pacientem nejlépe tolerovaných, pouze u blokátorů aldosteronu zůstáváme na počátečních nízkých dávkách.

Klíčová slova: srdeční selhání, ACE inhibitory, AII antagonisté, beta blokátory, blokátory aldosteronu

BLOCADE OF RAAS AND SYMPATHETIC NERVE-BASIC PHARMACOTHERAPY FOR HEART FAILURE

Chronic heart failure is called the epidemic of the 21st century and remains to have a poor prognosis even that there is a huge progress in the pharmacological and nonpharmacological treatment. The cornerstone of the treatment of the chronic systolic heart failure is a combined blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) by ACE inhibitors and AII blockers and sympathetic nervous system by beta blockers. The aldosterone blocker is recommended to be added to this combined blockade. The basic approach of treatment of the diastolic heart failure is a proper control of blood pressure, heart rhythm and heart rate, mostly by the use of beta blockers. Drugs acting via RAAS are added to the beta blockers. The initial dose of all classes should be small and slowly up titrated to doses best titrated by the patient. Aldosterone blocker should remain on a small dose.

Key words: heart failure, ACE inhibitors, AII blockers, beta blockers, aldosterone blockers

Kardiolog. prax. 2006; 4 (1): 13-18

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u 0,4-2 % populace s výrazným nárůstem ve vyšších věkových skupinách. Na základě výsledků průzkumu EUROHEART Survey je pro východní Evropu udávána prevalence 1,3 %⁽⁵⁾. Zlepšená léčba akutních stavů (hlavně akutního infarktu myokardu) umožňuje, aby více nemocných dospělo do chronického srdečního selhání. Onemocnění má špatnou prognózu, diagnostika i léčba jsou náročné, a to nejen medicínsky, ale i ekonomicky.

Přístup k nemocnému se srdeční insuficiencí se během posledního desetiletí výrazně změnil. Současná terapie je zaměřena nejen na ovlivnění symptomů, ale především na ovlivnění výskytu a progresu srdečního selhání a na snížení úmrtnosti. Společně se o zlepšení a prodloužení života snaží neustále se vylepšující farmakoterapie společně s velmi rychle postupující nefarmakologickou léčbou, především resynchronizační terapií a implantabilními kardiovertery.

Nejčastější příčinou chronického srdečního selhání u nás je ischemická choroba srdeční (ICHS), často ve spojení s hypertenzí, a to obzvláště ve starším věku. Na druhém místě stojí dilatační kardiomyopatie, ostatní choroby jsou méně časté. Srdeční selhání je syndromem a je třeba vždy stanovit základní diagnózu, která k tomuto stavu vedla. Pokud není možná léčba kauzální-revaskularizace u ICHS a korekce vady u chlopňových vad, jsou základní principy léčby stejné, bez ohledu na etiologii a liší se spíše podle tí-

že onemocnění (diastolické vs systolické selhání, akutní vs chronické selhání) a podle doprovodné doporučené medikace (antiagregace, statiny atd.)^(10,16,17).

Základem léčby chronického srdečního selhání, lehkého i těžkého, je blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a systému sympatického. Tohoto dosahujeme 4 lékovými skupinami:

- ACE inhibitory
- AII antagonisté
- Blokátory aldosteronu
- Beta blokátory

Inhibitory angiotenzin-konvertujícího enzymu (ACE-I)

Inhibitory ACE nepochybně představují největší pokrok v léčbě chronického srdečního selhání v posledních 20 letech⁽⁴⁾. Jsou dnes při chronickém srdečním selhání i při asymptomatické systolické dysfunkci levé komory léky první volby. Pro málokterou skupinu léků existují tak jednoznačné a přesvědčivé důkazy prospěšnosti jako pro inhibitory ACE v léčbě srdečního selhání. Metaanalýza klinických studií ukázala, že průměrný pokles mortality je o 23 % a součtu mortality a morbidit (vyjádřené počtem hospitalizací) dokonce o 35 %. Vyjádříme-li to jinak, pak léčením 1000 nemocných se srdečním selháním inhibitory ACE po dobu jednoho roku se zabráni 13 úmrtím, 65 hospitalizacím pro zhoršení srdečního selhání a 99 hospitalizacím z jakéhokoliv důvodů.



CIBIS III

Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study III



Concor[®] COR bisoprolol

jediný bisoprolol na liečbu chronického srdcového zlyhania

Začatie terapie  **Concor[®] COR -om u pacientov
s chronickým srdcovým zlyhaním:**

-  **redukuje mortalitu o 28 % (6 mes., NS), redukuje mortalitu o 31 % (1 rok, NS)**
-  **prináša vyššiu šancu profitovať z následnej kombinácie BB + ACEi**
-  **je porovnateľné s ACE inhibítorom**

DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.105.582320

CONCOR[®] COR 2,5; 5; 10 mg bisoprolol fumarát, tbl flm

Skrátená informácia o lieku • **Indikácie:** Liečba stabilného chronického stredne ťažkého až ťažkého srdcového zlyhania spolu s ACE inhibítormi a diuretikami, prípadne srdcovými glykozidmi. • **Dávkovanie a spôsob užívania:** Dávky určí vždy lekár a priebežne ich upravuje. Liečbu stabilného chronického srdcového zlyhania bisoprololom treba začať titračnou fázou: 1,25 mg - 10 mg raz denne. • **Špeciálne upozornenia:** Ukončenie terapie bisoprololom sa nemá robiť náhle, okrem prípadov keď je to jasne indikované. • **Kontraindikácie:** Akútne srdcové zlyhanie alebo počas epizód dekompenzácie srdcového zlyhania, ktoré vyžaduje i. v. inotropnú terapiu; kardiogénny šok, AV blokáda druhého alebo tretieho stupňa (bez kardiostimulátora), Sick sinus syndróm, sinoatriálna blokáda, pred začatím liečby bradykardia s frekvenciou nižšou ako 60 úderov/min, hypotenzia (systolický krvný tlak menej ako 100 mm Hg), ťažká bronchiálna astma alebo ťažká chronická obštrukčná bronchopulmonálna choroba, posledné štádiá periférnej arteriálnej obštrukčnej choroby a Raynaudov syndróm, neliečený feochromocytóm, metabolická acidóza, hypersenzitivita na bisoprolol alebo na ktorýkoľvek z excipientov. • **Nežiaduce účinky:** Srdcové zlyhanie, dyspnoe, malátnosť, kardiomyopatia, bradykardia, hypotenzia, tachykardia, únava. • **Dátum poslednej revízie textu:** február 2002. Podrobné informácie o lieku nájdete v Súhrne charakteristických vlastností, alebo na doleuvedenej adrese.

MERCK Pharma, k. s., Tuhovská 3, 830 06 Bratislava 36, P. O. BOX 34, SLOVENSKO, tel.: 02/ 49 26 71 11



Na našem trhu je k dispozici řada inhibitorů ACE, lišících se především farmakokinetickými vlastnostmi. Tak například captopril má krátkodobý účinek a je ho třeba podávat 3x denně, enalapril se podává 2x denně, ostatní se podávají pouze 1x denně. Rozdíly v jejich účincích a ve výskytu nežádoucích účinků jsou však nepodstatné. Vzhledem k individuální hypotenzní odpovědi nemocných a možnému zhoršení renálních funkcí (zejména u starších nemocných s preexistující chronickou renální insuficiencí) je nutné léčbu zahajovat malou, tzv. testovací dávkou, a dávku postupně zvyšovat až do maximální tolerované. Přehled u nás dostupných inhibitorů ACE a jejich doporučené dávkování při chronickém srdečním selhání jsou uvedeny v **tabulce 1**, doporučujeme podávat ty ACE inhibitory, které se dávají 1x denně a které mají prokazatelná mortalitní data u srdečního selhání, nebo ICHS bez selhání, což je lisinopril (studie ATLAS)⁽¹¹⁾, perindopril (studie EURO-PA)⁽²⁰⁾, ramipril (studie HOPE a AIRE)⁽¹⁹⁾ a trandolapril (studie PEACE a TRACE).

Inhibitory ACE jsou indikovány u každého nemocného se symptomatickým CHSS, které vzniklo na podkladě systolické dysfunkce levé komory, pokud nemá kontraindikace nebo je netoleruje. Samozřejmě by jimi měli být léčeni všichni nemocní, kteří užívají diuretika. U nemocných s asymptomatickou systolickou dysfunkcí levé komory zmenšují pravděpodobnost rozvoje srdečního selhání. Při středně těžkém a těžkém CHSS výrazně zmenšují potíže nemocných, zvyšují jejich toleranci zátěže, snižují počet nutných hospitalizací pro zhoršení srdečního selhání či z jiných kardiovaskulárních důvodů a významně snižují mortalitu.

Inhibitory ACE jsou dobře snášeny. Nežádoucí účinky nejsou, s výjimkou hypotenze a dráždivého kašle, časté. Jsou to zhoršení renální insuficience, častější u starších lidí, kožní vyrážky, angioneurotický edém, poruchy chuti, vzácně leukopenie a glomerulopatie s proteinurií. Nebezpečná může být kombinace s kalium šetřícími diuretiky (vyjma malých dávek spironolactonu) nebo pokračující suplementace kalia při současné diuretické léčbě pro možný vznik hyperkalemie. Kontraindikacemi jejich podání je těžší renální insuficience (ve většině klinických studií byla hladina kreatininu > 180 umol/l vylučo-

Tabulka 1. Doporučené denní dávky inhibitorů ACE při chronickém srdečním selhání

Léčivo	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
captopril	3x6,25	3x25-50
cilazapril	1x0,5	1x2,5
enalapril	1x2,5	2x10
fosinopril	1x10	1x20
lisinopril	1x2,5	1x20-35
perindopril	1x2	1x4-8
quinapril	1x2,5-5	1x10-20
ramipril	1x1,25-2,5	1x5-10
spirapril	1x3	1x6
trandolapril	1x0,5-1,0	1x2-4

vacím kritériem, ESC doporučení uvádí jako kontraindikaci kreatinin > 250 umol/l), hyponatremie a hypovolemie po předchozí masivní diuretické léčbě, absolutní kontraindikací pak oboustranná stenóza renálních tepen a výskyt angioneurotického edému v anamnéze. Úporný dráždivý kašel se objevuje u 5-10% nemocných a obvykle vede k nutnosti vysazení inhibitoru ACE. Změna preparátu za jiný obvykle nepomůže, někdy kašel vymizí po snížení dávky. Dnes je suchý kašel indikací k záměně ACE-I za AII antagonisty.

Tabulka 2 ukazuje postup při zahájení léčby inhibitory ACE (podle doporučení Evropské kardiologické společnosti, 2005)⁽¹⁶⁾.

Blokátory receptorů pro angiotenzin II (AIIA)

Blokáda renin-angiotenzinového systému inhibitory ACE má několik limitací. Především je to častý výskyt suchého dráždivého kašle jako důsledek zpomalené degradace bradykininu, další nevýhodou je možná aktivace non-ACE cest konverze angiotenzinu I na angiotenzin II (chymázová cesta a další), což vede k poklesu účinku ACE-I. Tyto cesty jsou aktivovány především při dlouhodobém podávání ACE-I.

První klinické studie s AII blokátory u chronického srdečního selhání prokázaly zlepšení hemodynamických parametrů a zlepšení tolerance zátěže. Další studie prokázaly srovnatelný efekt AIIA na mortalitu a morbiditu nemocných jako ACE-I. Přidání AIIA k ACE-I již k dalšímu snížení mortality nevedlo.

Dosavadní poznatky o blokátorech receptoru I pro angiotenzin II u srdečního selhání a po infarktu myokardu můžeme shrnout:

- Indikace AIIA jsou shodné s indikacemi pro ACE-I.
- Nemáme důkaz, že AIIA jsou lepší než ACE-I, proto lékem volby u srdečního selhání jsou jen při intoleranci ACE-I (studie ELITE II, CHARM, VALIANT, OPTIMAAL) (důkazy jsou pro candesartan, losartan a valsartan)^(6,12,21).
- Výhody kombinační léčby ACE-I a AIIA na úmrtnost nebyly potvrzeny (studie VALIANT a VAL HEFT)⁽¹²⁾.

Tabulka 2. Postup při zahájení léčby inhibitory ACE

1.	Před zahájením léčby se vyvarovat vysokých dávek diuretik pro možný vznik hypovolemie, diuretikum na 24 hodin vysadit.
2.	První dávku inhibitoru ACE je možné podat večer před spaním, aby se minimalizoval možný hypotenzní účinek. Zahajuje-li se léčba ráno, je vhodné nemocného po několik hodin sledovat, včetně kontrol TK.
3.	Začínat vždy malou, tzv. testovací dávkou a zvolna titrovat až k doporučeným udržovacím dávkám.
4.	V průběhu titrace kontrolovat každých 3-5 dnů renální funkce a iontoqram. Po dosažení udržovací dávky, je-li nemocný stabilní, stačí tyto kontroly provádět 1x za 3 a později 1x za 6 měsíců. Jestliže se renální funkce zhoršují, je většinou třeba léčbu přerušit.
5.	Při zahájení léčby nikdy nepodávat kalium šetřící diuretika! Kalium šetřící diuretikum přidat jen v případě perzistující hypokalemie.
6.	Nepodávat nesteroidní antirevmatika, snižují účinnost inhibitorů ACE.
7.	Po každém zvýšení dávky zkontrolovat za 1-2 týdny krevní tlak.

Kombinační léčba by u nemocných tolerujících současnou blokádu ACE-I + AIIA + betablokátor mohla vést ke snížení morbidity-počtu hospitalizací (studie CHARM Added)^(9,13).

Doporučené dávky ukazuje **tabulka 3**.

Beta blokátor

Na základě výsledků klinických studií US Carvedilol Trials, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS, CAPRICORN a SENIORS se beta-blokátory staly součástí standardní léčby chronického srdečního selhání. Příznivě ovlivňují klinický stav nemocných, zmenšují jejich morbiditu a hlavně snižují mortalitu o 34 %, což představuje zabránění jednoho úmrtí na 25 nemocných léčených po dobu jednoho roku. Takřka 70 % všech úmrtí, kterým beta-blokátory zabrání, je náhlá srdeční smrt. Ovlivnění mortality beta blokátor je aditivní k účinkům inhibitorů ACE. Nejde tedy o konkurenční skupiny léků, optimální je jejich kombinace. Příznivý účinek betablokátorů je vysvětlován především snížením napětí sympatoadrenálního systému, snížením srdeční frekvence, prodloužením diastolické periody a účinkem antiarytmickým.

Léčba beta blokátor by měla být u těžšího srdečního selhání zahájena a vedena pod dohledem zkušeného kardiologa. Zhruba asi u 25 % nemocných totiž dochází v prvních týdnech k přechodnému hemodynamickému a symptomatickému zhoršení. Může se zhoršit dušnost, otoky, výkonnost nemocného a pod. Na to je třeba reagovat úpravou medikace, např. zintenzivněním diuretické léčby. Léčba se musí zahajovat u klinicky stabilizovaného nemocného velmi nízkými dávkami a dávka se pak zvolna a opatrně titruje, obvykle tak, že se zdvojnásobuje každé dva týdny až do dosažení cílové udržovací dávky. Doporučené počáteční a cílové dávky beta-blokátorů při srdečním selhání jsou uvedeny v **tabulce 4** (poznámka: neretardovaný metoprolol tartar na základě studie COMET do léčby srdečního selhání nepatří!)⁽¹⁵⁾.

Léčba beta blokátor je indikována u nemocných ve funkční třídě NYHA II-IV a u asymptomatické komorové dysfunkce po prodělaném infarktu myokardu, u kterých jsou standardní součástí sekundární prevence. Kontraindikacemi betablokátorů jsou symptomatické bradykardie ≤ 50 /min, hypotenze se systolickým tlakem ≤ 100 mmHg a asthma bronchiale. Diabetes mellitus kontraindikací není!

Dnes není jasné, zda léčba srdečního selhání má být zahájena blokátor RAAS (ACE-I nebo AIIA), nebo betablokátor. Na základě výsledků studie CIBIS III je

Tabulka 3. Doporučené denní dávky inhibitorů AIIA při chronickém srdečním selhání

Léčivo	Úvodní dávka (mg)	Cílová dávka (mg)
Candesartan	1 x 4	1 x 16-32
Irbesartan	1 x 150	1 x 300
Losartan	1 x 25	1 x 100
Valsartan	2 x 40	2 x 160
Telmisartan	1 x 40	1 x 80

ponecháno rozhodnutí na lékaři, který léčí konkrétního nemocného. Jisté je, že pokud nemocný léčbu toleruje, měl by mít po určité době oba typy blokády, kombinace blokády RAAS a beta blokády je dnes upřednostňována před titrací jedné lékové skupiny do maxima, i když důkazy z velkých klinických studií o správnosti tohoto postupu nejsou.

Blokátory aldosteronu

V současnosti zažívá renesanci v léčbě srdečního selhání spironolakton. Přidání malé dávky spironolactonu (25-50 mg denně) ke standardní léčbě (inhibitor ACE + kličkové diuretikum + event. digoxin) vede k poklesu mortality nemocných s těžkým srdečním selháním o 27 % (studie RALES). Spironolakton je dobře snášen, nejčastějším nežádoucím účinkem je gynekomastie u 10 % mužů, významná hyperkalemie je vzácností. Možných vysvětlení tohoto příznivého efektu je několik. Aldosteron hraje v patofyziologii srdečního selhání daleko významnější úlohu jako promotér myokardiální fibrózy než se předpokládalo. Inhibitory ACE neblokují úplně syntézu aldosteronu, která je stimulována kromě angiotenzinu II také jinými faktory, např. zvýšenou sympatickou stimulací nebo plazmatickou hladinou draslíkových iontů.

Do klinického zkoušení se dostal nový přípravek eplerenon, který je specifickým blokátor receptorů pro aldosteron a jehož antiandrogenní účinek je zanedbatelný. Eplerenon má prokázaný efekt na snížení celkové mortality i kardiovaskulárních úmrtí a hospitalizací (studie EPHEsus) u pacientů se systolickým srdečním selháním (EF < 40 %) po infarktu myokardu⁽¹⁴⁾. Jednalo se o dvojité slepou studii u nemocných se systolickým srdečním selháním po infarktu myokardu, kdy v průběhu 3-14 dní po akutním IM byl ke stávající léčbě přidán eplerenon 25-50 mg nebo placebo. Doprovodná medikace splňovala současná doporučení-87 % nemocných mělo ACE inhibitory, 75 % mělo betablokatory, 89 % aspirin a 47 % statin.

Blokátory aldosteronu můžeme tedy považovat za základní lékovou skupinu u systolického srdečního selhání spolu s ACE-I, AIIA a betablokatory. Dostupný spironolakton se doporučuje v dávce 25-50 mg denně či ob den, nutná je kontrola plazmatické hladiny draslíku. Hlavní výhodou eplerenonu oproti spironolactonu je malý výskyt nežádoucích účinků.

Systolická dysfunkce

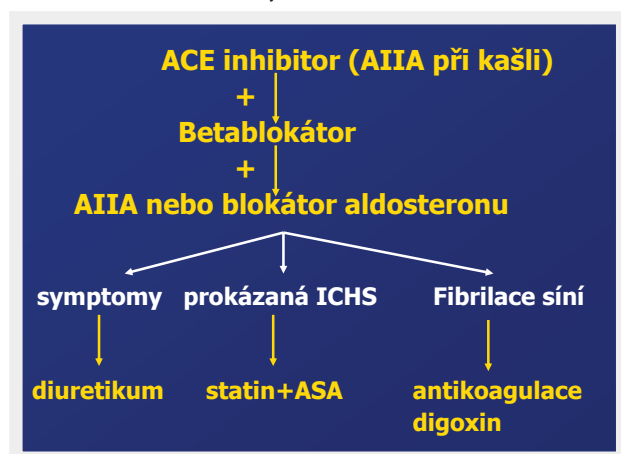
O léčbě systolického srdečního selhání jsou popsány stohy papírů, tisíce článků a stovky knih. Existují americká, evropská i česká doporučení pro léčbu systolického sr-

Tabulka 4. Doporučené denní dávky betablokátorů při chronickém srdečním selhání

přípravek	počáteční denní dávka (mg)	cílová denní dávka (mg)
bisoprolol	1 x 1,25	1 x 10
carvedilol	2 x 3,125-6,25	2 x 25
metoprolol ZOK	1 x 12,5	1 x 200
nebivolol	1 x 1,25	1 x 10

ZOK = kinetika nultého řádu (z angl. Zero Order Kinetic).

Obrázek 1. Léčba chronického systolického srdečního selhání



dečního selhání a všechna se shodují, že základem léčby je kombinace ACE inhibitoru a betablokátoru, v případě intolerance ACE-I podáváme kombinaci AII antagonisty a betablokátoru^(16,17). K této dvojkombinaci přidáváme blokátor aldosteronu. Diuretika indikujeme podle obtíží nemocného, při fibrilaci síní podáváme digoxin. Pacienti s ischemickou etiologií by měli užívat kyselinu acetylsalicylovou a statiny, přesné indikace má antikoagulační léčba.

Doporučení pro léčbu systolického srdečního selhání ukazuje **obrázek 1**^(16,17).

Diastolická dysfunkce

O léčbě diastolického srdečního selhání bylo až do konce 20. století napsáno jen minimum článků a léčba byla pouze empirická^(1,2,3). V prvních letech 21. století začaly probíhat první větší-mortalitní studie a výsledky prvních dvou jsou již známy (SENIORS s nebivololem a CHARM s candesartanem) a další budou ukončeny v nejbližších 2-3 letech^(7,8,20).

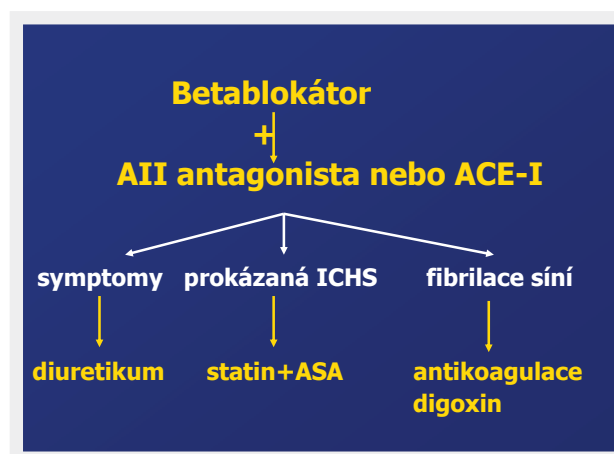
V léčbě diastolického srdečního selhání dnes doporučujeme (**obrázek 2**):

- Prvořadým cílem je léčit základní onemocnění, především hypertenzi (AIIA, ACE-I, beta blokátory, blokátory vápníkových kanálů, diuretika) a ischemickou chorobu srdeční (revaskularizace). Je nutno rozpoznat

Literatura

1. Aronow WS, Athn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus non fatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or 40% treated with diuretics plus angiotensin converting enzyme. *Am J Cardiol* 1997; 80: 207-9.
2. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricle ejection fraction. *Am J Cardiol* 1993; 71: 602-4.
3. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 1097-1105.
4. Braunwald E. ACE inhibitors: a cornerstone of the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 351-353.
5. Cleland JG, Swedberg K, Follath F et al. 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; 24: 442-463.
6. Dickstein K, Kjekshus J and OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan nad captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 752-760.
7. Hradec J. Diastolické srdeční selhání. Diagnostika, epidemiologie, prognóza. *Kardiologická revue* 2004; 4: 156-61.

Obrázek 2. Léčba chronického diastolického srdečního selhání



onemocnění perikardu, hypertrofickou kardiomyopatii, restriktivní kardiomyopatii a další.

- Je třeba udržet sinusový rytmus a odstranit arytmiie (betablokátor, bradykardizující blokátory vápníkových kanálů, amiodaron, kardioverze). Betablokátor s vazodilatačním účinkem-nebivolol-ve studii SENIORS vedl ke snížení mortality i morbidity.
- K omezení remodelace a subendokardiální fibrózy se podávají AII antagonisté, ACE inhibitory případně spironolakton (definitivní průkaz prospěchu však chybí, candesartan ve studii CHARM vedl ke snížení počtu hospitalizací).
- Městnavé symptomy léčíme opatrným užitím malých dávek diuretik, případně nitrátů.
- Pozitivně inotropní látky nejsou indikovány.
- U kombinovaného systolického a diastolického selhání je nutno volit postup individuálně s přihlédnutím k zásadám platným pro každý z typů.

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
Interní kardiologická klinika, FN Brno, Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: jspinar@fnbrno.cz

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
I. interní kardiologická klinika, FN u svaté Anny, Pekařská 53, Brno

8. Hradec J. Diastolické srdeční selhání. *Remedia* 2004; 14: 121-125.
9. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
10. Nieminen MS, Boehm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 383-416.
11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
12. Pfeffer MA, McMurray JJV, Velazquez EJ et al for VALIANT Investigators: Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906.
13. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
14. Pitt B, Williams G, Remme W et al. The EPHESUS trial: eplerenon in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.

15. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JGF et al for the COMET investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
17. Špinar J, Hradec J, Málek I, et al. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. *Cor et Vasa* 2001; 6: 123-138.
18. Špinar J, Vitovec J. Diastolické srdeční selhání. Léčba: *Kardiologická revue* 2004; 4: 162-6.

19. Špinar J, Vitovec J. Ramipril v klinických studiích. *Kardiologická revue* 2005; 7: 156-60.
20. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators: Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
21. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al: Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.

Základy farmakologie Klinická a speciální farmakologie

František Perlík

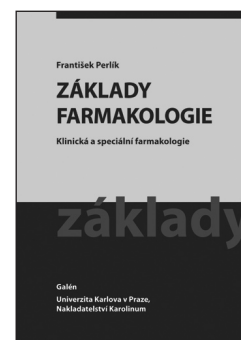
Praha: Galén - Karolinum, 2005, 190 s. - První vydání, 155x225 mm, brožované, černobíle, 200 Kč, ISBN 80-7262-374-5 (Galén) a 80-246-1139-2 (Karolinum)

Farmakologický výzkum a vývoj přináší nová léčiva, která působí na širší spektrum terapeutických cílů. Rozšiřují se tím léčebné možnosti, ale zároveň se znesnadňuje orientace ve velkém množství léčiv, jejich farmakologickém působení, nežádoucích účincích a interakcích. První část knihy shrnuje základy klinické farmakologie, použitelné v běžné terapeutické praxi. Text speciální části je pak zaměřen na skupinovou charakteristiku vybraných léčiv, cílenou na možnost farmakoterapeutického využití. Monografie si klade za cíl usnadnit studentům i lékařům v praxi opakování farmakologie na nezbytné úrovni a vzbudit o tuto problematiku zájem.

OBSAH:

Úvod • OBECNÉ PRINCIPY KLINICKÉ FARMAKOLOGIE • 1. Náplň oboru • 2. Farmakokinetické principy • 3. Farmakodynamické principy • 4. Individuální rozdíly lékové odpovědi • 5. Farmakoterapie ve stáří • 6. Podávání léčiv v těhotenství • 7. Lékové interakce • 8. Nežádoucí účinky a lékové interakce • 9. Terapeutické monitorování léčiv • 10. Klinické hodnocení nových léčiv • 11. Racionální používání léčiv • 12. Toxicita látek a antidota • LÉČIVA POUŽÍVANÁ U JEDNOTLIVÝCH SYSTÉMŮ A ONEMOCNĚNÍ • 13. Trávicí ústrojí • 14. Kardiovaskulární systém • 15. Respirační systém • 16. Nervový systém • 17. Léčiva endokrinního a metabolického systému • 18. Léčiva používaná k terapii infekcí • 19. Nádorová onemocnění • 20. Krev a krvetvorné orgány • 21. Látky ovlivňující funkce imunitního systému • 22. Pohybové ústrojí • 23. Léky a renální systém • 24. Léčiva používaná v anesteziologii • Použitá a doporučená literatura • Seznam zkratk • Rejstřík

KONTAKT: Galén, spol. s r.o., na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, www.galen.cz
tel.: +420 257 326 178, fax: +420 257 326 170, e-mail: galen@galen.cz, www.galen.cz
Objednávky zo Slovenska: www.littera.sk



SRDEČNÍ GLYKOSIDY A DIURETIKA V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Jiří Vítovec, Lenka Špinarová

V první části je probírána současná problematika použití digoxinu u nemocných se srdečním selháním na podkladě systolické dysfunkce od mechanismu účinku přes nežádoucí účinky až po jasně stanovené indikace. Diuretika podáváme u stavu, kde jsou známky retence tekutin. V počátečním stadiu a při neporušené funkci ledvin podáváme thiazidová diuretika, v pozdějších stadiích kličková a kombinujeme je s antagonisty aldosteronu.

Klíčová slova: srdeční selhání, digoxin, thiazidová a kličková diuretika, blokátory aldosteronu

CARDIAC GLYCOSIDES AND DIURETICS IN HEART FAILURE THERAPY

The first part of the article involves current use of digoxin in patients with heart failure based on systolic dysfunction, effectiveness mechanism, adverse effects and clearly determined indications. Diuretics are administered in patients with fluid retention, at the early stage of the disease and unimpaired function of kidneys thiazide diuretics are administered, at later stages loop diuretics are administered combined with aldosterone antagonists.

Key words: heart failure, digoxin, thiazide and loop diuretics, aldosterone blockers

Kardiol. prax 2006; 4 (1): 20-22

Srdeční glykosidy

Srdeční glykosidy patří mezi nejstarší léky v kardiologii. William Withering před více než 200 lety poprvé popsal jejich účinek u nemocných s otoky a nepravidelnou rychlou srdeční akcí⁽¹⁾. Později se prokázal jejich inhibiční účinek na sodíko-draslíkovou (Na-K) ATPázu na buněčné membráně s následným zvýšením intracelulární koncentrace sodíku. Zvýšená koncentrace sodíku aktivuje výměnný sodíko-vápníkový (Na-Ca) systém, kdy je sodík zaměňován za vápník. Následný vzestup volného vápníku v myokardu zvyšuje stažlivost (pozitivně inotropní efekt), tento vliv je ale závislý na stupni postižení srdce, ale v literatuře se udává, že tento pozitivně inotropní vliv při nízkých koncentracích je malý. V autonomním nervovém systému zvyšuje digitalis parasympatický tonus a zároveň potlačuje sympatikus, včetně snížení plazmatické koncentrace noradrenalinu. Digoxin zlepšuje baroreceptorovou aktivitu. To vše spolu s prodloužením refrakterní periody AV uzlu zpomalí síňokomorové vedení, což je výhodné zvláště u fibrilace síní s rychlou odpovědí komor. Obdobný vliv má digoxin i na struktury SA uzlu. Interval QT digoxin neprodlužuje, ale zvyšuje riziko maligních arytmií u léků, které tento interval prodlužují. Vliv jak pozitivně inotropní, tak hlavně neurovegetativní mají stále svůj klinický dopad, i když více na morbiditu než na mortalitu. V současné klinické praxi se užívá v léčbě pouze **digoxin**. Ostatní přípravky jako strofantin, ouabain, digitoxin či lanatosid byly staženy z trhu^(3,4).

Po perorálním podání digoxinu v tabletách se z gastrointestinálního traktu vstřebává asi 70 % podané dávky. Přibližně 25 % digoxinu je vázáno na sérový albumin. Účinek digoxinu po perorálním podání nastupuje asi za 2 hodiny, vrcholí asi za 6 hodin po podání, po intravenózním podání nastupuje asi za 10 minut a vrcholí za 1-4 hodiny po podání. Digoxin se váže hlavně na tkáňové receptory v myokardu a přičně pruhozaném svalstvu, skoro vůbec ne

v tukové tkáni, proto u obézních nezvyšujeme dávku dle hmotnosti. Distribuční objem se u digoxinu udává 6-10 l/kg váhy tzn. u 80 kg pacienta mezi 500-800 l. Biologický poločas je zhruba okolo 36 hodin. Digoxin se vylučuje většinou nezměněn ledvinami a ve střevě je přibližně 30 % odbouráváno bakterií *Eubacterium lentum* (pozor na ATB léčbu -TTC, erytromycin, při které může být nebezpečné zvýšení plazmatických hladin digoxinu!)⁽⁵⁾.

Studie **DIG** (Digitalis Investigation Group) sledovala vliv digoxinu u nemocných se srdečním selháním a sinusovým rytmem a byli léčeni ACE inhibitory a diuretiky. Studie sice neprokázala ovlivnění úmrtnosti, avšak nemocní, kteří dostávali digoxin, byli méně hospitalizováni pro zhoršené srdeční selhání. Na základě této studie i studie Rathora také víme, že dostatečná plazmatická koncentrace se pohybuje mezi 0,6-0,9 nmol/l, což i při normálních renálních funkcích odpovídá dávkování 0,125-0,25 mg p. o. denně. Dodatečné analýzy ukázaly, že u žen je větší riziko předigitalizace a s doporučením nižší dávky^(6,7,8).

Společná vlastnost betablokátorů a digitalisu, tedy negativně chronotropní efekt, může hrát důležitou roli u nemocných se sklonem k tachykardii. A dále může být negativní inotropní účinek betablokátorů digoxinem kompenzován.

Srdeční glykosidy-nežádoucí účinky a kontraindikace

Srdeční: arytmie-komorové extrasystoly (bigeminie), síňová tachykardie s blokadou, AV junkční tachykardie, SA, junkční a AV blokády (SAB, AVB), komorová tachykardie a vůbec jakákoli arytmie vzniklá při léčbě digoxinem.

GIT: anorexie bývá prvním příznakem předávkování digoxinem, dále jsou to nauzea, zvracení, průjemy.

CNS: bolesti hlavy, malátnost, únavnost, dezorientace, poruchy vidění (zdánlivě ostře bílé obrysy tmavých předmětů, barevné vidění-hlavně žluté nebo zelené a červené skotomy).

Rizikové stavy pro možný výskyt nežádoucích účinků při léčbě digoxinem jsou:

- stav po infarktu myokardu-podávat jen v jednoznačných indikacích
- poruchy funkce štítné žlázy-u hypofunkce nebezpečí AV blokády a u hypertyreózy sklon k výskytu komorových arytmií
- hypoxemie (plicní onemocnění), opět výskyt arytmií
- lékové interakce (blokátory Ca kanálů, chinidin, TTC, erytromycin)
- vyšší věk (nižší glomerulární filtrace a nižší svalová hmota)
- změny koncentrace draslíku, vápníku a hořčíku (hypokalemie, hyperkalcemie, hypomagnesemie)
- jiné-obezita, renální selhání

Postup při předávkování

Při intoxikaci je třeba především zastavit podávání digoxinu. Provede se výplach žaludku a podá se aktivní uhlí k zabránění absorpce digoxinu. Léčba se provádí při trvalé kontrole EKG a elektrolytů v séru. Při hypokalemii se podává kalium chloratum per os 4-10g za den nebo v pomalé i. v. infuzi. Při poruchách komorového rytmu se po vyrovnaní kalemie osvědčuje podání fenytoinu, resp. mezokainu či $MgSO_4$. Betablokátory je možno podat pouze tehdy, nehrozí-li bradykardie. Při symptomatické bradykardii a SA či AV blokáдах je nutné zavést dočasnou kardiostimulaci. V případě sebevražedného požití větších dávek je indikováno podání ovčích protilátek proti digoxinu (antidotum)-**immunoserum digoxinum** (Digitalis-Antidot BM)^(5,9,10).

Přes námitky malé účinnosti chronického podání a možné toxicity můžeme stanovit **indikace digoxinu**^(5,10,17).

1. Symptomatictí nemocní s prokazatelnou poruchou systolické funkce LK a supraventrikulárními arytmiemi (nejčastěji fibrilací síní) s rychlou odpovědí komor.
2. Symptomatictí nemocní s poruchou systolické funkce LK a současnou kardiomegálií na RTG či výskytu cvalové ozvy.
3. Nemocní s CHSS a sinusovým rytmem, kteří jsou symptomatictí i navzdory léčbě ACE inhibitory/ARB, betablokátory a diuretiky.

Digoxin není indikován u:

1. nemocných se symptomy srdečního selhání při zachovalé systolické funkci (tzn. diastolické selhání při hypertrofii či ischemii myokardu)
2. nemocných s mitrální stenózou, sinusovým rytmem a dobrou funkcí pravé komory.

Závěrem lze konstatovat, že všechny výsledky studií s digoxinem jsou sice z období, kdy nemocní se srdečním selháním nebyli léčeni betablokátory, a proto je jednoduše přenést do současnosti není lehké. Přesto však nesouhlasíme s výrokem M. Packera, který ve svém editoria- lu ke studii DIG napsal: „Digoxin ukázal neschopnost zásadně ovlivnit morbiditu a mortalitu, a tím eliminoval jakýkoliv etický mandát na jeho používání. Evoluční změny více než bezprostřední vliv nové studie přenesou polemi-

ku užití digoxinu ke konci.“⁽¹¹⁾. Poslední analýzy nejen studie DIG⁽⁶⁾, ale i studie Rathora⁽⁸⁾ s respektováním nízkých plazmatických koncentrací (0,6-0,9 nmol/l) ukazují pravdivost výroku S. H. Rahimtoola, že digitalis je součástí léčby první linie u nemocných s klinickým srdečním selháním a dysfunkcí levé komory⁽¹²⁾ a také závěru editoria- lu J. B. Younga: „Niméně digoxin by měl stále být důležitým a častým, avšak vhodně podávaným v léčbě srdečního selhání. Nechť žije Witheringův odkaz!“ Samozřejmě při zavedené léčbě inhibitory ACE či sartany a betablokátory, event. diuretiky⁽¹³⁾.

Diuretika

U srdečního selhání dochází ke snížení perfúze ledvin a snížení intraglomerulárního tlaku, aktivují se neurohu- morální působky, hlavně systém renin-angiotenzin-aldoste- ron (RAA) a následná retence sodíku a vody zapříčiní zmnožení extracelulární tekutiny. Dochází ke zvýšení tlaku a objemu v levé komoře, které není sledováno zvýšením minutového objemu jako u neselhávajícího myokardu, ale dochází k městnání na plicích a rozvoji periferních otoků. Na rozdíl od srdečních glykosidů a inhibitorů ACE posky- tují okamžitou symptomatickou úlevu dušnosti během ně- kolika minut a ústup otoků za rovněž krátkou dobu několi- ka dnů. Obecně způsobují diuretika snížení resorpce elek- trolytů a vody v ledvinách s následným zvýšením diurézy. Zatímco u thiazidových a kličkových diuretik se zvýšeně vylučuje jak sodík, tak draslík a hořčík, u diuretik šetřících draslík se draslík s hořčíkem zadržují v organizmu. U srdečního selhání v počátečních stádiích, a hlavně je- li zachována glomerulární filtrace, podáváme thiazidová diuretika a jim podobná (hydrochlorothiazid, chlorthali- don, indapamid) a velmi často je kombinujeme s diureti- ky šetřícími draslík typu amiloridu (např. Moduretic, Rhe- fluin a další). Nejsou-li thiazidová diuretika účinná nebo poklesne-li glomerulární filtrace pod 0,5 ml/s, použijeme kličková ("loop") diuretika. Z kličkových diuretik je u nás nejužívanější furosemid, který můžeme dávkovat od 20 mg 1-2x týdně až do 1,0g denně. U rezistentních nemocných se doporučuje kombinace kličkových a thiazidových di- uretik raději než zvyšování dávky. U obou skupin, tzn. u thiazidových i kličkových diuretik musíme mít na mys- li jejich vliv na ztráty draslíku i hořčíku s možností vzniku různých komorových arytmií^(14,15).

Třetí skupinou diuretik, kterou podáváme u srdečni- ho selhání ponejvíce v kombinaci s předchozími, jsou di- uretika šetřící draslík. Slaběji působící triamteren a amilo- rid inhibují reabsorpci sodíku distálněji, a tím nepřímo

Tabulka 1. Běžné dávkování diuretik u srdečního selhání v ambulantní praxi

hydrochlorothiazid	12,5-50 mg/den
chlorthalidon	25 mg/den nebo 50 mg ob den
indapamid	2,5-5 mg/den
furosemid	20-250 mg/den p.o. výjimečně až 1000 mg i.v.
amilorid	2,5-5 mg/den
spironolacton	25-50 mg/den

šetří draslík. Skupina antagonistů aldosteronu je rozebrána v článku prof. Špinara „Blokáda RAAS a sympatiku - základ farmakologické léčby srdečního selhání“.

Dávkování diuretik u chronického srdečního selhání ukazuje **tabulka 1**.

Hlavním nežádoucím účinkem diuretik je kromě hypokalemie (pravidelné kontroly hladiny draslíku při léčbě diuretiky jsou nutné) možný vznik hypovolemie s další aktivací vazokonstrikčního systému RAA. Proto diuretika podáváme pouze při známkách zmnožení extracelulární tekutiny, t. j. při městnání na plicích s projevy dušnosti, otocích a přírůstkem na váze. Diuretika nikdy nepodáváme preventivně a dávky diuretik upravujeme dle stavu nemocného. Metabolické vedlejší účinky - nepříznivý vliv na metabolismus glycidů, kyseliny močové a lipidů řešíme dietními opatřeními, farmakologickou kontrolou diabetu a hyperurikemie. V případě zhoršení srdečního selhání při současném podávání furosemidu je vhodné použít kombinace s thiazidovými diuretiky, případně hospitalizace s podáváním diuretik intravenózní cestou⁽¹⁶⁾.

Jedním z problémů u pokročilejšího srdečního selhání je vznik rezistence na diuretika, která je způsobena jednak výraznou a dlouhodobou aktivací neurohumorálních systémů (RAA, sympatoadrenálního a arginin vasopresinu) s následnou diluční hyponatremií, a dále nesprávným podáváním diuretik, např. dvou klíčkových nebo thiazidů při nízké glomerulární filtraci. Dále při elektrolytové či vodní nerovnováze, hypokalemii, hypovolemii. Při nízké perfúzi ledvin, při iatrogenně navozené hypovolemii a při současném podávání ACE inhibitorů, nitrožilních katecholaminů při hypotenzii nebo nesteroidních antiflogistik může dojít ke vzniku rezistence. V tom případě je nutné upravit hypovolemii, iontovou dysbalanci, vysadit výše uvedené léky. Někdy je potřeba použít hemodiafiltraci k odstranění nadměrné vody, a tak upravit hyponatremii a teprve poté použít diuretickou léčbu^(14,17,18).

Literatura

1. Withering W. An account of the foxglove, and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy, and other diseases. Birmingham, England: M. Swinney, 1785: X, V.
2. Eichhorn EJ, Gheorghade M. Digoxin: new perspective of an old drug. *N Engl J Med* 2002; 347: 1394-1395.
3. Ferguson DW, Berg WJ, Sanders JS, et al. Sympathoinhibitory responses to digitalis glycosides in heart failure patients: direct evidence from sympathetic neural recordings. *Circulation* 1989; 80: 65-77.
4. Newton GE, Tong JH, Schofield AM, et al. Digoxin reduces cardiac sympathetic activity in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 155-161.
5. Opie LH, Gersh B.J. *Drugs for the Heart* 6th Ed. Elsevier Saunders 2005; 437 p.
6. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533.
7. Adams KF jr., Patterson JH, Gattis WA, et al. Relationship of Serum Digoxin Concentration to Mortality in Women in the Digitalis Investigation Group Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 497-504.
8. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878.

Závěr

Digoxin a diuretika dnes nepatří mezi léky první volby u srdečního selhání, podáváme je až u symptomatických nemocných. Digoxin podáváme nemocným s prokazatelnou poruchou systolické funkce LK a supraventrikulárními arytmiemi (nejčastěji fibrilací síní) s rychlou odpovědí komor, s poruchou systolické funkce LK a současnou kardiomegálií na RTG či výskytu cvalové ozvy nebo při symptomech srdečního selhání navzdory léčbě ACE inhibitory/sartany, betablokatory a diuretiky. Optimální plazmatická koncentrace je 0,6-0,9 nmol/l.

Diuretika volíme při retenci tekutin, která způsobuje symptomy (dušnost a otoky) srdečního selhání se zhoršením prognózy nemocného. U mírného CHSS volíme nejprve thiazidy s eventuální kombinací s K⁺ šetřícími diuretiky. U těžkého CHSS nebo při současné poruše renálních funkcí podáváme klíčkové diuretikum furosemid. U nemocných funkční třídy III a IV nebo při projevech sekundárního hyperaldosteronismu přidáváme spironolakton.

Podpořeno záměrem VVZ MŠMT 0021622402

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., FESC
I.interní kardiologická klinika FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 61 Brno
e-mail: jvitovec@med.muni.cz

prof. MUDr. Lenka Špinarová, PhD, FESC
I. interní kardiologická klinika, FN u sv. Anny

9. Hradec J. Digoxin v léčbě chronického srdečního selhání. Argumenty pro a proti. *Kapit. kardiol* 2002; 4: 82-88.
10. Švejda J. Digitalis dnes: zúžené a zpřesněné indikace omezují výskyt toxických projevů. *Kapitol kardiol* 2001; 3: 106-108.
11. Packer M. End of the Oldest Controversy in Medicine - Are We Ready to Conclude the Debate on Digitalis? *N Engl J Med* 1997; 336: 575-576.
12. Rahimtoola SH. Digitalis Therapy for Patients in Clinical Heart failure. *Circulation* 2004; 109: 2942-2946.
13. Young JB. Whither Withering's Legacy? Digoxin's Role in Our Contemporary Pharmacopeia for Heart failure Editorial Comment. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 505-507.
14. Vítovec J, Špinar J. Diuretika u srdečního selhání. *Kapit kardiol* 2002; 4: 90-92.
15. Anand IS, Florea VG. Diuretics in chronic heart failure - benefits and hazards. *Eur Heart J* 2001; 3(Suppl G): G8-G18.
16. Widimský J. a kolektiv. *Srdeční selhání. 2. rozšířené a přepracované vydání*. Triton 2003.
17. Vítovec J, Špinar J. *Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění*. Grada 2004; 248 s.
18. Dzurik R, Dzuriková V. Diuretická léčba při srdečním selhání. In: Widimský J. *Kardiovaskulární farmakoterapie*. Avicenum 1991. 259 s.

Správne znenie tajničky z čísla 4/2005 znie: **Tanatril je prvý ACE inhibítor, s ktorým dosiahnete áčkovú kontrolu TK a to bez neprijemného kašľa.**

Z úspešných riešiteľov sme vylosovali Adelu Horváthovú zo Šamorína.

Srdečne blahoželáme, cenu Vám zašle firma **FOURNIER SLOVAKIA**.

KARDIÁLNA RESYNCHRONIZAČNÁ LIEČBA

Gabriela Kaliská, Pavel Kmeč, Peter Margitfalvi

Prehľadový článok sa zaoberá významom dyssynchronie pre vývoj chronického zlyhania srdca (CHZS) a vplyvom resynchronizačnej liečby. Táto liečba je určená pre pacientov, u ktorých pretrvávajú symptómy CHZS napriek optimálnej farmakoterapii (trieda NYHA III-IV), majú dokumentovanú systolickú dysfunkciu ľavej komory (systolický rozmer ľavej komory ≥ 55 mm, LVEF $\leq 35\%$) a príznaky interventrikulárnej a intraventrikulárnej dyssynchronie (blokád LTR alebo šírka QRS ≥ 150 ms, echokardiografické príznaky dyssynchronie). Pozitívny vplyv resynchronizačnej liečby na mortalitu, funkciu ľavej komory, kvalitu života a toleranciu fyzickej aktivity sa prejaví asi u 70 % pacientov. Indikácie resynchronizačnej liečby a výber pozitívne odpovedajúcich pacientov je v súčasnom období predmetom skúmania. V dlhodobom priebehu má zásadný význam načasovanie stimulácie ľavej komory a pravej komory tak, aby sa dosiahol maximálny hemodynamický benefit.

Kľúčové slová: chronické zlyhanie srdca, resynchronizačná terapia

CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY

The review article presents the importance of dyssynchrony for the development of chronic heart failure and effects of cardiac resynchronization therapy. This therapy is indicated for patients with persistent symptoms of heart failure in spite of optimal medical therapy (NYHA III-IV class), reported left ventricular systolic dysfunction (left ventricular end-systolic diameter ≥ 55 mm, LVEF $\leq 35\%$), and signs of inter-ventricular and intra-ventricular dyssynchrony (left bundle branch block, width QRS ≥ 150 ms, echocardiographic signs of dyssynchrony). Beneficial effects on mortality left ventricular function, quality of life and exercise capacity is evident in 70% patients. Indications for cardiac resynchronization and selection of positively responding patients have been currently under research. Timing of left ventricular and right ventricular stimulation is fundamental to get maximum haemodynamic benefit in the long-term course.

Key words: chronic heart failure, resynchronization therapy

Kardiolog.prax. 2006; 4 (1): 23-28

Úvod

Chronické zlyhanie srdca (CHZS) je progresívne ochorenie, ktorého výskyt má stúpajúci trend. Významne zhoršuje mortalitu a kvalitu života. Základom je kontraktálna dysfunkcia myokardu rôznej etiológie, ktorá sa zhoršuje vplyvom progresie základného ochorenia, zmenených hemodynamických parametrov a nadmernej neurohormonálnej aktivácie. Postihnutý je pracovný myokard aj prevodový systém srdca. Vzniká dysfunkcia sínusového uzla. Spomaľuje sa atrioventrikulárne vedenie, interventrikulárne aj intra-ventrikulárne vedenie. Spomalenie vedenia má za následok zmeny v sekvencii aktivácie srdcových predsiení a komôr. Oneskorená aktivácia a kontrakcia ľavej komory u pacientov s CHZS nepriaznivo ovplyvňuje výkon srdca a podieľa sa na progresii srdcového zlyhania so všetkými klinickými aj prognostickými dôsledkami⁽¹⁾. Ak optimálna medikamentózna terapia nevedie ku kontrole symptómov, indikujú sa nefarmakologické postupy. Ako súčasť komplexnej terapie má dôležité miesto biventrikulárna stimulácia, ktorá môže resynchronizovať kontrakciu oboch komôr. Experimentálne aj klinické práce potvrdzujú, že kardiálna resynchronizačná terapia (CRT) má priaznivý efekt na funkciu ľavej komory (EK), symptómy CHZS, záťažovú kapacitu, hospitalizáciu pre CHZS a prognózu CHZS^(2,3).

Patofyziológia komorovej dyssynchronie a resynchronizácie

Aktivácia a kontrakcia všetkých oddielov zdravého srdca prebieha synchronne. Po aktivácii predsiení nasleduje

synchronna aktivácia oboch srdcových komôr. Pravá aj ľavá komora sa aktivujú naraz, alebo systola ľavej komory začína asi o 10 ms skôr, ako systola pravej komory. Aktivačná vlna sa v ľavej komore šíri od hrotu k báze, od subendokardiálnych oblastí k subepikardiálnym^(4,5). Špecializované vlákna prevodového systému srdca, ktorými sa aktivačná vlna rýchlo šíri, sú lokalizované v subendokardiálnych vrstvách komorového myokardu⁽⁶⁾. Takýto postup aktivačnej vlny zabezpečuje najefektívnejšie vyvrhnutie krvi a najefektívnejšie využitie energie.

Ak sa aktivácia ľavej komory oneskorí za aktiváciou pravej komory, vzniká dyssynchronia. Známe sú dva základné typy komorovej dyssynchronie. Pri **intra-ventrikulárnej dyssynchronii** sa ľavá komora aktivuje spomalene a nerovnomerne, pretože vnútrokomorové vedenie cez špecializované vlákna prevodového systému v subendokardiálnych regiónoch ľavej komory je pomalé a nehomogénne. Pri **inter-ventrikulárnej dyssynchronii** sa ľavá komora sa aktivuje sprava. Zvyčajnou príčinou je blokáda LTR, alebo stimulácia hrotu pravej komory. Najprv sa aktivuje pravá komora, ľavá komora sa aktivuje následne. V ľavej komore sa ako prvá aktivuje a kontrahuje septálna oblasť. Vytvorený vnútrokomorový tlak je zvyčajne malý a nestačí na dostatočne veľké vyvrhnutie a na uzáver mitrálnej chlopne. Mitrálna chlopňa zostáva pootvorená, plnenie ľavej komory pomaly pokračuje až do vyrovnania tlaku medzi ľavou predsieňou a ľavou komorou. Objem krvi v ľavej komore sa zväčšuje. Bočná voľná stena ľavej komory sa aktivuje

oneskorene. Podľa Frankovho-Starlingovho mechanizmu sa sila kontrakcie bočnej steny zosilní a vzniká vyvrhnutie. V tom čase už v oblasti skôr aktivovaného interventrikulárneho septa začína relaxácia. Septum sa vyklenie do pravej komory. Tento pohyb sa tradične popisuje ako paradoxný pohyb septa v strednej alebo neskorej systole. V dôsledku simultánnej kontrakcie bočnej steny LK a relaxácie interventrikulárneho septa sa prúd krvi odkláňa z ideálneho centrálného smeru a smeruje ku proximálnej časti interventrikulárneho septa. Diastola trvá dlhšie, systola začína neskôr. Energetická spotreba na vyvrhnutie sa zväčšuje, vyvrhnutý objem je menší, reziduálny objem v ľavej komore sa zväčšuje. Stúpa koncovo-systolický tlak v ľavej komore. Krivka „tlak – objem ľavej komory“ sa posúva doprava a hore. Znižuje sa ejekčná frakcia LK. Vzniká, alebo sa zväčšuje regurgitácia cez mitrálnu chlopnú. Oneskorene sa aktivujúca časť myokardu LK vykonáva nadprácu a preto zhrubne. Asynchrónna kontrakcia má za následok tiež globálne aj regionálne metabolicko-energetické zmeny. Predčasne sa kontrahujúci myokard spotrebuje menej energie, neskoro sa aktivujúca bočná stena má veľké nároky na energiu. Celková spotreba energie a práca srdca sa zväčšujú⁽⁴⁾. Kompenzačné mechanizmy, ktoré korigujú hemodynamické zmeny vznikajúce v dôsledku asynchrónnej systoly pravej komory, interventrikulárneho septa a bočnej steny ľavej komory, sa postupne vyčerpávajú. Chronické srdcové zlyhanie progreduje.

Podobný priebeh má intraventrikulárna dyssynchronia. Najčastejšie sa oneskoruje aktivácia a kontrakcia posterolaterálnej a laterálnej voľnej steny ľavej komory. Vnútrokomorové časovanie aktivácie a kontrakcie čiastočne závisí od etiológie CHZS. U pacientov po infarkte myokardu býva najneskôr aktivovaná oblasť jazvy. U pacientov so subendokardiálnou ischémiou je to ischemická oblasť, pretože tam sa nachádza sieť vlákien prevodového systému srdca⁽⁷⁾. Obyčajne sa oba typy dyssynchronie kombinujú.

Ak sa v závislosti od sínusového rytmu zabezpečí skoršia aktivácia LK pomocou kardiostimulácie, odstráni sa dyssynchronia komôr a zlepši sa hemodynamika. Biventrikulárny kardiostimulátor stimuluje segmenty myokardu ľavej komory s oneskorenou spontánnou aktiváciou synchronne s aktiváciou (stimulovanou alebo spontánnou) pravej komory. Ľavá komora sa potom aktivuje z dvoch miest: cez interventrikulárne septum sprava a z miesta inzercie ľavokomorovej elektródy. Obe komory sa kontrahujú skoro súčasne a homogénnejšie. Napodobňuje sa ideálna, fyziologická aktivácia a kontrakcia, čo má pozitívny dopad na výkon srdca⁽⁸⁾. Potenciálne mechanizmy efektu CRT sú: 1. obnovenie interventrikulárnej septálnej elektrickej a mechanickej synchronie, 2. zmenšenie presystolickej mitrálnej regurgitácie, 3. maximálne predĺženie plniaceho času LK a tým zlepšenie diastolických funkcií⁽⁹⁾.

Diagnostika dyssynchronie komôr

Diagnóza dyssynchronie komôr je založená na elektrokardiografických kritériách a echokardiografii. Blokáda LTR vedie k interventrikulárnej dyssynchronii. Blokádu

LTR má viac ako 1/3 pacientov so závažnejšími formami CHZS. Základným EKG prejavom intra-ventrikulárnej dyssynchronie je rozšírený QRS komplex. Sledovaním pacientov s CHZS sa zistilo, že so stúpajúcou šírkou QRS komplexu stúpa mortalita a mechanická dyssynchronia LK. U pacientov s QRS komplexom širším ako 120 ms sa signifikantne zvyšuje štvorročná mortalita z 34 % na 48 %⁽¹⁰⁾. Ak sa za kritérium dyssynchronie považuje rozšírenie QRS nad 150 ms, zvýši sa špecifita pre detekciu mechanickej dyssynchronie. Preto u pacientov s trvaním QRS komplexu medzi 120-150 ms treba mechanicкую dyssynchroniu potvrdiť echokardiograficky⁽¹¹⁾. Výsledky novších štúdií s resynchronizáciou CARE-HF a COMPANION potvrdzujú efekt CRT aj u pacientov so šírkou QRS 120-150 ms, ak sa u nich potvrdí mechanická dyssynchronia^(12,13).

Indikácie a odpoveď na resynchronizačnú liečbu

Indikácie resynchronizačnej liečby sú vo vývoji. V súčasnosti sa opierajú o inklúzne kritériá a výsledky 8 randomizovaných klinických štúdií, v ktorých bolo zaradených spolu 4017 pacientov na optimálnej farmakoterapii pre CHZS.

CRT je indikovaná u symptomatických pacientov so stredne závažným a závažným CHZO a potvrdenou dyssynchroniou komôr, ak sa stav nezlepší pri vyťaženej medikamentóznej liečbe. Základné indikačné kritériá teda sú: symptómy CHZS na úrovni NYHA III a NYHA IV, ejekčná frakcia ľavej komory menej ako 35 %, koncovo-systolický diameter ľavej komory ≥ 55 mm, pretrvávanie ťažkostí napriek vyťaženej farmakoterapii a dokumentovaná komorová dyssynchronia. Kritériom interventrikulárnej dyssynchronie je blokáda LTR. Kritériom intraventrikulárnej dyssynchronie je šírka QRS komplexu najmenej 150 ms, alebo 120-150 ms a echokardiograficky potvrdená dyssynchronia ľavej komory⁽¹⁴⁾. Dôležité je, aby sa v rámci prípravy na CRT zhodnotila príčina CHZS, agravujúce faktory a pridružené ochorenia. Štandardne by sa mala vykonať selektívna koronarografia, pretože neriešená koronárna choroba zhoršuje funkciu ľavej komory a prognózu aj po implantácii CRT systému. Ak je indikovaná revaskularizácia alebo iné invazívne riešenie, malo by mať prednosť pred CRT. Podľa amerických odporúčaní resynchronizačnej terapie je táto postupnosť obligátna. Kandidát má dostávať optimálnu farmakoterapiu (inhibitor ACE, betablokátor, diuretikum, antagonist aldosterónu, ak to je indikované)⁽¹⁵⁾. Indikačné kritériá sú zhrnuté v **tabuľke 1**.

Výsledky klinických štúdií potvrdzujú, že pri dodržaní indikačných kritérií má približne 70 % pacientov dlhodobý pozitívny efekt z CRT⁽¹⁶⁾. Dlhodobý pozitívny efekt

Tabuľka 1. Indikácie resynchronizačnej liečby

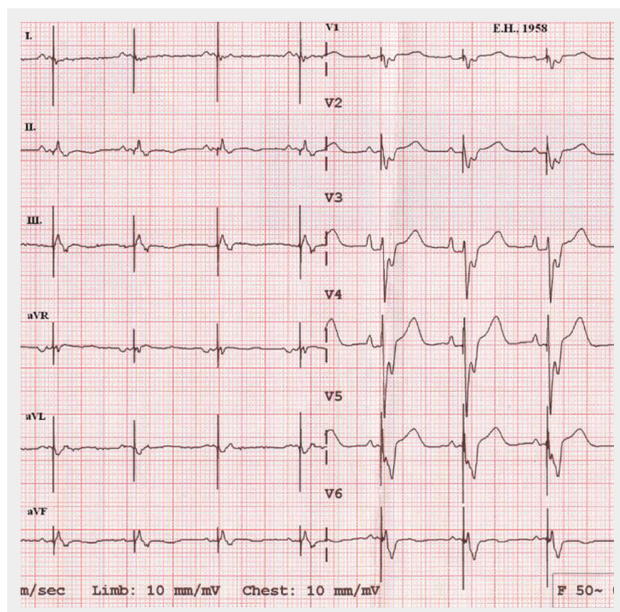
1. Chronické zlyhanie srdca funkčná trieda podľa NYHA III alebo IV
2. Ejekčná frakcia ľavej komory ≤ 35 %
3. Koncovo-systolický diameter ľavej komory ≥ 55 mm
4. Blokáda LTR, alebo šírka QRS komplexu ≥ 150 ms
5. Neprítomnosť riešiteľných príčin chronického zlyhania srdca

sa definuje ako zlepšenie funkčnej triedy NYHA a zlepšenie tolerancie fyzickej aktivity. Problémom zostáva odlišiť 70 % responderov od tých 30 %, ktorí efekt z CRT nemajú. Vo vzťahu k odpovedi na CRT sa skúmalo mnoho faktorov. Potvrdil sa vzťah medzi šírkou QRS komplexu bazálne a zmenou funkcie LK po resynchronizácii. Korelácia sa potvrdila v krátkodobom sledovaní, avšak pre dlhodobý priebeh má šírka QRS komplexu malú prediktívnu hodnotu a nehodí sa na rozlíšenie responderov a non-responderov⁽¹⁷⁾. Optimálna identifikácia responderov a non-responderov zostáva nejasná. Skúmajú sa markery mechanickej dyssynchronie stanovené echokardiograficky alebo magnetickou rezonanciou.

Metodika resynchronizačnej terapie

Pod pojmom CRT sa rozumie synchronná stimulácia ľavej a pravej srdcovej komory. Ak je pacient v sínusovom rytme, biventrikulárna stimulácia sa synchronizuje aj s predsienami. Typicky resynchronizačná terapia pozostáva zo stimulácie pravej predsieni, ľavej komory a pravej komory. Elektrody do pravej predsieni a pravej komory sa lokalizujú rovnako ako pri klasickej anti-bradykardickej stimulácii. Metódy zavedenia a inzercie elektródy pre stimuláciu LK prešli vývojom. Prvým prístupom bolo chirurgické zavedenie epikardiálnej elektródy⁽¹⁸⁾. Pre potrebu celkovej anestézy a otvorenia hrudníka sa výkon významne nerozšíril. V roku 1998 bola publikovaná technika transvenózneho zavedenia elektródy cestou koronárneho sínusu⁽¹⁹⁾. Tým sa celá procedúra zjednodušila a stala sa rutinným výkonom na špecializovaných pracoviskách. Technické prostriedky, používané pri katetrizácii koronárneho sínusu a zavedení elektródy pre stimuláciu LK, sa zdokonalili. Tým sa skrátil čas výkonu, radiačný čas, radiačná záťaž a zvýšila sa úspešnosť.

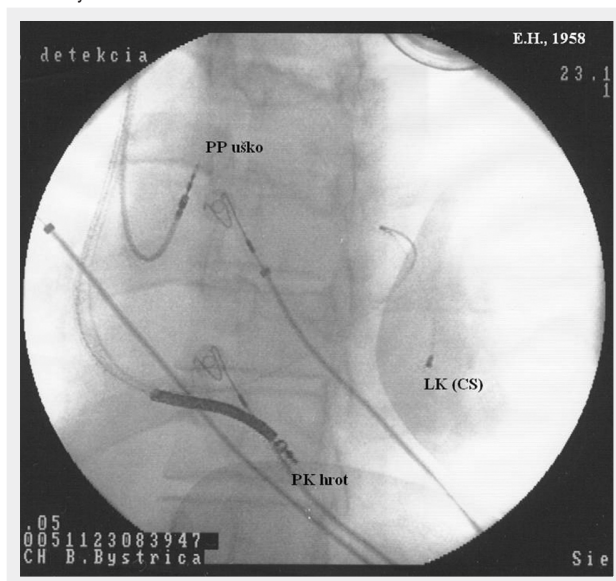
Obrázok 1. EKG pri biventrikulárnej stimulácii. Vlny P sú senzované, s oneskorením 120 ms nasleduje stimulácia oboch komôr. Stimulácia ľavej komory predchádza o 10 ms stimuláciu pravej komory



Implantácia elektródy pre stimuláciu LK transvenóznou cestou zahŕňa nasledovné kroky. Ako žilový prístup sa používa v. subclavia sinistra, ktorá sa kanylkuje Seldingerovým spôsobom. Cez ňu sa sonduje ostium koronárneho sínusu v pravej predsieni. Na našom pracovisku požívame na sondovanie ostia elektrofyziologický katéter. Po nasondovaní sa robí venografia koronárneho sínusu, aby sa zistila jeho morfológia a vybrali najvhodnejšie vetvy z laterálnej steny ľavej komory. Pre získanie kvalitného venogramu sa musí proximálny úsek koronárneho sínusu obturovať balónikovým katétrom. Samotná stimulačná elektróda sa zvyčajne zavádza metódou zavedenia „dlhej pošvy“. Unipolárna alebo bipolárna elektróda sa umiestňuje cez dlhú pošvu do niektorej laterálnej vetvy koronárneho sínusu tak, aby sa dosiahla stabilná pozícia, nízky stimulačný prah, dobrý signál pre senzovanie a aby sa stimulácia neprenášala na extrakardiálne štruktúry (hlavne ľavú bránicu). Tento krok je kľúčový pre dlhodobú efektívnu stimuláciu LK. Najčastejšie problémy, s ktorými sa pri zavádzaní elektródy pre LK stretávame, sú nemožnosť nasondovať koronárny sínus pre topické zmeny ostia v dôsledku rotácie dilatovaného srdca, chudobné vetvenie koronárneho sínusu, tenké vetvy koronárneho sínusu, nemožnosť nasondovať vhodnú vetvu, stimulácia extrakardiálnych štruktúr. Nezriedka je pre dosiahnutie cieľa nevyhnutné použiť atypické inštrumenty, ako sú vodič pre PTCA alebo koronarografický katéter. V rukách skúseného lekára sa optimálny výsledok sa dosiahne u viac ako 90 % prípadov, percento komplikácií je nízke⁽²⁰⁾.

Transvenóznym prístupom pre zavedenie ľavokomorovej elektródy je najčastejší. Raritne sa používa priama implantácia elektródy do ľavej komory pomocou transeptálneho prístupu. Tento spôsob je technicky náročný s vysokým rizikom komplikácií, vrátane tromboembólie. Výhodou

Obrázok 2. Intrakardiálna lokalizácia elektród pre resynchronizačný systém s automatickým defibrilátorom. PP = elektróda pre stimuláciu pravej predsieni, zavedená v uško, PK = elektróda pre stimuláciu a defibriláciu, zavedená v hrote pravej komory, LK (CS) = elektróda pre stimuláciu ľavej komory zavedená cez koronárny sínus

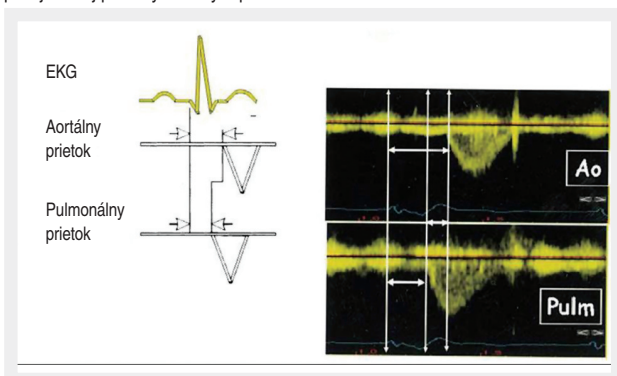


môže byť endokardiálna stimulácia ľavej komory, ktorá zabezpečuje lepšiu prienik stimulačného impulzu do subendokardiálneho prevodového systému, homogénnejšiu aktiváciu ľavej komory a tým aj lepšiu systolickú funkciu⁽²¹⁾. Chirurgická inzercia ľavokomorovej elektródy z malej torakotómie sa rezervuje pre pacientov po neúspešnej transvenózne procedúre. Na **obrázku 1** je typický elektrokardiogram biventrikulárnej stimulácie, na **obrázku 2** je rtg obraz typickej lokalizácie stimulačných elektród.

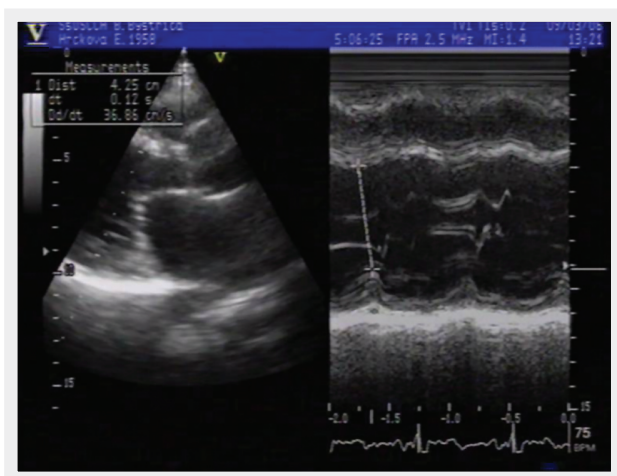
Sledovanie pacientov po implantácii CRT systému

Prvých 24 hodín po implantácii resynchronizačného systému sa monitorujú vitálne funkcie a EKG, adekvátna poloha elektród a účinnosť stimulácie. Pacient sa sleduje aj z hľadiska možných komplikácií výkonu. V tomto období sa obyčajne mení hemodynamický profil, preto treba korigovať dávky diuretík. Zlepšuje sa objem vyvrhnutia, systolický tlak, pľúcnicový zaklinený tlak a synchronia kontrakcie. Pred prepustením sa zvyčajne robí echokardiografické vyšetrenie, ktorého cieľom je optimalizovať atrioventrikulárne a inter-ventrikulárne oneskorenie. Po prepustení z nemocnice je potrebné optimalizovať efekt CRT a tiež farmakoterapiu CHZS. U väčšiny pacientov sa symptómy CHZS zlepšujú, je to obdobie reverznej remodelácie ľavej komory.

Obrázok 3. Meranie interventrikulárnej mechanickej dysynchronie pomocou preejekčnej periódy z aorty a pľúcnice^{Volne podľa 25}



Obrázok 4. TM záznam z parasternálnej projekcie. Biela prerušovaná čiara na TM zázname ukazuje na oneskorenie medzi vrcholom systolického zhrubnutia septa a posteriórnej steny ľavej komory v trvaní 120 ms



Trvá 1-6 mesiacov. Obyčajne je možné zvýšiť dávky inhibítorov ACE a betablokátorov, znížiť dávky diuretík⁽²²⁾.

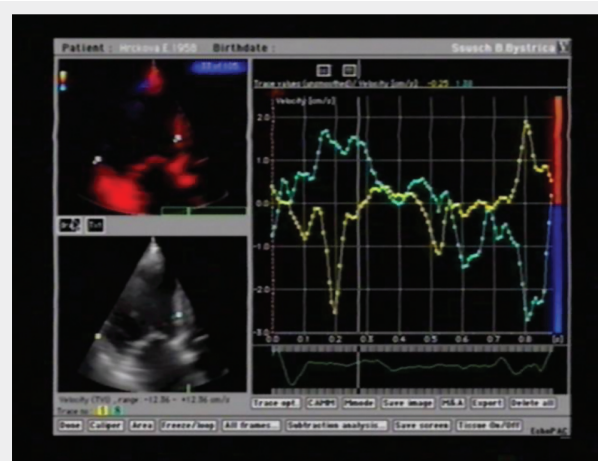
U non-responderov treba analyzovať príčiny suboptimálneho priebehu. Medzi najčastejšie príčiny patria neriešená koronárna choroba s pretrvávajúcim ischemie ľavej komory, pre renálne zlyhávanie, nevhodné programovanie systému, fibrilácia predsieni, alebo vedľajšie účinky farmakoterapie (kašeľ po inhibítoroch ACE, tyreotoxikóza pri liečbe amiodarónom, hypovolémia po diuretikách). Kontrola funkcie systému a polohy elektród je nevyhnutná.

Echokardiografické hodnotenie CRT

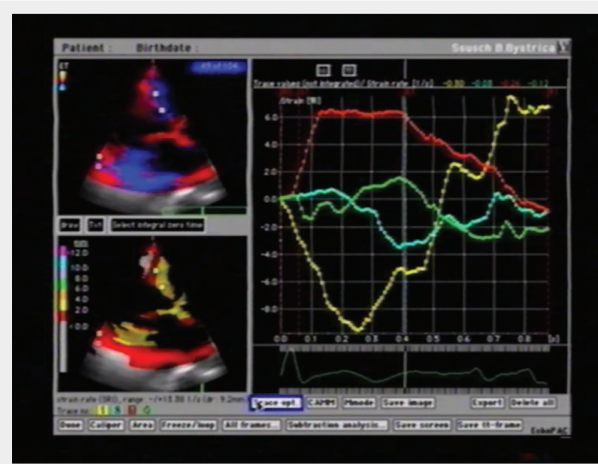
Echokardiografia má zásadný význam v období indikácie resynchronizačného systému aj v poimplantačnom priebehu. Základnou úlohou echokardiografie pri resynchronizačnej liečbe CHZS je:

1. posúdiť optimálny výber pacienta na resynchronizačnú liečbu,
2. zistiť oblasti oneskorenej aktivácie v ľavej komore, do ktorých treba lokalizovať stimulačnú elektródu,

Obrázok 5. Profily myokardiálnych rýchlostí, snímané tkanivovým dopplerom z bazálnej časti septa a laterálnej steny pri dysynchronii ľavej komory



Obrázok 6. Vpravo hodnotenie deformačných parametrov – strain rate z oblasti septa a laterálnej steny ľavej komory u pacienta s dysynchroniou komôr. Vľavo hore farebný tkanivový doppler v dvojrozmernom zobrazení. Vľavo dole farebne kódovaná stena ľavej komory metódou „tissue tracking“



3. posúdiť adekvátnu polohu stimulačných elektród po implantácii,
4. optimalizovať atrioventrikulárne a ventrikuloventrikulárne oneskorenie.

Nezastupiteľné miesto má hlavne v poimplantačnom dlhodobom manažmente pacienta. Pomocou echokardiografie sa posudzuje synchronnosť kontrakcie, odstránenie oneskorenej aktivity a zlepšenie globálnej funkcie ľavej komory. V súčasnosti sa využíva popri klasických echokardiografických modalitách najmä tkanivová dopplerovská echokardiografia.

Základným mechanizmom zlepšenia hemodynamických parametrov je vzostup ejekčnej frakcie, vzostup dp/dt , zlepšenie plnenia ľavej komory, zmenšenie mitrálnej regurgitácie a ovplyvnenie remodelácie LK. U pacientov po implantácii resynchronizačného systému treba posúdiť echokardiograficky tieto parametre:

- veľkosť LK a systolickú funkciu,
- diastolickú funkciu LK,
- funkciu pravej komory,
- pľúcnu hypertenziu,
- mitrálnu regurgitáciu,
- interventrikulárnu a intraventrikulárnu dyssynchroniu⁽²³⁾.

Funkcia ľavej komory sa hodnotí pri rôznych hodnotách atrioventrikulárneho oneskorenia. Odporúča sa merať VTI (velocity time integral) ako integrál prietokovej krivky z výtokového traktu LK. Za najvhodnejší A-V interval sa považuje 120 ms⁽²⁴⁾. Echokardiograficky je možné posúdiť aj interventrikulárnu dyssynchroniu, ak je rozdiel v trvaní preejekčnej periódy (PEP) medzi aortou a pulmonálnou chlopňou viac ako 40 ms. Intraventrikulárna dyssynchronia sa posudzuje z trvania PEP z aorty. Za abnormálnu hodnotu sa považuje PEP aorty > 140 ms⁽²³⁾, (**obrázok 3**). Echokardiografia sa používa aj na hodnotenie intraventrikulárnej mechanickej dyssynchronie. Popri klasických modalitách TM, 2D, PW sa využíva tkanivová dopplerovská echokardiografia (TDI) a tissue tracking⁽²⁵⁾, pozri **obrázky 4, 5, 6**.

Echokardiografia sa stala dominantnou neinvazívnou metódou na dlhodobé sledovanie pacientov s CRT, pretože umožňuje optimálne nastaviť aktiváciu pravej a ľavej komory a posúdiť celkový efekt CRT.

Vplyv resynchronizačnej terapie na dlhodobý priebeh

V kontrolovaných klinických štúdiách, v ktorých bolo zaradených viac ako 4000 pacientov s CHZS, sa skúmal vplyv CRT na rôzne parametre kvality života, funkcie ľavej komory, hospitalizácie a mortalitu. Porovnávali sa skupiny s optimálnou medikamentóznou liečbou so skupinami s optimálnou medikamentóznou liečbou + CRT, alebo s optimálnou medikamentóznou liečbou + CRT + implantovateľný kardioverter-defibrilátor (ICD). Všetky štúdie jednoznačne potvrdili, že CRT významne zlepšuje funkčnú triedu podľa NYHA, toleranciu fyzickej aktivity, funkciu

ľavej komory a kvalitu života. V štúdiách sa zvyčajne sledoval vplyv CRT na kvalitu života, rehospitalizácie pre srdcové zlyhanie, vývoj funkčných tried podľa NYHA, pracovnú kapacitu, zmeny funkcie a anatómie ľavej komory. Dve z nich, a to COMPANION a CARE-HF, mali primárny cieľ sledovať celkovú mortalitu^(12,13). V metaanalýze štúdií sa potvrdilo zníženie celkovej mortality v skupinách s CRT o 25 %. Efekt na mortalitu sa ukázal asi po 3 mesiacoch terapie⁽²⁶⁾. Štúdia COMPANION porovnávala skupinu pacientov na optimálnej farmakoterapii bez CRT, s CRT a s kombináciou CRT a ICD. V ramene s CRT sa významne znížil kombinovaný cieľ celková mortalita + hospitalizácie z akýchkoľvek príčin o 20 % a pri kombinácii CRT a ICD poklesla celková mortalita o 36 %⁽¹³⁾. V štúdiu CARE-HF sa v skupine s optimálne liečených pacientov a s CRT znížila celková mortalita o 36 %⁽¹²⁾. V súčasnosti sa plne akceptuje, že CRT redukuje celkovú mortalitu, zlepšuje kvalitu života a funkciu ľavej komory u pacientov na optimálnej farmakoterapii. Kombinácia CRT a ICD sa používa vtedy, ak sú splnené indikačné kritériá na ICD aj resynchronizačnú liečbu. Skúsenosti s resynchronizačnou liečbou u pacientov s fibriláciou predsieni sú malé, preto sa u tejto skupiny pacientov k indikácii CRT pristupuje rezervovane.

Záver

Resynchronizačná terapia je nová nefarmakologická liečebná modalita u pacientov s pokročilými štádiami chronického zlyhania srdca, ak pretrvávajú symptómy napriek optimálnej farmakoterapii a sú príznaky interventrikulárnej alebo intraventrikulárnej dyssynchronie. Redukuje celkovú mortalitu, zlepšuje kvalitu života, redukuje počet hospitalizácií, zlepšuje funkciu ľavej komory. Liečba je efektívna asi u 70 % pacientov. Kombinácia CRT a ICD je indikovaná vtedy, ak sú súčasne splnené indikácie na implantáciu ICD. Súčasťou manažmentu je liečba reverzibilných príčin dyssynchronie srdca, vrátane revaskularizácie. V dlhodobom priebehu sa riadime klinickým stavom. Obvyčajne je možné zvýšiť dávky inhibítorov ACE, betablokátorov a redukovať dávky diuretík. Pre dlhodobý benefit CRT je nevyhnutná dôkladná ambulantná kontrola systému. Okrem bežnej klinickej kontroly, kontroly farmakoterapie a funkčnosti CRT systému sa dôraz kladie na optimalizáciu nastavenia predsieňovo-komorového a medzikomorového oneskorenia. Vplyv nastavených parametrov na hemodynamiku sa kontroluje echokardiograficky.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Gabriela Kaliská, CSc.
Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb
Nám. L. Svobodu 1, 975 11 Banská Bystrica
e-mail: kaliska@ssusch.sk

Literatúra

- Shamim W, Francis DP, Yousuffuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: A prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 1999; 70: 171 - 178.
- Kass DA, Chen CH, Curry C, et al. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567 - 1573.
- Cleland JGF, Thackray S, Goodge L, et al. Outcome studies with device therapy in patients with heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2002; 13(suppl.): S73 - S91.
- Prinzen FW, Augustijn CH, Alessie MA, et al. The time sequence of electrical and mechanical activation during spontaneous beating and ectopic stimulation. *Eur Heart J* 1992; 13: 525 - 543.
- Sengupta PP, Khandheris BK, Korinek J, et al. Apex to base dispersion in regional timing of left ventricular shortening and lengthening. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 163 - 172.
- Durrer D, vanDam RT, Freud GE, et al. Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970; 41: 889 - 912.
- Prinzen FW, Augustijn CH, Arts T, et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation. *Am J Physiol* 1990; 259: H300 - H308.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845 - 1853.
- Auricchio A, Stellbrink C, Block M, et al. Effect of pacing chamber and atrioventricular delay on acute systolic function of paced patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2993 - 3001.
- Iuliano S, Fisher SG, Karasik PE, et al. QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 1085 - 91.
- Zardini M, Tritto M, Bargigia G, et al. The Italian In-sync registry: analysis of clinical outcome and considerations on the selection of candidates to left ventricular resynchronization. *Eur Heart J* 2000; (Suppl J): 16 - 22.
- Cleland JGP, Daubert JC, Erdmann E, et al. for the Cardiac Resynchronization Heart Failure (CARE HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539 - 1549.
- Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of medical therapy, pacing and defibrillation in heart failure (COMPANION) investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140 - 2150.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantization of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 356 - 363.
- Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task force on practical guidelines American College of Cardiology/American Heart Association/North American Society for Pacing and Electrophysiology Committee. ACC/AHA/NASPE 2002 guidelines update for implantation of cardiac pacemakers and arrhythmia devices. *Circulation* 2002; 106: 2145 - 2161.
- Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac Resynchronization Therapy: Part 1 - Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153 - 2167.
- Reuter S, Rarrigue S, Barold SS, et al. Comparison and characteristics in responders versus no responders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 346 - 350.
- Cazau S, Ritter P, Lazarus A, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *PACE* 1994; 17: 1974 - 1979.
- Daubert CJ, Ritter P, Lebreton H, et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins. *Pace* 1998; 21: 2021 - 2024.
- Kautzner J, Řídká, Čihák R, et al. Technical aspects of implantation of LV lead for resynchronization therapy in chronic heart failure. *PACE* 2004; 27: 783 - 790.
- Garrigue S, Jais P, Espil G, et al. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 858 - 862.
- Aranda JM, Woo GW, Schofield RS, et al. Management of Heart Failure after cardiac resynchronization therapy. *J Amer Coll Cardiol* 2005; 46: 2193 - 2198.
- Lane RE, Chow AWC, Chin D, et al. Selection and optimisation of biventricular pacing the role of echocardiography. *Heart* 2004; 90: 10 - 16.
- Frída P, Kautzner J, Peichl P, et al. Echokardiografické hodnocení změn A-V zpoždění u nemocných s biventrikulární stimulací. *Cor et Vasa* 2002; 10: 411 - 413.
- Bax J, Ansalone G, Breithard A, et al. Echocardiographic Evaluation of cardiac Resynchronization Therapy: Ready for Routine Clinical Use? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1 - 9.
- McAlister F, Ezekowitz J, Wiebe N, et al. Cardiac resynchronization therapy for congestive heart failure. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2004; 106: 1 - 8.

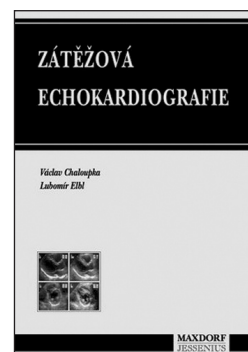
Zátěžová echokardiografie

Václav Chaloupka, Lubomír Elbl

Maxdorf 1997, 126 str., edice Jessenius, ISBN: 80-85800-76-4, cena: 165 Kč, formát: A5, brož.

Zátěžová echokardiografie představuje moderní vyšetřovací metodu v kardiologii, která se uplatňuje především u nemocných ischemickou chorobou srdeční (ICHS), ale našla použití i u ostatních srdečních onemocnění. Boj proti ICHS je jedním z hlavních zdravotnických problémů. Časná diagnóza ischemie myokardu je důležitým faktorem pro snížení morbidity a mortality, které tato choroba přináší.

KONTAKT: MAXDORF s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4 - Libuš, tel.: +420 241 011 681, fax: +420 241 710 245



ARYTMOGÉNNÁ DYSPLÁZIA PRAVEJ KOMORY

Miroslav Szentiványi

Arytmogénna dysplázia/kardiomyopatia pravej komory (ARVD/C) je degeneratívne ochorenie srdcového svalu predominantne postihujúce pravú komoru. Presná incidencia ochorenia nie je známa. ARVD/C sa vyskytuje častejšie v rodinách postihnutých pacientov. ARVD/C sa dedí autozomálne dominantným alebo recesívnym typom dedičnosti. Ani sporadické formy ARVD/C nie sú zriedkavé. Klinický obraz je chudobný. Prvým klinickým príznakom často býva náhla srdcová smrť. Aj asymptomatickí pacienti sú ohrození fatálnymi poruchami rytmu. Prognóza liečených pacientov je dobrá. Implantácia ICD znížila mortalitu postihnutých pacientov.

Kľúčové slová: arytmogénna dysplázia, lipomatóza, fibrolipomatóza, komorová tachykardia, náhla srdcová smrť, implantácia ICD

ARRHYTHMOGENIC DYSPLASIA OF THE RIGHT VENTRICLE

Arrhythmogenic dysplasia of the right ventricle is a degenerative disease. Accurate incidence of the disease is unknown. The highest incidence of ARVD/C is in families with affected patients. ARVD/C is an autosomal dominant or recessive type of heredity. Sporadic forms of ARVD/C are not rare. Clinical picture is poor. The first clinical sign is sudden heart death. Even asymptomatic patients are at risk of fatal arrhythmias. Prognosis of treated patients is rather good. ICD implantation has reduced mortality of affected patients.

Key words: Arrhythmogenic dysplasia, lipomatosis, fibrolipomatosis, ventricular tachycardia, sudden heart death, ICD implantation

Kardiol.prax. 2006; 4 (1): 29-36

Úvod

Arytmogénna dysplázia kardiomyopatia pravej komory (ARVD/C) je degeneratívne ochorenie srdcového svalu s fibrotickou a tukovou infiltráciou pravej komory⁽¹⁾. ARVD/C patrí medzi kardiomyopatie. Ochorenie sa klinicky prejavuje komorovými poruchami rytmu a poruchami funkcie pravej komory. Komorová tachykardia a fibrilácia sú častou príčinou náhlej srdcovej smrti (NSS) v mladom veku a u mladých športovcov⁽²⁾. V ostatnom čase sa vypracovali štandardné diagnostické kritériá ARVD/C⁽³⁾. O diagnóze ARVD/C svedčí výskyt komorovej tachykardie s obrazom blokády ľavého ramienka a morfológické zmeny steny pravej komory. Fatálne poruchy rytmu a NSS upozorňujú na klinický významčasnej diagnózy a liečby pacientov s ARVD/C. Výskyt ARVD/C nie je známy. Aj napriek širokej palete diagnostických možností v kardiológii je vyhľadávanie nových asymptomatických pacientov s ARVD/C problematické⁽⁴⁾.

Cieľom článku je prehľadné spracovanie problematiky ARVD/C so zameraním na definíciu, výskyt, etiopatogénu, klinický obraz, diagnostiku a liečbu.

Definícia a výskyt

ARVD/C je degeneratívne hereditárne ochorenie myokardu pravej komory. ARVD/C je charakterizovaná histologickými zmenami myokardu. Podstatou ochorenia je ložisková prestavba funkčného myokardu na fibrózne a lipomatózne tkanivo. ARVD/C postihuje prevažne myokard pravej komory, ale v niektorých prípadoch sa fibrolipomatóza môže objaviť aj na štruktúrach myokardu ľavej komory. Zmena anatomických pomerov má vplyv na funkciu

pravej komory a vytvára substrát pre komorové poruchy rytmu^(5,6). ARVD/C je relatívne nové ochorenie zaradené medzi kardiomyopatie. V roku 1977 prvýkrát Fontaine a spol. publikovali súbor 24 pacientov s komorovou tachykardiou a dilatáciou pravej komory⁽⁷⁾. Neskôr aj viacerí autori prezentovali súbory pacientov s ARVD/C. Ochorenie sa pokladá za zriedkavé. V súčasnosti ARVD/C má narastajúci trend výskytu^(2,8). Na základe klinických sledovaní sa predpokladá, že v normálnej populácii sa na 5000 obyvateľov vyskytuje 1 prípad ARVD/C. V populácii pod 65 rokov ARVD/C spôsobuje 3-5% prípadov nevysvetliteľnej NSS. U príbuzných postihnutých pacientov je výskyt ARVD/C 30-50%. V niektorých regiónoch sa ukázalo, že až 20% fatálnych príhod v dospeljej populácii a mladých športovcov sa vyskytuje v dôsledku doteraz nediagnostikovanej ARVD/C⁽²⁾. Presná incidencia a prevalencia ARVD/C nie je známa, pretože väčšia časť asymptomatických pacientov uniká diagnostickej pozornosti. V niektorých častiach Európy je incidencia ARVD/C vyššia. Na americkom kontinente je výskyt ochorenia nižší ako v Európe. Rozdiely vo výskyte ARVD/C v niektorých geografických oblastiach sa vysvetľujú podceňovaním významu klinickej diagnostiky a aktívneho vyhľadávania postihnutých⁽⁹⁾.

Patologicko-anatomický obraz

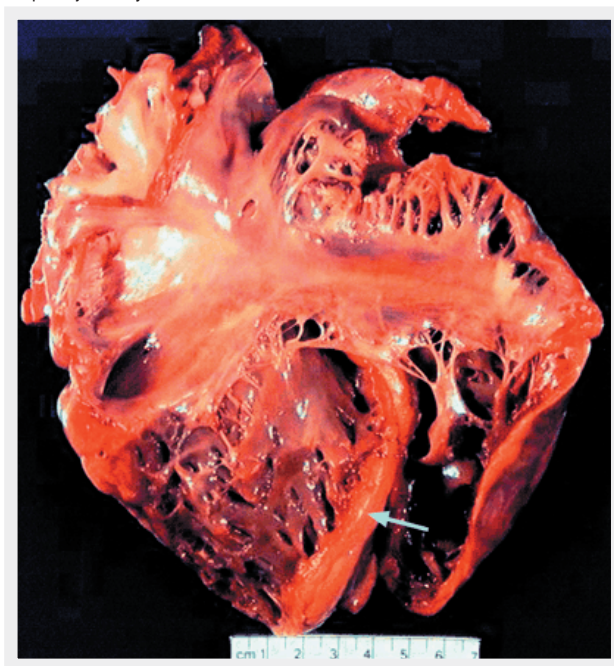
Charakteristický morfológický obraz pre ARVD/C je ložiskový alebo difúzny úbytok funkčného myokardu pravej komory a jeho zámena za fibrolipomatózne tkanivo. Morfológická zmena obyčajne začína v subepikardiálnej a mediomurálnej vrstve myokardu pravej komory a postupne sa šíri až k endokardiálnej oblasti (**obrázok 1**). Subendokardi-

álna časť myokardu zvyčajne nie je postihnutá a má zachovalú tenkú vrstvu myokardu. Vo fibrolipomatóznom tkanive ostávajú zachovalé len malé ostrovčeky myokardiálnych buniek. Najčastejšími miestami ložiskového postihnutia je hrotová, vtoková a výtoková časť pravej komory. Tieto tri miesta tvoria tzv. trojuholník dysplázie. Morfológicky ARVD/C má postupný progredujúci trend vývoja. Ložiskové fibrolipomatózne lézie sa z predilekčných oblastí širia na ďalšie miesta. V pokročilých štádiách ochorenia môže byť postihnutá celá pravá komora. V postihnutej oblasti vznikajú aneurizmy, segmentálna hypokinéza a dilatácia dutiny pravej komory. Podľa sekčných nálezov môže byť ľavá komora postihnutá u 40-76 % jedincov s ARVD/C. Predilekčným miestom postihnutia ľavej komory je interventrikulárne septum, voľná stena a posterolaterálna oblasť. Postupná dilatácia dutiny pravej a ľavej komory s globálnou systolickou dysfunkciou pripomína obraz dilatačnej kardiomyopatie^(1,2,5-8).

Morfológická diagnóza je niekedy problematická. Fontaine a spol. v súbore 140 pacientov bez kardiálneho ochorenia zistili vyšší obsah tuku medzi svalovými vláknami až v 50 %⁽¹⁰⁾. Množstvo tukového tkaniva bolo v priamej úmere s vekom pacientov. Aj iní autori potvrdili, že určité množstvo tuku sa nachádza medzi svalovými vláknami aj v zdravej populácii^(6,11). V bežnom pitevnom náleze sa ochorenie často prehliadne, lebo nie sú vopred definované hranice medzi normálnou a patologickou lipomatóznou infiltráciou myokardu^(6,11,12). Podľa Angelineho a spol. je pre diagnózu ARVD/C potrebný > 3 % obsah fibrózneho tkaniva a > 40 % tukového tkaniva⁽¹³⁾.

ARVD má 2 morfológické varianty: lipomatóznou a fibrolipomatóznou^(2,14). Lipomatózna forma ARVD/C postihuje tukovou infiltráciou hrot a výtokovú časť pravej komory.

Obrázok 1. Srdce pacienta s ARVD/C. Šípka ukazuje fokálnu tukovú infiltráciu pravej komory⁽³⁸⁾



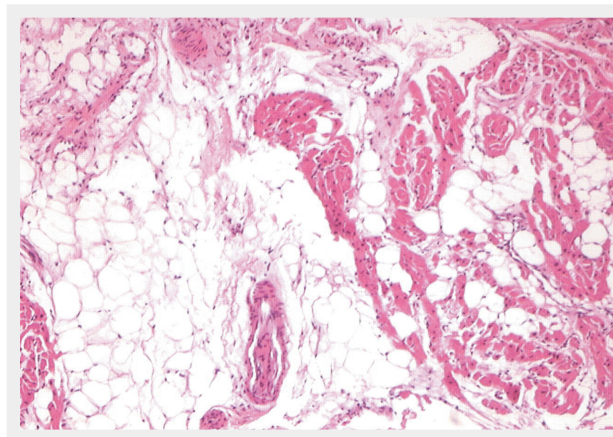
Lipomatózna forma nemá fibrózu a ani zápalovú infiltráciu (**obrázok 2**). Pri lipomatóznom variante ochorenia, keď nie je prítomné iné konkomitantné kardiálne ochorenie, je riziko náhlej smrti nižšie ako pri fibrolipomatózne forme ochorenia⁽⁶⁾. Pre fibrolipomatóznou formu je typická fibrózna infiltrácia myokardu. Tenká stena pravej komory sa v miestach postihnutia dilatuje a vytvára aneurizmy. V histologickom obraze je typická zápalová infiltrácia. Aneurizmy v typických predilekčných oblastiach sú prítomné v 50 % a môže byť postihnutá aj ľavá komora. V 2/3 prípadov sa v mieste úbytku funkčného myokardu nachádza zápalová lymfocytová infiltrácia. Význam zápalovej infiltrácie nebol doteraz vysvetlený a je predmetom ďalšieho výskumu⁽¹⁵⁾.

Etiopatogenéza

V etiopatogenéze ARVD/C sa uplatňujú genetické faktory a faktory vonkajšieho prostredia. Princípom ochorenia je zámena funkčného myokardu za fibrolipomatózne tkanivo. Presný mechanizmus morfológickej zmeny nie je objasnený. Zánik funkčného myokardu sa uskutočňuje apoptózou^(16,17), dystrofiou myokardiálnych buniek⁽¹²⁾ a chronickým zápalovým ochorením myokardu⁽¹⁸⁾. Zápalové zmeny majú rôzne štádiá aktivity a konsolidácie, ktoré končia fibrotickou prestavbou. Aj keď inflamačná hypotéza v patogenéze ARVD/C nebola prijatá, predpokladá sa, že myokard primárne postihnutý degeneratívnym ochorením, je náchylný na vírusovú infekciu. Lymfocytová infiltrácia myokardu sa podieľa na rozvoji klinického obrazu a zvyšuje riziko arytmií. Histologickým vyšetrením sporadických foriem ARVD/C sa zistilo, že u 70 % pacientov je prítomný obraz akútnej vírusovej myokarditídy. V súčasnosti nie je jasné, či ide o 2 nezávislé choroby, alebo rôzne histologické štádium toho istého ochorenia⁽¹⁵⁾.

Heidbuchel a spol. predpokladajú, že dlhodobá extrémna fyzická záťaž u vrcholových športovcov môže spôsobiť štrukturálne zmeny pravej komory. Podľa ich hypotézy, opakované extrémne zaťaženie potencované dopingom vedie k vzniku získanej formy ARVD⁽¹⁹⁾. Viaceré údaje podporujú názor, že extrémne fyzické zaťaženie niektorých

Obrázok 2. Biopsia myokardu pravej komory od pacienta s ARVD/C. Vzorok farbená hematoxylínom ukazuje lipomatóznou infiltráciu myokardu (zväčšenie 100x)⁽¹⁵⁾



športovcov je škodlivé, dilatuje pravú komoru a vyvoláva poruchy rytmu. Vrcholový športovci s komorovou extrasystóliou, presynkopou a synkopou by mali byť vyšetrení pre potenciálnu možnosť fatálnej komorovej dysrytmie⁽²⁰⁾.

Hereditárny pôvod ARVD/C podporuje fakt, že rodinná anamnéza je pozitívna u 30 %- 50 % postihnutých pacientov⁽²¹⁾. Okrem ojedinelých sporadických foriem je častejší familiárny výskyt ochorenia. Na familiárnu predispozíciu ochorenia prvý upozornil v roku 1982 Marcus a spol.⁽¹⁾. V postihnutých rodinách sa ARVD/C dedí Mendelovými zákonmi dedičnosti. Geneticky je ARVD/C heterogénne ochorenie a vo väčšine prípadov sa dedí autozomálne dominantným typom dedičnosti s variabilnou penetráciou a polymorfnou fenotypovou expresiou. Zriedkavejší je autozomálne recesívny typ dedičnosti. V súčasnosti poznáme 7 chromozómov, ktoré majú gény pre ARVD/C. Genetické abnormality na chromozómoch 1, 2, 3 a 14 sa dedia autozomálne dominantne a génové mutácie na 17. chromozóme sa dedia autozomálne recesívne. Génové lokusy na viacerých miestach určitých chromozómov určujú niekoľko typov ARVD/C: 1. 14q23-24 (ARVD1), 2. 1q42-q43 (ARVD2), 3. 14q12-22 (ARVD3), 4. 2q32.1-q32.3 (ARVD4), 5. 3p25 (ARVD5). Presný genetický produkt génových mutácií nie je celkom objasnený. Mutácia lokusu 3p25 (ARVD5) spôsobuje fenotypové prejavy ARVD/C s vysokým rizikom NSS. Tento lokus 3p25 je známy tiež vo vzťahu s dedičnosťou syndrómu Brugada. EKG fenotyp syndrómu Brugada spôsobuje mutácia SCN5A natriového kanála. Fenotypové prejavy syndrómu Brugada nie sú totožné s klinickými príznakmi ARVD/C a je preto pravdepodobné, že rozdielny typ mutácie totožného génu vyvoláva rozdielne klinické prejavy ARVD5 a syndrómu Brugada⁽²¹⁻²⁶⁾.

Génová mutácia ARVD typ 2 je na chromozóme 1q42-q43, kde je definovaná genómová štruktúra kardiálnych ryanodinových receptorov (RYR2). Kardiálne RYR2 receptory indukujú uvoľňovanie kalcia zo sarkoplazmatického retikula do cytozolu. RYR2 receptory sa podieľajú na vzniku katecholamínmi indukovanej komorovej tachy-

kardie. Nie je známe, ako sa mutácia RYR2 receptorov podieľa na vzniku fibrolipomatózne degenerácie pravej komory⁽²⁴⁾.

Choroba Naxos je ďalší typ ARVD/C, ktorá sa klinicky prezentuje kardiokutánnym syndrómom. Postihnutí jediníci chorobou Naxos majú na 17. chromozóme recesívnu mutáciu génu pre syntézu plakoglobínu. Plakoglobín je adhézy proteín, ktorý zabezpečuje intercelulárnu väzbu. Fenotyp kardiálneho postihnutia sa u postihnutých jedincov spája s palmo-plantárnou keratodermou a kučeravými vlasmi. U homozygotov postihnutých chorobou Naxos má 92 % pacientov abnormálne nálezy na elektrokardiograme (EKG), 92 % komorové poruchy rytmu, 100 % štrukturálne postihnutie pravej komory a 27 % pacientov má štrukturálne zmeny na ľavej komore. Kožné prejavy ochorenia pomáhajú vyhľadávať postihnutých pacientov⁽²⁷⁾.

Carvajalov syndróm je ďalší typ kardiokutánného syndrómu s autozomálne recesívnym typom dedičnosti. Kučeravé vlasy a keratoderma sa vyskytuje spolu s kardiálnymi prejavmi. Kardiálne postihnutie sa vyvíja pod obrazom dilatačnej kardiomyopatie⁽²⁷⁾. Carvajalov syndróm je spôsobený recesívnou mutáciou génu pre syntézu desmoplakínu. Predpokladá sa, že abnormálna proteínová interakcia a intercelulárna junkcia sa podieľajú na kontraktilej a elektrickej dysfunkcii.

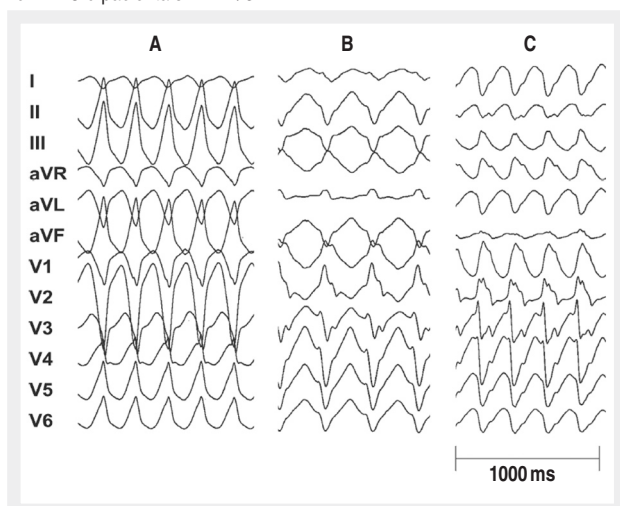
Napriek významným pokrokom v genetike ARVD/C genetické vyšetrenie pacientov v bežnej klinickej praxi nie je dostupné. Genetické analýzy ARVD/C sa obmedzujú na experimentálne účely.

Klinický obraz

ARVD/C je postupne progredujúce ochorenie. Progredujúci morfológický nález v rôznych štádiách vývoja ochorenia má prislúchajúci komplex príznakov⁽²⁸⁾. ARVD/C sa najčastejšie prejavuje v druhej a piatej dekáde života. Len malé množstvo pacientov bolo zachytených v detskom veku a po 50. roku života. Vekové rozpätie prvých príznakov je 2-70 rokov. Ochorenie často prebieha asymptomaticky. Do 35. roku ostáva bez symptómov až 50 % pacientov⁽⁹⁾. Klinický obraz ARVD/C je pestrý. Variabilita klinických príznakov je podmienená genetickými faktormi a vplyvmi vonkajšieho prostredia. V širokej palete príznakov dominuje palpitácia, synkopa, komorové poruchy rytmu, komorové tachykardie, smrť a srdcové zlyhanie^(9,14).

Komorová tachykardia (KT) je najčastejším klinickým prejavom ochorenia. Už v úvode ochorenia je malígna arytmia vedúcim klinickým príznakom u viac ako 1/2 pacientov. U ďalších 44 % pacientov sa KT objaví v období dlhodobého sledovania pacientov. Vyšší výskyt KT u rodinných príslušníkov zdôrazňuje naliehavú potrebu skríningu ARVD/C v postihnutých rodinách. Komorová tachykardia má morfológiu blokády ľavého ramienka (BLR). Substrátom pre dysrytmie sú morfológické zmeny v pravej komore. U jedného pacienta sa môže vyskytnúť viac typov KT (**obrázok 3**)⁽²⁹⁾. O'Donnell a spol. v súbore ARVD/C pacientov zistili, že stimulačnými metódami u niektorých pacientov bolo možné indukovať až 6 typov (priemer 1,8)

Obrázok 3. Tri rôzne typy komorovej tachykardie zaznamenané na 12 zvodovom EKG u pacienta s ARVD/C⁽²⁹⁾



pretrvávajúcej KT. Komorové dysrytmie vznikajú na podklade mechanizmu reentry⁽³⁰⁾. Podmienky pre reentry mechanizmus vytvárajú fibrolipomatózne ložiská v pravej komore. Spontánny výskyt komorových porúch rytmu sa zistil u 20 % postihnutých pacientov.

Náhla srdcová smrť sa vyskytuje u 5 % pacientov do 65 rokov. Po 4. dekáde života incidencia NSS má klesajúci trend⁽⁹⁾. NSS pri ARVD/C predstavuje 3-4 % všetkých fatálnych príhod u mladých ľudí. V mladších vekových skupinách a u mladých športovcov sa fatálne príhody objavujú počas bežnej fyzickej aktivity⁽³¹⁾. V niektorých oblastiach severného Talianska je náhla smrť u pacientov s ARVD/C najčastejšou príčinou arytmickej smrti v populácii do 35 rokov⁽³²⁾. Ročná mortalita na ARVD/C je u neliečených pacientov 3 %. Hlavnou príčinou kardiálnej mortality je malígna porucha rytmu a srdcové zlyhanie⁽⁹⁾.

Synkopy sú častým klinickým príznakom postihnutých pacientov a ich rodinných príslušníkov. Synkopy u rodinných príslušníkov unikajú pozornosti len preto, že nemajú iné klinické prejavy ARVD/C. Prognóza pacientov so synkopou je horšia ako u pacientov bez synkopy. Príčiny synkopy sú multifaktoriálne. Najčastejšou príčinou synkopy sú krátke behy pretrvávajúcej a nepretrvávajúcej monomorfnej KT, ale u viacerých pacientov mechanizmus synkopy ostáva neobjasnený⁽³³⁾. Tabib a spol. zistili u 70 % pacientov s ARVD/C závažné poruchy v prevodovom systéme⁽³⁴⁾. Závažné poruchy vodivosti sú druhou najčastejšou príčinou synkopy. Peters a spol. zistili, že klinické prejavy ARVD/C a Brugadaovho syndrómu sa prekrývajú. Po podaní ajmalínu až u 15 % pacientov s ARVD/C sa objavili EKG zmeny typické pre Brugadaov syndróm, preto sa dá predpokladať, že by príčinou synkopy v tejto skupine pacientov s ARVD/C mohla byť polymorfná KT typu torsades de pointes⁽³⁵⁾. Baucé a spol. publikovali pacienta s ARVD2 v oblasti severného Talianska, u ktorého príčinou synkopy bola polymorfná KT s rýchlou degeneráciou do komorovej fibrilácie. Polymorfná KT by mohla byť hlavnou príčinou synkopy aj u viacerých postihnutých pacientov⁽³⁶⁾.

Incidenca srdcového zlyhania sa pohybuje v rozpätí 10-20 %⁽⁹⁾. Príznaky srdcového zlyhávania sa objavujú po 4. dekáde života⁽³⁷⁾. Častejšie sú príznaky izolovaného zlyhávania pravej komory. Mechanizmom dysfunkcie pravej komory je atrofia myokardu a jeho zámena za fibrolipomatózne tkanivo s následnou poruchou kontraktilných funkcií. V prípade postihnutia ľavej komory sa objavia príznaky dilatáčnej kardiomyopatie^(9,38,39).

Diagnóza

ARVD/C je zriedkavé hereditárne ochorenie, ktoré pomerne často končí letálne. Malígne poruchy rytmu sú prítomné už v ranných štádiách ochorenia. Zásadným diagnostickým problémom je skoré rozpoznanie ochorenia vo včasných štádiách ešte s minimálnymi klinickými prejavmi a vyhľadávanie ohrozených pacientov malígnymi dysrytmiami a NSS. Pracovná skupina pre myokardiálne a perikardiálne ochorenia pri ESC v roku 1994 vypracovala kritériá pre diagnostiku ARVD/C (tabuľka 1). V diagnostických

kritériách sú zapracované anamnestické, klinické, morfológické, histologické, elektrokardiografické, arytmiologické a genetické faktory. Faktory majú priradené veľké alebo malé diagnostické kritériá. Pre diagnózu ARVD/C musia byť prítomné 2 veľké kritériá alebo 1 veľké a 2 malé kritériá alebo 4 malé kritériá⁽³⁾. Odporúčané kritériá diagnostiky majú vysokú špecifitu, ale nízku senzitivitu. Nízka senzitivita diagnostických kritérií sa vysvetľuje tým, že v počiatočných štádiách ochorenia sa abnormálne nálezy viacerých vyšetrovacích metód prekrývajú s normálnymi nálezmi v zdravej populácii. Medzi zlaté štandardy diagnostiky ARVD/C patria genetické a histologické vyšetrenia. V súčasnosti genetické vyšetrenie nie je dostupné pre klinickú prax. Histologické vyšetrenie sa vykonáva len obmedzene u zomretých, operovaných pacientov z kardiochirurgickej indikácie a po endomyokardiálnej biopsii. Výťažnosť endomyokardiálnej biopsie má viaceré limitácie: 1. vysoké riziko perforácie voľnej steny pravej komory, 2. biopický materiál sa odberá z interventrikulárneho septa, kde nález pre diagnózu ARVD/C nie je typický, 3. regionálne postihnutie pravej komory v počiatočných štádiách ochorenia^(40,41). Napriek viacerým obmedzeniam, samotným histologickým vyšetrením možno odlišiť fokálnu pravokomorovú akútnu vírusovú myokarditídu od sporadickej formy ARVD/C⁽¹⁵⁾.

Tabuľka 1. Diagnostické kritériá ARVD/C (upravené, podľa McKenna a spol.⁽⁹⁾)

Por.č.	Katégoria	Kritérium
1	Rodinná anamnéza	
	Rodinný výskyt ARVD/C - potvrdenej biopsiou alebo pitvou	veľké
	Rodinný výskyt NSS (u jedincov <35 rokov) následkom suspektnej ARVD/C	malé
	Rodinný výskyt ARVD/C (klinická diagnóza stanovená na základe existujúcich kritérií)	malé
2	EKG - poruchy depolarizácie, poruchy vodivosti	
	Vlna epsilon, predĺženie QRS (> 110 ms) vo zvodoch V ₁₋₃	veľké
	Abnormálne neskoré komorové potenciály	malé
3	EKG - poruchy repolarizácie	
	Negatívne vlny T vo zvodoch V ₂₋₃ (u jedincov > 12 rokov) bez BPR	malé
4	Dysrytmie	
	Komorová tachykardia s obrazom BLR pretrvávajúca, nepretrvávajúca, dokumentovaná na EKG, pri Holterovom monitorovaní alebo počas fyzickej aktivity	malé
5	Globálna alebo ložisková porucha kontraktility a morfológické zmeny	
	Závažná dilatácia PK, pokles EF PK, bez zmien na LK alebo mierne postihnutie LK	veľké
	Ložiskové aneurizmy PK (akínéza, dyskinéza, ložiskové vyklenutie steny PK v diastole)	veľké
	Závažná segmentálna dilatácia PK	malé
	Globálna dilatácia PK ľahkého stupňa alebo pokles EF PK ľahkého stupňa, normálny nález na LK	malé
	Segmentálna dilatácia PK ľahkého stupňa	malé
	Ložisková hypokinéza PK	malé
6	Tkanivové zmeny	
	Fibrolipomatózna zámena funkčného myokardu (histologický obraz)	veľké

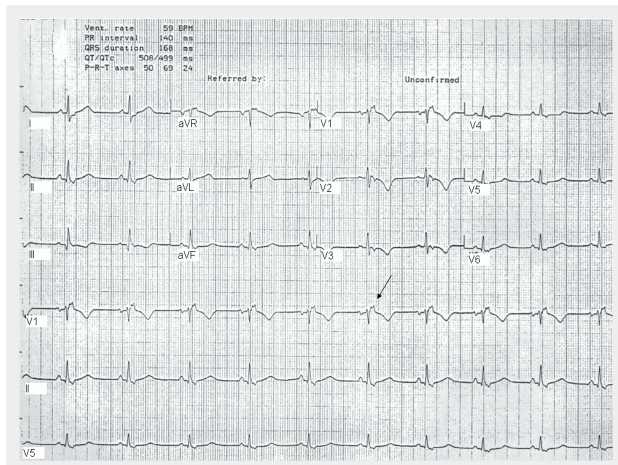
Legenda: ARVD/C = arytmiogénna dysplázia/kardiomyopatia pravej komory, BLR = blokáda ľavého ramienka, BPR = blokáda pravého ramienka, EF = ežekčná frakcia, LK = ľavá komora, NSS = náhla srdcová smrť, PK = pravá komora

U väčšiny pacientov sa diagnóza ARVD/C vykonáva na základe klinického vyšetrenia a zobrazovacích metód: EKG, echokardiografie (ECHOKG), angiografie pravej komory (PK) a MRI.

EKG obraz

ARVD/C sa v EKG obraze prezentuje zmenami v depolarizácii a repolarizácii. EKG zmeny závisia od rozsahu postihnutia. Pre ARVD/C je typický nález vlny epsilon na konci QRS komplexu. (**obrázok 4**) Vlna epsilon sa pokladá za spoľahlivý a špecifický diagnostický znak, ktorý je pozitívny až u 30 % pacientov s ARVD/C^(37,38,42). Za typický znak sa považuje aj predĺžené trvanie komplexu QRS ≥ 110 ms vo zvodoch V_{1-3} ^(38,42). Obraz predĺženého komplexu QRS nad pravým a ľavým prekordiom je spoľahlivým prediktorom rekurentných arytmiických príhod. Blokáda pravého ramienka (PTR) s disperziou komplexu QRS v prekordiálnych zvodoch svedčia o výraznej dilatácii dutiny pravej komory a upozorňujú na epizódy malígnych dysrytmií. Kompletná blokáda PTR sa zistila u 15 % a inkompletná blokáda PTR u 18 % pacientov s ARVD/C. Samotná blokáda PTR nie je špecifická pre ARVD/C, pretože je pomerne častým nálezom aj v zdravej populácii^(38,42). Negatívne vlny T vo zvodoch z pravého prekordia sa vyskytujú u 54 % pacientov s ARVD/C. Nález negatívnych vln T v prekordiálnych zvodoch nie je špecifický. Negatívne vlny T vo zvodoch z pravého prekordia sú častým normálnym nálezom v detskej populácii, u dospelých a dokonca sa vyskytujú aj u dobre trébovaných športovcov⁽⁴³⁾. Napriek tomu, negatívne vlny T vo zvodoch V_{1-3} môžu upozorniť na diagnózu ARVD/C u rodinných príslušníkov postihnutých pacientov. Nález hlboko negatívnych vln T vo všetkých prekordiálnych zvodoch dobre koreluje s rozšírením fibrolipomatóznej infiltrácie na ľavú komoru (LK)⁽³⁸⁾. Abnormálne neskoré komorové potenciály sa vyskytujú v rozpätí 50-80 % pacientov s ARVD/C. Neskoré komorové potenciály sú prítomné u pacientov s pokročilými morfológickými a funkčnými zmenami a predpovedajú potenciálne riziko výskytu KT⁽⁴⁴⁾.

Obrázok 4. Záznam 12-zvodového EKG od pacienta s ARVD/C. Obrázok znázorňuje epsilon vlny na konci QRS a negatívne T vlny vo zvodoch V_{1-3} ⁽²⁸⁾



ECHOKG vyšetrenie

ECHOKG je štandardná neinvazívna metóda na vyšetrenie rozmerov a funkcie PK a LK. Pre svoj neinvazívny charakter ECHOKG umožňuje opakované vyšetrenie počas dlhodobého sledovania pacientov. V počiatočných štádiách ochorenia ECHOKG nezachytí spoľahlivo minimálne morfológické zmeny PK. Významným ECHOKG nálezom je dilatácia PK, aneuryzmatické ložiská v stene pravej komory a dyskinéza v inferobazálnej oblasti⁽³⁸⁾. Najdôležitejším ECHOKG parametrom pre stanovenie diagnózy ARVD/C je koncový diastolický a systolický rozmer pravej komory. Pomer medzi rozmerom pravej a ľavej komory na konci diastoly $>0,5$ má pre diagnózu ARVD/C senzitivitu 86 %, špecifitu 93 % a pozitívnu prediktívnu hodnotu 86 %⁽⁷⁾.

Angiografia pravej komory

Viaceri autori pokladajú angiografiu PK za metódu voľby pre zhodnotenie morfológie a funkcie PK (**obrázok 5,6**)^(15,29). Na dokonalé zobrazenie postihnutých oblastí sa vyšetrenie vykonáva v oboch šikmých projekciách. Pomocou angiografie sa zobrazujú: apikálne a infundibulárne aneuryzmy, ložiská akinézy a dyskinézy, prolaps trikuspidálnej chlopne s insuficienciou, diastolické vyklenutia subtrikuspidálnej oblasti, výrazná trabekularizácia pravej komory a segmentálna alebo globálna porucha systolických funkcií. Nález subtrikuspidálneho a infundibulárneho vyklenutia steny PK v diastole a trabekularizácia endokardu má pre diagnózu ARVD/C špecifitu 96 % a senzitivitu 87,5 %^(15,29). Nevýhodou angiografie PK je invazívny charakter vyšetrenia a ionizačná záťaž.

Magnetická rezonancia

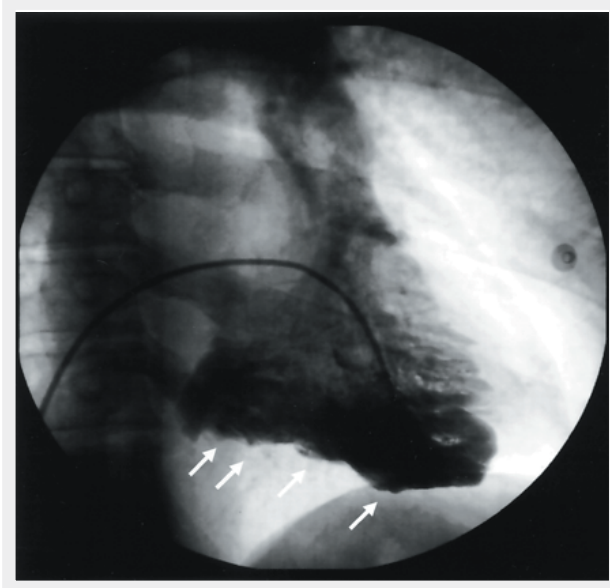
Magnetická rezonancia (MRI) poskytuje najpresnejšie výsledky v diagnostike ARVD/C. MRI umožňuje trojrozmerné zobrazenie kardiálnych štruktúr vo vysokej kvalite zobrazenia. MRI je schopná zobrazit morfológické a funkčné zmeny typické pre diagnostiku ARVD/C⁽²⁸⁾. Pomocou MRI sa dá odlišiť krv a tukové tkanivo od funkčného myokardu a umožňuje dynamické hodnotenie funkcie PK v pohybe^(28,45). Napriek vysokej rozlišovacej schopnosti MRI senzitivita a špecifita vyšetrenia je variabilná. MRI vyšetrením sa zistilo, že tuková infiltrácia stien pravej komory sa vyskytuje až u 50 % zdravej populácie. Týka sa to hlavne pacientov vyšších vekových skupín bez známeho kardiálneho postihnutia⁽²⁸⁾. Podľa Mentethiho a spol. špecifita MRI pre detekciu tukového tkaniva je 67 % a senzitivita 100 %⁽⁴⁶⁾. Podľa Auffermanna a spol. senzitivita MRI pre detekciu tukového tkaniva je len 22 %, preto prítomnosť tukového tkaniva v myokarde pravej komory nie dostatočne špecifický znak pre diagnózu ARVD/C⁽⁴⁷⁾. MRI nálezy sa musia hodnotiť v kontexte s ostatnými klinickými príznakmi⁽²⁸⁾. Diagnóza ARVD/C sa riadi nasledovným MRI kritériami: 1. tuková infiltrácia myokardu pravej komory (veľké kritérium), 2. zámerna funkčného myokardu za fibrolipomatózne tkanivo s následným difúznym stenčením steny PK (veľké kritérium), 3. prítomnosť aneuryzmatic-

kých lézií v postihnutej stene PK a vo výtokovej časti PK (veľké kritérium), 4. dilatácia PK a výtokovej časti PK (veľké kritérium, ak je závažná, malé kritérium, ak je nezávažná), 5. regionálne poruchy kontraktility (malé kritérium), 6. globálna diastolická dysfunkcia (malé kritérium).

Liečba

Kauzálnu liečbu ARVD/C nepoznáme. Liečba diagnostikovaných pacientov je empirická. Napriek tomu prognóza liečených pacientov je lepšia ako neliečených. Pacienti by sa mali vyhýbať väčšej fyzickej a psychickej záťaži. V liečbe ARVD/C sú k dispozícii farmakologické a nefarmakologické liečebné postupy. V súčasnosti nie sú dostupné žiadne oficiálne odporúčania pre liečbu ARVD/C. Hlavným cieľom liečby je prevencia kardiovaskulárnej smrti. Manažment pacientov a výber liečebných postupov závisí od lokálnych skúseností⁽⁴⁾. U asymptomatických pacientov, ktorí doteraz nemali zistené žiadne poruchy rytmu, je riziko NSS minimálne. Aj keď títo pacienti nevyžadujú antiarytmickú prevenciu, je indikovaná ich pravidelná riziková stratifikácia. U rizikových pacientov je v počiatočných štádiách ochorenia indikované preventívne podávanie antiarytmickej medikácie z dôvodov arytmogénny zo zvýšenej adrenergnej stimulácie. U pacientov s klinicky málo závažnými dysrytmiami (komorové extrasystoly, hemodynamicky dobre tolerované komorové tachykardie) sa empiricky skúšajú viaceré antiarytmiká – amiodarón, sotalol, betablokátory, flecainid a propafenón. U symptomatických pacientov s malígnymi formami komorovej dysrytmie, synkopami a resuscitačnou situáciou je výber antiarytmika riadený elektrofyziologickým vyšetrením účinnejší ako empirická voľba⁽⁴⁸⁾. Auffermann a spol. zistili, že v súbore 81 pacientov sotalol v prevencii indukovateľnej KT bol úspešný v 68 %, antiarytmiká triedy I_a a I_b boli účinné v 5,6 % a trieda I_c bola účinná u 2 % pacientov⁽⁴⁷⁾.

Obrázok 5. Ventrikulografia pravej komory pacienta s ARVD/C. Na spodnej stene pravej komory sú zachytené početné, malé aneuryzmy (biele šípky) Prává šikmá projekcia 30°⁽¹⁵⁾



V prípadoch neúčinnnej alebo zle tolerovanej antiarytmickej liečby je indikovaná rádiografická ablácia arytmogénneho substrátu. Účinnosť ablačných postupov sa uvádza 32 % - 66 % s častým výskytom recidív. Nižšia úspešnosť ablačných metódik a časté recidívy komorových dysrytmii sa vysvetľujú progresívnym a difúznym charakterom ochorenia⁽⁵⁾.

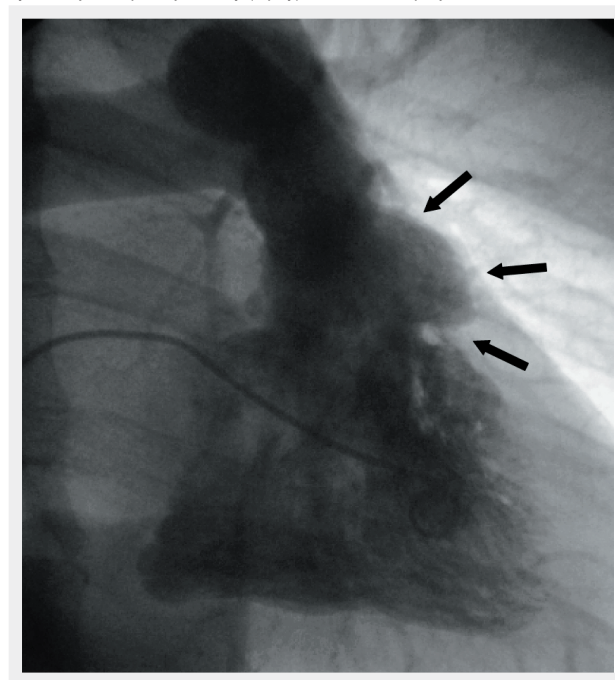
Pacienti s vysokým rizikom NSS sú kandidáti pre liečbu implantovateľným kardioverter-defibrilátorom (ICD). V súčasnosti ICD je najúčinnější prevencia NSS u pacientov s ARVD/C. V snahe znížiť počet výbojov je vhodné po implantácii ICD pacienta nastaviť na antiarytmickú liečbu. Wichter a spol. uvádzajú, že v ich súbore pacientov po implantácii ICD 38 % pacientov užívalo antiarytmickú liečbu a počas obdobia dlhodobého sledovania antiarytmiká užívalo 48 % pacientov. Podľa záverov doterajších štúdií amiodarón a batablokátor sú najvhodnejšou kombináciou antiarytmik u pacientov po implantácii ICD. Lieková kombinácia sotalol a flecainid je vhodná pre pacientov so zachovalou systolickou funkciou⁽⁴⁹⁾.

Pacienti v neskorých štádiách ochorenia, ktorí majú príznaky pravokomorovej alebo biventrikulárnej systolickej dysfunkcie, potrebujú ACE inhibítory, betablokátory, diuretiká a kardiotoniká. Pacienti so zvýšeným rizikom trombogenézy sú indikovaní na dlhodobú antikoagulačnú liečbu.

Priebeh a prognóza

ARVD/C je pomaly progredujúce ochorenie s vyšším výskytom úmrtnosti. V záverečnej fáze sú pre ochorenie typické prejavy pravokomorovej alebo biventrikulárnej insuficiencie. Celková ročná mortalita pacientov je 3 %. Hlavné príčiny nepriaznivej prognózy sú srdcové zlyha-

Obrázok 6. Ventrikulografia pravej komory pacienta s ARVD/C. Aneuryzma vo výtokovej časti pravej komory (šípky). Prává šikmá projekcia 30°⁽²⁹⁾



nie a arytmie⁽³⁹⁾. Pribeh ochorenia závisí od elektrickej instability a rozvoja kontraktilnej dysfunkcie^(4,39,49). Malígna komorová arytmia, komorová fibrilácia a NSS sú hrozbou vo všetkých štádiách ochorenia⁽⁴⁾. Adrenergna stimulácia a zvýšená sympatická aktivita provokujú vznik fatálnej arytmie. Viacerí autori upozornili na horšiu prognózu pacientov s dysrytmiami, kontraktilnou dysfunkciou a synkopami^(39,50). Synkopa je markerom paroxyzmálnych komorových dysrytmii⁽⁵⁰⁾. Pacienti bez komorových porúch rytmu majú dobrú prognózu⁽³⁹⁾. U pacientov s ARVD/C srdcové zlyhanie nie je častou príčinou smrti. Úmrtnosť na srdcové zlyhanie je v rozpätí 10-20 %⁽⁹⁾. Podľa Hulota a spol. je srdcové zlyhanie v neskorých štádiách ochorenia 2-krát častejšou príčinou smrti ako NSS⁽³⁹⁾. Klinické prejavy srdcového zlyhávania, dysfunkcia LK a komorová porucha rytmu v anamnéze sú prediktormi dlhodobej kardiovaskulárnej mortality. Spomínané tri rizikové faktory spoľahlivo identifikujú pacientov s vysokým rizikom kardiovaskulárnej smrti. Implantácia ICD v kombinácii s antiarytmickou medikáciou výrazne zlepšila prognózu pacientov. Priemerné prežívanie liečených pacientov s ARVD/C je 60 rokov⁽⁹⁾.

Literatúra

- Marcus FI, Fontaine GH, Guiraudon G, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation* 1982; 65: 384-398.
- Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: diagnosis, prognosis, and treatment. *Heart* 2000; 83: 588-595.
- McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: task force of the working group myocardial and pericardial disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology. *Br Heart J* 1994; 71: 215-218.
- Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, et al, on behalf of the Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation* 2000; 101: e101-e106.
- Marcus FI, Fontaine G. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: a review. *Pacing Clin Electrophysiol* 1995; 18: 1298-1314.
- Burke AP, Farb A, Tashko G, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? *Circulation* 1998; 97: 1571-1580.
- Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, et al. Stimulation studies and epicardial mapping in ventricular tachycardia: study of mechanism and selection for surgery. In: HE Kulbertus (ed). *Reentrant arrhythmias*. Lancaster: MTP Publishing 1977: 334-350.
- Shen WK, Edwards WD, Hammill SC, et al. Sudden unexpected nontraumatic death in 54 young adults: a 30-year population-based study. *Am J Cardiol* 1995; 76: 148-152.
- Dalal D, Nasir K, Bomma Ch, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia. A United States experience. *Circulation* 2005; 112: 3823-3832.
- Fontaine G, Fontaliran F, Frank R. Fat in the heart, a feature unique to the human species. *Acta Cardiol* 1999; 54: 189-194.
- Fontaliran F, Fontaine G, Fillette F, Aouate P, Chomette G, Grosogeyat Y. Frontières nosologique de la dysplasie arythmogène: variations quantitatives du tissu adipeux ventriculaire droit normal. *Arch Mal Coeur* 1991; 84: 33-38.
- Basso C, Thiene G, Corrado D, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: dysplasia, dystrophy, or myocarditis? *Circulation* 1996; 94: 983-991.
- Angelini A, Thiene G, Boffa GM, et al. Endomyocardial biopsy in right ventricular cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1993; 40: 273-282.
- Thiene G, Nava A, Corrado D, et al. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med* 1988; 318: 129-133.
- Chimenti C, Pieroni M, Maseri A, et al. Histologic findings in patients with clinical and instrumental diagnosis of sporadic arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2305-2313.
- Mallat Z, Tedgui A, Fontaliran F, et al. Evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1190-1196.
- Valente M, Calabrese F, Angelini A, et al. In vivo evidence of apoptosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Pathol* 1998; 152: 479-484.
- Pinamonti B, Sinagra G, Salvi A, et al. Left ventricular involvement in right ventricular dysplasia. *Am Heart J* 1992; 123: 711-724.

Záver

ARVD/C je zriedkavé degeneratívne ochorenie zaradené medzi kardiomyopatie. V etiopatogenéze ARVD/C sa uplatňujú genetické faktory a faktory vonkajšieho prostredia. Výskyt je vyšší u rodinných príslušníkov postihnutých pacientov. Morfológicky sa ARVD/C prejavuje fokálnou zámennou funkčného myokardu pravej komory za fibroliopomatózne tkanivo. Ochorenie má postupne progredujúci trend vývoja. Fokálne lézie z predilekčných miest sa šíria na ostatné časti pravej komory. Nie zriedkavo je postihnutá aj ľavá komora. Morfológické zmeny sú substrátom pre komorové tachykardie. Malígne formy dysrytmii zvyšujú riziko NSS. Riziko NSS je vyššie u pacientov so synkopami. Implantácia ICD významne zlepšila prognózu pacientov.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Miroslav Szentiványi
Interná klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, Banská Bystrica
e-mail: mszentivanyi@nspbb.sk

- Heidbuchel H, Hoogsteen J, Fagard R, et al. High prevalence of right ventricular involvement in endurance athletes with ventricular arrhythmias. Role of electrophysiologic study in risk stratification. *Eur Heart J* 2003; 24: 1473-1480.
- Monr L, Brugada J. Endurance athletes: exploring the limits and beyond. *Eur Heart J* 2003; 24: 1469-1470.
- Nava A, Thiene G, Canciani B, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1222-1228.
- Beffagna G, Occhi G, Nava A, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta 3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 366-373.
- Rampazzo A, Beffagna G, Nava A, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1 (ARVD1): confirmation of locus assignment and mutation screening of four candidate genes. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 69-76.
- Rampazzo A, Nava A, Erne P, et al. A new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD2) maps to chromosome 1q42-q43. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 2151-2154.
- Rampazzo A, Nava A, Miorin M, et al. ARVD4, a new locus for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, maps to chromosome 2 long arm. *Genomics* 1997; 45: 259-263.
- Hodgkinson KA, Parfrey PS, Bassett AS, et al. The impact of implantable cardioverter-defibrillator therapy on survival in autosomal dominant arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVD5). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 400-408.
- Saffitz JE, Kléber AG. Effect of mechanical forces and mediators of gap junctions in the heart. *Circ Res* 2004; 94: 585-592.
- Kayser HWM, Van der Wall EE, Sivanathan MU, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a review. *Radiographics* 2002; 22: 639-648.
- Sticherling Ch, Zabel M. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia presenting as right ventricular outflow tract tachycardia. *Europace* 2005; 7: 345-347.
- O'Donnell D, Cox J, Bourke L. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract tachycardia. *Eur Heart J* 2003; 24: 801-810.
- Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, et al. Sudden death in young competitive athletes: clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; 276: 199-204.
- Thiene G, Basso C, Corrado D. Is prevention of sudden death in young athletes feasible? *Cardiologia* 1999; 44: 497-505.
- Peters S, Trummel M, Kochler B, et al. Mechanism of syncope in arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy beyond monomorphic ventricular tachycardia. *Int J Cardiol* 2006; 106: 52-54.
- Tabib A, Loire R, Chalabreysse L, et al. Circumstances of death and gross and microscopic observations in series of 200 cases of sudden death associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and/or dysplasia. *Circulation* 2003; 108: 3000-3005.
- Peters S, Trummel M, Denecke S, et al. Results of ajmaline testing in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2004; 95: 207-210.
- Bauce B, Nava A, Rampazzo A, et al. Familial effort polymorphic ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy map to chromosome 1q42-43. *Am J Cardiol* 2000; 85: 573-579.
- Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: perspectives on disease. *Z Kardiol*. 1999; 88: 550-554.


38. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1773 - 1781.
39. Hulot JS, Jouven X, Empana JP, et al. Natural history and risk stratification of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 1879 - 1884.
40. Wiesfeld AC, Crijns HJGM, Van Dijk RB, et al. Potential role of endomyocardial biopsy in the clinical characterization of patients with idiopathic ventricular fibrillation: Arrhythmogenic right ventricular dysplasia—an undervalued cause. *Am Heart J* 1994; 127: 1421 - 1424.
41. Angelini A, Basso C, Nava A, et al. Endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996; 132: 203 - 206.
42. Nasir K, Bomma Ch, Tandri H, et al. Electrocardiographic features of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy according to disease severity. Need a broaden diagnostic criteria. *Circulation* 2004; 110: 1527 - 1534.
43. Pelliccia A, Maron BJ, Culasso F, et al. Clinical significance of abnormal electrocardiographic patterns in trained athletes. *Circulation* 2000; 102: 278 - 284.
44. Turrini P, Angelini A, Thiene G, et al. Late potentials and ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1214 - 1219.
45. Molinari G, Sardanelli F, Gaita F, et al. Right ventricular dysplasia as a generalized cardiomyopathy? Findings on magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1995; 16: 1619 - 1624.
46. Menghetti L, Basso C, Nava A, et al. Spin-echo nuclear magnetic resonance for tissue characterisation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Heart* 1996; 76: 467 - 470.
47. Auffermann W, Wichter T, Breithardt G, et al. Arrhythmogenic right ventricular disease: MR imaging vs angiography. *Am J Roentgenol* 1993; 161: 549 - 555.
48. Wichter T, Borggreffe M, Hoverkamp W, et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease: results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation* 1992; 86: 29 - 37.
49. Wichter T, Paul M, WollmannCh, et al. Implantable cardioverter/defibrillator therapy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. Single-center experience of long-term follow-up and complications in 60 patients. *Circulation* 2004; 109: 1503 - 1508.
50. Turrini P, Corrado D, Basso C, et al. Dispersion of ventricular depolarization-repolarization a noninvasive marker for risk stratification in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 103: 3075 - 3080.



Bisocard®
1. generický bisoprolol

tbl. 30 x 5 a 10 mg 60 x 5 a 10 mg

60 x 5 a 10 mg
NAJNIŽŠÍ DOPLATOK v ATC
od 1. apríla 2006



VALEANT
Pharmaceuticals International
Valeant Czech Pharma, s. r. o. - OZ

MIESTO INHIBÍTOROV GLYKOPROTEÍNOVÝCH IIB/IIIA RECEPTOROV V LIEČBE PACIENTOV S AKÚTNYM KORONÁRNÝM SYNDRÓMOM

Martin Studenčan

Inhibitory trombocytových glykoproteínových receptorov IIB/IIIA sú novšou skupinou antiagregačne pôsobiacich liekov, doteraz efektívnych len v intravenóznej forme. Pri akútnych koronárnych syndrónoch sa extenzívne skúmali štyri intravenózne formy inhibítorov glykoproteínových IIB/IIIA receptorov: abciximab (ReoPro), eptifibatide (Integrilin), tirofiban (Aggrastat), lamifiban. Podľa aktuálnych poznatkov táto liečba je indikovaná predovšetkým u pacientov podrobujúcich sa perkutánnej koronárnej intervencii.

Kľúčové slová: inhibitory GPIIb/IIIa, akútny koronárny syndróm, perkutánna koronárna intervencia

THE PLACE OF GPIIb/IIIa INHIBITORS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

GP IIB/IIIA inhibitors are the newest group of antiplatelet drugs available only for intravenous use at present. There were four forms of GP IIB/IIIA inhibitors extensively tested in acute coronary syndromes: abciximab (ReoPro), eptifibatide (Integrilin), tirofiban (Aggrastat) and lamifiban. According to present data in course of acute coronary syndrome indication for this treatment is appointed mainly for patients undergoing percutaneous coronary intervention.

Key words: GP IIB/IIIA inhibitors, acute coronary syndrome, percutaneous coronary intervention

Kardiolog. prax 2006; 4 (1): 37-39

Patologické, angioskopické a biologické pozorovania ukázali, že akútny koronárny syndróm (AKS) väčšinou vzniká ako následok ruptúry alebo erózie aterosklerotického plaku v koronárnej cieve s rozdielnym stupňom nasadzajúcej trombózy a distálnej embolizácie. Je preto logické a v klinickej praxi potvrdené, že nesprávna a nedostatočná antitrombotická liečba výrazne zhoršuje úspešnosť nielen konzervatívneho, ale aj invazívneho manažmentu akútnych koronárnych syndrómov⁽¹⁾.

Inhibitory trombocytových glykoproteínových (GP) receptorov IIB/IIIA sú novšou skupinou antiagregačne pôsobiacich liekov. GP IIB/IIIA receptory sa nachádzajú na trombocytoch. Aktivované GP IIB/IIIA receptory sa spájajú s fibrinogénom, ktorý vytvára premostenia medzi aktivovanými trombocyty, čím sa formuje trombus. Charakter účinku týchto liekov ich prirodzene predurčuje k použitiu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom.

U akútnych koronárnych syndrómov sa extenzívne skúmali štyri intravenózne formy GP IIB/IIIA inhibítorov: abciximab (ReoPro), eptifibatide (Integrilin), tirofiban (Aggrastat), lamifiban. Prvé tri z nich sú dostupné aj na slovenskom trhu. Existujú vo forme monoklonálnych protilátok (abciximab), peptidov (eptifibatid) a nepeptidových malých molekúl (tirofiban). Všetky sa aplikujú intravenózne.

Indikácie použitia GP IIB/IIIA inhibítorov pri akútnom infarkte s eleváciou segmentu ST

Pokusy používať GP IIB/IIIA inhibitory s cieľom dosiahnutia reperfúzie boli neúspešné. Predmetom záujmu sa neskôr stalo používanie týchto účinných antitrombotických látok v kombinácii s fibrinolytikom, ktorému sa redukuje zvyčajná dávka na polovicu. Takýto prístup testovali dve štúdie GUSTO-5 a ASSENT-3^(2,3). Tento postup nezlepšil 30-dňovú mortalitu a ani neznižil výskyt intrakraniál-

nej hemorágie. Prínosom bolo zníženie výskytu reinfarktov, avšak za cenu nárastu necerebrálnych hemoragických komplikácií, obzvlášť u starších pacientov.

Z uvedených dôvodov rutinné používanie redukovanej dávky fibrinolytika v kombinácii s abciximabom, alebo iným inhibítorom GP IIB/IIIA receptorov nateraz pri STEMI nemožno odporučiť.

Ďalšou testovanou indikáciou bolo podávanie GP IIB/IIIA inhibítorov pri akútnom infarkte s eleváciou segmentu ST (STEMI) v súvislosti s perkutánou koronárnou intervenciou (PKI). Neúspechom skončili pokusy s podávaním kombinovanej antitrombotickej liečby pred plánovanou primárnou PKI – tzv. facilitovaná PKI. Štúdia BRAVE testovala použitie polovičnej dávky fibrinolytika (retepláza) v kombinácii s plnou dávkou abciximabu pred plánovanou PKI. Táto liečba však neprinesla žiaden benefit, pokiaľ ide o mortalitu, alebo veľkosť infarktu a naopak, zvyšovala výskyt závažných hemoragických komplikácií (5,6 % vs 1,6 %)⁽⁴⁾. Reálnejšie budú pravdepodobne úvahy o facilitácii PKI iba pomocou GP IIB/IIIA inhibítorov bez fibrinolytika, na čo by mohla odpovedať prebiehajúca štúdia FINESSE.

V súčasnosti existuje cca 8 randomizovaných klinických štúdií porovnávajúcich abciximab s placebom u pacientov podrobujúcich sa primárnej PKI, ich výsledky však nie sú uniformné. Napr. v štúdiu ADMIRAL abciximab podávaný pred katetrizáciou vylepšil angiografický a klinický výstup PKI (mortalita, reinfarkt, opakovaná revaskularizácia, funkcia LK)⁽⁵⁾. V štúdiu CADILLAC bol priaznivý efekt abciximabu (pokles ukazovateľa smrť/reinfarkt/revaskularizácia/CMP) dokumentovaný iba u pacientov s PKI bez implantácie stentu. Tento benefit spočíval predovšetkým v znížení potreby opakovanej revaskularizácie. Abciximab nedokázal vylepšiť prietok v koronárnej tepne, znížiť výskyt restenózy, ani neskorších ko-

ronárnych príhod⁽⁶⁾. V klinickej štúdií ISAR-2 podávanie abciximabu a redukovanej dávky heparínu u stentovaných pacientov signifikantne znížilo kombinovaný ukazovateľ smrť/reinfarkt/opakovaná revaskularizácia (do 30 dní), ale neznižilo výskyt angiografickej restenózy⁽⁷⁾.

Dve nezávislé metaanalýzy nedávno uzatvorili, že abciximab ako podporná liečba pri primárnej PKI znižuje krátkodobú aj strednodobú mortalitu^(8,9). Abciximab znížil 30-dňovú mortalitu (2,4 vs 3,4 %, $p=0,047$) a 6-12 mesačnú mortalitu (4,4 vs 6,2 %, $p=0,01$). Autori uzatvorili, že jednému úmrtiu v rámci 6-12-mesačného sledovania je možné zabrániť liečbou 56 pacientov, čo robí túto liečbu aj ekonomicky výhodnou⁽⁹⁾.

Aktuálne dostupné údaje podporujú používanie abciximabu v kombinácii s nízkou dávkou heparínu u pacientov podrobujúcich sa primárnej PKI. Optimálne načasovanie tejto liečby (hneď po prijatí, alebo počas PKI) je t. č. predmetom ďalšieho výskumu. Informácie o použití tirofibanu a eptifibatidu sú v porovnaní s abciximabom podstatne obmedzenejšie.

Dávkovanie GP IIB/IIIa inhibítorov dokumentuje **tabuľka 1**.

Podporná liečba štandardným heparínom sa podáva periprocedurálne, zväčša intraarteriálne. Dávku určuje intervenčný kardiológ s prihliadnutím na dĺžku výkonu a váhu pacienta, typicky v rozsahu 5000 až 10 000 jednotiek.

Indikácie použitia GP IIB/IIIa inhibítorov pri akútnom infarkte bez elevácie segmentu ST (NSTEMI) a nestabilnej angíne pectoris (NAP)

Systematické podávanie GP IIB/IIIa inhibítorov u pacientov prijatých pre akútny koronárny syndróm sa skúmalo v siedmich veľkých randomizovaných štúdiách: CAPTURE, PRISM, PRISM-PLUS, PURSUIT, PARAGON-A, PARAGON-B, GUSTO-IV ACS. Podiel pacientov liečených pomocou PKI bol v týchto štúdiách malý a varíroval od 1,6 do 30,5%. Metaanalýza šiestich štúdií dokumentovala, že z podávania týchto látok profitujú predovšetkým pacienti s diabetom. U diabetikov bol evidovaný signifikantný pokles 30-dňovej mortality zo 6,2% na 4,6% ($p=0,007$)⁽¹⁰⁾.

Moderná liečba NAP/NSTEMI spočíva v rýchlej stratifikácii pacientov a poskytnutí včasného invazívneho postupu pacientom s vyšším rizikom (zvýšený troponín, EKG dynamika, pretrvávajúce stenokardie atď.) Frekvencia implantácie stentov u pacientov podrobujúcich sa PKI dosahuje v súčasnosti na väčšine pracovísk 90-100%.

Napriek veľkému množstvu PKI štúdií s použitím inhibítorov IIB/IIIa (CAPTURE, EPIC, EPILOG, EPISTENT, ERASER, ISAR-REACT, ESPRIT, IMPACT-II, RESTORE), žiadna z nich svojím dizajnom netestovala použitie IIB/IIIa presne v situácii, ktorá by zodpovedala vyššie popísanému modernému prístupu. Stentovanosť u väčšiny z nich bola extrémne nízka: EPILOG- 0%, CAPTURE-6%, EPIC- pod 2%, EPISTENT- 67%. Viaceré zahŕňali aj pacientov so stabilnou angínou, či NAP/NSTEMI s nízkym rizikom⁽¹¹⁾. Je zrejme, že pokiaľ ide o voľbu typu in-

Tabuľka 1. Dávkovanie inhibítorov GP IIB/IIIa⁽¹⁾

Abciximab (ReoPro)	bolus 0,25 mg/kg i. v., následne infúzia 0,125 µg/kg/min. (maxim.10 µg/min.) do 12 h po PKI
Eptifibatide (Integrilin)	dvakrát bolus 180 µg i. v.(medzi nimi 10 min. pauza), následne infúzia 2,0 µg/kg/min. počas 12-24 h po PKI. Pri kreatiníne v sére nad 175 µmol/l redukovať infúziu na 1 µg/kg/min.
Tirofiban (Aggrastat)	0,4 µg/kg/min. počas 30 min., následne infúzia 0,1 µg/kg/min. počas 12-24 h. Pri obličkovej nedostatočnosti redukovať rýchlosť infúzie na polovicu.

hibítora IIB/IIIa, vzťah liečby k PKI (pred, alebo počas?), dĺžku podávania, či kost-efektivitu tejto liečby, bude potrebné ďalšie dopĺňovanie dôkazov v nasledujúcich rokoch.

Bezpečnosť a efektívnosť kombinovanej liečby GP IIB/IIIa inhibítormi s kyselinou acetylsalicylovou a klopidogrelom bola overená vo viacerých štúdiách (PEACE, ESPRIT)^(11,12).

Z nedávno publikovaných odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti⁽¹³⁾ v uvedenej problematike možno vybrať nasledovné:

- **U pacientov s NAP/NSTEMI s vyšším rizikom a plánovanou PKI je možné odporučiť ktorýkoľvek inhibítor IIB/IIIa (eptifibatide, abciximab, tirofiban).**
- **Ak sa plánuje rýchly invazívny postup (do 2,5 h), preferuje sa podanie abciximabu, alebo eptifibatidu s iniciáciou na katetrizačnej sále. Podávajú sa do 12 h (abciximab), alebo do 16 h (eptifibatide) po PKI.**
- **Ak sa plánuje odložený invazívny postup (do 48 h), odporúča sa začať okamžitú liečbu eptifibatidom, alebo tirofibanom.**
- **Inhibítory IIB/IIIa sa podávajú v kombinácii s acetylsalicylovou kyselinou a heparínom.**
- **Vysoko rizikovní pacienti (zvýšený troponín, dynamika EKG, pretrvávajúce stenokardie) a obzvlášť diabetici profitujú z liečby GP IIB/IIIa inhibítormi aj bez invazívneho postupu, ale benefit je vyšší, ak sa transportujú do PKI centra a kombinuje sa invazívny postup s prípadným podaním GP IIB/IIIa inhibítorov.**

Komentár k situácii na Slovensku:

Napriek jasnému benefitu tejto liečby u správne indikovaných pacientov je používanie GP IIB/IIIa inhibítorov v klinickej praxi na Slovensku v súčasnosti zanedbateľné. Vyplýva to z viacerých skutočností. Prínos liečby je signifikantný predovšetkým u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom manažovaných invazívne, čo je v súčasnosti obmedzené iba na tri klinické pracoviská. Liečba je mimoriadne ekonomicky nákladná a podanie inhibítorov GP IIB/IIIa samo osebe môže pohltiť celý finančný balík poskytovaný zdravotnou poisťovňou za hospitalizáciu pacienta na koronárnej jednotke. Vzhľadom na klinický benefit tejto liečby by bolo vhodné uvažovať o jej preplácaní u indikačne obmedzenej skupiny pacientov nad rámec ceny hospitalizácie.

Adresa pre korešpondenciu:
MUDr. Martin Studenčan, PhD.
Kardiologické oddelenie, VÚSCH
Trieda SNP č.1, 040 11 Košice
e-mail: mstudencan@vusoch.sk

Literatúra

- Hricák V. Akútny koronárny syndróm a inhibitory GP IIb/IIIa. Interv Akut Kardiol 2004; 3: 196-201.
- Topol EJ, for the GUSTO V Investigators. Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: the GUSTO V randomised trial. Lancet 2001; 357: 1905-14.
- Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. Lancet 2001; 358: 605-13.
- Kastrati A, Mehilli J, Schlotterbeck K, et al. Bavarian Reperfusion Alternatives Evaluation (BRAVE) Study Investigators. Early administration of reteplase plus abciximab vs abciximab alone in patients with acute myocardial infarction referred for percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 947-954.
- Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for the Abciximab before Direct Angioplasty and Stenting in Myocardial Infarction Regarding Acute and Long-Term Follow-up (ADMIRAL) Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction. N Engl J Med 2001; 344: 1895-903.
- Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al, for the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Investigators. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. N Engl J Med 2002; 346: 957-66.
- Neumann FJ, Kastrati A, Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 915-21.
- De Queiroz Fernandes Araújo JO, Veloso HH, et al. Efficacy and safety of abciximab on acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary interventions: A meta-analysis of randomized, controlled trials. Am Heart J 2004; 148: 937-943.
- De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293: 1759-1765.
- Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-STsegment-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 2767-71.
- Dalby M, Montalescot G, Sollier CB, et al. Eptifibatid provides additional platelet inhibition in Non-ST-Elevation myocardial infarction patients already treated with aspirin and clopidogrel: Results of the platelet activity extinction in Non-Q-Wave myocardial infarction with aspirin, clopidogrel, and eptifibatid (PEACE) study. JACC 2004; 43: 162-168.
- Fernandes LS, Tchong JE, O'Shea JC, et al. ESPRIT Investigators. Is glycoprotein IIb/IIIa antagonism as effective in women as in men following percutaneous coronary intervention? Lessons from the ESPRIT study. JACC 2002; 40: 1085-1091.
- ESC Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions. Eur Heart J 2005; 26: 804-847.

Lékařské repetitorium

Druhé vydání

Karel Horký, pořadatel

Praha: Galén, 2005, 788 s. - Druhé vydání, 195x280 mm, vázané, černobíle, 2500 Kč, ISBN 80-7262-351-6

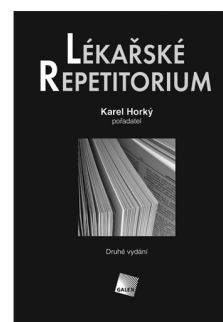
Naše znalosti v medicíně se v minulých 20 letech zcela mimořádně prohloubily. Odhaduje se, že obohatily světový vědní fond více než poznatky získané za posledních 200 let. A toto tempo nejenže neustává, ale naopak se stále zvyšuje. Vědomosti se hromadí tak, že při vertikálním pronikání do hloubky již lékaři ztrácejí horizontální kontakt i orientaci.

Dobu lékařů-polyhistorů nahradila doba specialistů. Ale i ti by se měli alespoň rámcově orientovat v problematice jiných oborů. K tomu mimo jiné potřebují knihu, která jim rychlou orientaci umožní. Proto bylo napsáno a vydáno nové Lékařské repetitorium. Komplexně shrnuje základní klinické poznatky ze všech oborů medicíny a umožňuje lékařům získat informace i v oblastech, v nichž nejsou zasvěcenými odborníky. Mimořádný zájem odborné veřejnosti si v krátké době vyžádal druhé vydání, což svědčí o tom, že se Lékařské repetitorium již stalo v naší odborné literatuře oblíbenou příruční medicínskou encyklopedií. v roce 2004 obdrželo první vydání této publikace Cenu prezidia České lékařské společnosti J. E. Purkyně.

KONTAKT: Galén, spol. s r.o., na Bělidle 34, 150 00 Praha 5, www.galen.cz

tel.: +420 257 326 178, fax: +420 257 326 170, e-mail: galen@galen.cz, www.galen.cz

Objednávky zo Slovenska: www.littera.sk



ZÁŤAŽOVÁ ECHOKARDIOGRAFIA

Juraj Dúbrava

Kardiol. prax 2006; 4 (1): 40-46

METODIKA
<p>Typy záťaže</p> <ul style="list-style-type: none"> dynamická záťaž (bicykel v sede alebo ľahu, bežiaci pás – „treadmill“), farmakologická záťaž: <ul style="list-style-type: none"> sympatikomimetiká (dobutamín) – princíp: pozitívny chronotropný a inotropný efekt dôsledkom adrenergnej stimulácie (najmä β_1), vazodilatanciá (dipyridamol – t.č. na Slovensku nedostupný, adenzín – na Slovensku limitácia vysokou cenou) – princíp: koronárna dilatácia s redistribúciou perfúzie („steal“ fenomén za významnou stenózou), kardiostimulácia (transezofágová, intrakardiálna) – len výnimočne.
<p>Voľba typu záťaže závisí najmä od lokálnej dostupnosti, skúsenosti vyšetrujúceho a ceny.</p> <p>Dynamická záťaž (DynZE): najfyziologickejšia, najlacnejšia, najmenej komplikácií; technicky náročná, vyžaduje veľmi skúseného vyšetrujúceho.</p> <p>Farmakologická záťaž: technicky jednoduchšia (kvalitnejšia a kontinuálna registrácia záznamu, jednoduchšie vybavenie), nižšia tolerancia pacientom, vyššie riziko komplikácií.</p> <ul style="list-style-type: none"> Voľba záťaže vazodilatanciami: len ak nie je možná záťažová echokardiografia (ZE) s fyzickou záťažou a existujú kontraindikácie pre dobutamín. Preferencia dobutamínová ZE (DZE) vs záťaž vazodilatanciami: DZE – asthma bronchiale, závažné poruchy prevodu vzruchov bez implantovaného kardiostimulátora, vazodilatanciá – závažné poruchy tvorby vzruchov, ťažká hypertenzia. <p>Kardiostimulácia: len chronotropná záťaž → nižšia senzitivita oproti DynZE, farmakologickej ZE. Veľmi zriedkavá indikácia.</p>
Základné protokoly a monitorovanie
<ul style="list-style-type: none"> DynZE: bežné ergometrické protokoly (obvykle 25 W á 2 minúty) do maximálnej srdcovej frekvencie (= 220 – vek). DZE: štádiá 5 - 10 - 20 - 30 - 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. á 3 min. Ak plná dávka dobutamínu nezvýši srdcovú frekvenciu na submaximum (= $0,85 * [220 - \text{vek}]$) → atropín bolusy á 0,25 mg i.v. á 1 min. do maximálnej kumulatívnej dávky 1 mg (spolu s kontinuálne podávaným dobutamínom 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$). DZE na vyšetrenie viability myokardu: štádiá 5 - 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. á 5 min. Antagonizovanie efektu dobutamínu po záťaži: betablokátor i.v. (na Slovensku dostupný t.č. len metoprolol; dávkovanie je individuálne). CAVE: p.o. liečbu betablokátorom prechodne vysadiť ≥ 48 hodín pred DZE (podstatne znižuje senzitivitu DZE). Dipyridamolová ZE (DipZE): 0,56 mg/kg počas 4 minút → prestávka 4 min. → pri negatívnom náleze 0,28 mg/kg počas 2 min. Na zvýšenie srdcovej frekvencie (a senzitivity) možno podať atropín (ako pri DZE). Antagonizovanie efektu dipyridamolu po záťaži: aminophyllin 0,24 g i.v. Adenzínová ZE (AZE): 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ počas 6 min. Alternatívny protokol: štádiá 50 - 75 - 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ á 1 min. + 140 $\mu\text{g}/\text{kg}$ počas 4 min. Antagonizovanie efektu adenzínu po záťaži: aminophyllin 0,24 g i.v. ZE s použitím kardiostimulácie – výnimočne, ak nie sú možné iné formy ZE, najmä u pacientov s trvalými kardiostimulátormi. Veľmi zriedka dočasná transvenózna alebo transezofágová stimulácia.
<p>Monitorovanie počas ZE:</p> <ul style="list-style-type: none"> Kontinuálne: srdcová frekvencia, arytmie, symptómy. Na konci každého štádia alebo pri vzniku symptómov: TK, poruchy kinetiky a systolického hrubnutia stien ľavej komory (LK). Monitorovanie 12-zvodového EKG nie je nutné.
Zobrazovacie techniky
<p>Natívna alebo i.v. kontrastná dvojrozmerná transtorakálna echokardiografia (TTE), lege artis s použitím druhého harmonického zobrazenia.</p> <p>Registrované echokontrastné látky s transpulmonálnym prechodom na Slovensku: t.č. žiadne (pozn.: v minulosti bol dostupný Levovist).</p>

Snímané projekcie:

- DZE: registrácia 4 transtorakálnych projekcií v 4 štádiách (tzv. „quad screen“ formát 4x4). Projekcie: parasternálna dlhá os, parasternálna krátka os v úrovni papilárnych svalov, apikálna 4-dutinová projekcia, apikálna 2-dutinová projekcia. Štádiá: 1. pred záťažou, 2. mierna záťaž: vzostup srdcovej frekvencie o 10 % alebo intermediárna záťaž: srdcová frekvencia = $0,70 \cdot [220 - \text{vek}]$, 3. vrchol záťaže, 4. po záťaži.
- DynZE: registrácia apikálnych projekcií (+ parasternálne projekcie podľa echogenity) pred záťažou a tesne po nej (do 90 sekúnd od konca záťaže).

Vzorkovacia frekvencia („frame rate“) ≥ 25 obrázkov/sek.

Nutnou podmienkou ZE je analýza digitálneho obrazu, umožňujúca:

- registráciu nálezov jednotlivých štádií v tzv. „split“ formáte: farmakologická záťaž – „quad screen“ 4x4, DynZE – „bi“ screen,
- analýzu jedného srdcového cyklu v nekonečnej časovej slučke,
- synchronizáciu všetkých štádií jednej projekcie podľa kmitu R monitorovacieho zvodu EKG,
- paralelnú analýzu jednej projekcie vo všetkých štádiách,
- zníženie subjektívnej chyby hodnotenia

Zriedkavo je potrebná ZE s transezofágovým zobrazením (TEE) pri zlej transtorakálnej echogenite. TTE s použitím i.v. kontrastných látok opacifikujúcich LK výrazne redukuje potrebu TEE zobrazenia pri ZE.

Na posúdenie regionálnej funkcie LK môže byť užitočné tkanivové dopplerovské zobrazenie (TDI), ale nie je nevyhnutné.

Registrácia nálezov na videopásku nie je nevyhnutná, môže však byť užitočná.

INTERPRETÁCIA ZE

Princíp: kardiovaskulárna záťaž \rightarrow ischemia myokardu \rightarrow porucha kontrakcie LK \rightarrow registrácia dysfunkcie LK dvojrozmernou ECHOKG.

Vizuálna analýza: 1. systolické hrubnutie myokardu, 2. kinetika stien LK (systolický pohyb smerom do dutiny LK). Hodnotenie systolického hrubnutia sa preferuje oproti samotnej kinetike stien.

Kvantitatívna analýza: endsystolický (LVESV) a enddiastolický objem LK (LVEDV), ejekčná frakcia ľavej komory (EF LK), index kinetiky stien LK.

Hodnotenie systolického hrubnutia: štandardný 16-segmentový model LK podľa American Society of Echocardiography. Na konci každého registrovaného štádia záťaže sa každý adekvátne zobrazený segment LK skóruje: normokinéza – 1, hypokinéza – 2, akinéza – 3, dyskineza – 4. Z regionálneho skóre sa kalkuluje index kinetiky stien LK (WMSI) = súčet skóre všetkých vyšetrených segmentov/počet vyšetrených segmentov.

Fyziologická reakcia na záťaž: \uparrow systolického hrubnutia, hyperkinéza stien LK, \downarrow LVESV bez významnej zmeny LVEDV, \uparrow EF LK, WMSI = 1,00 v každom štádiu ZE.

Ischemická reakcia na záťaž: vznik novej poruchy kinetiky, alebo zhoršenie stupňa dysfunkcie segmentu, vzostup WMSI počas ZE oproti hodnote v pokoji.

ZE rozlíši 5 funkčných stavov myokardu (interpretácia – pozri **tabuľku 1**):

- normálny myokard,
- ischemický myokard,
- viabilný ischemický myokard,
- viabilný neischemický myokard,
- nekrotický myokard.

Tabuľka 1. Interpretácia funkcie myokardu pri ZE

	Pokojeová funkcia	Nízka záťaž	Vrchol záťaže
Normálny myokard	Normálna	Normálna	Hyperkinéza
Ischemický myokard	Normálna	Normálna (dysfunkcia pri ťažkej KACH)	Dysfunkcia
Viabilný ischemický myokard	Dysfunkcia	Zlepšenie kinetiky	Zhoršenie oproti nízkej záťaži (bifáz. r.)
Viabilný neischemický myokard	Dysfunkcia	Zlepšenie kinetiky	Pretrvávajúce zlepšenie kinetiky
Nekrotický myokard	Dysfunkcia	Bez zmeny	Bez zmeny

↓ EF LK alebo dilatácia LK oproti stavu pred záťažou → pravdepodobná rozsiahla koronárna artériová choroba (KACH) – viaccievne postihnutie.

Bifázická reakcia dysfunkčného segmentu pri DZE (zlepšenie funkcie pri malej dávke a následné zhoršenie pri vyššej dávke) → viabilný myokard perfundovaný tepnou so signifikantnou reziduálnou stenózou.

Nevyhnutné súčasti záveru ZE:

- pozitivita/negativita koronárnej insuficiencie,
- lokalizácia ischémie,
- rozsah ischémie (počet ischemických segmentov),
- stupeň ischémie (WMSI),
- ischemický prah (percento maximálnej spotreby kyslíka VO_2max , dané srdcovou frekvenciou f , pri ktorej sa po prvý raz objavili znaky ischémie myokardu. $\% VO_2max = 100 * f/[220 - vek]$ (%).

UKONČENIE ZE

- koniec protokolu,
- DZE: submaximálna srdcová frekvencia = $0,85 * [220 - vek]$, DynZE: maximálna srdcová frekvencia = $220 - vek$,
- ↓ STK $\geq 20 - 40$ mmHg oproti východiskovému STK alebo predchádzajúcemu štádiu záťaže,
- ↑ TK $> 220 - 240/120$ mmHg,
- závažné symptómy,
- závažné arytmie,
- nové alebo zhoršujúce sa poruchy kinetiky v aspoň 2 príľahlých segmentoch LK,
- nové alebo zhoršujúce sa poruchy kinetiky + dilatácia LK,
- ↓ EF LK oproti hodnote pred záťažou,
- závažné vedľajšie účinky farmák,
- v prípade monitorovania 12-zvodového EKG: depresie segmentu ST $> 0,2$ mV (v bode J + 80 ms) alebo elevácie segmentu ST $> 0,1$ mV.

PRÍSTROJOVÉ VYBAVENIE PRE ZE

- kvalitný echokardiografický prístroj vrátane druhého harmonického zobrazenia a monitorovacieho zvodu EKG (kvôli sledovaniu arytmií a digitalizácii obrazu),
- software pre ZE implementovaný v echokardiografickom prístroji alebo v externej stanici,
- infúzna pumpa (pri farmakologickej ZE),
- bicykel / „treadmill“ (pri DynZE),
- príslušné farmaká a „antidotá“ pri farmakologickej ZE,
- i.v. echokontrastné látky (pri ZE s i.v. kontrastom),
- tlakomer,
- 12-zvodový ekg prístroj má byť dostupný pre prípad komplikácií,
- TEE sonda (pri ZE v TEE modifikácii),
- resuscitačné vybavenie.

PERSONÁLNE POŽIADAVKY NA ZE

Dve osoby: echokardiografista s dostatočnou echokardiografickou a klinickou kardiologickou skúsenosťou + erudovaná zdravotná sestra (laborant). Vyšetrujúci tím musí ovládať základnú a rozšírenú kardiopulmonálnu resuscitáciu.

INDIKÁCIE ZE

1. Stanovenie prítomnosti, lokalizácie a závažnosti ischémie myokardu - principiálne pri nevyhovujúcej ergometrii, nemožnosti telesnej záťaže, neschopnosti dosiahnuť submaximálnu záťaž, neinterpretovateľnom EKG, alebo ako iniciálne záťažové vyšetrenie u vybraných skupín populácie (napr. ženy).
2. Stratifikácia rizika a hodnotenie prognózy – stabilná chronická KACH, stav po infarkte myokardu, dysfunkcia LK, pacient s KACH pred veľkou nekoronárnou chirurgiou.
3. Viabilita myokardu.
4. Nekoronárne indikácie – kardiomyopatie, chlopňové chyby, kardiotoxicita farmák.

1. Indikácie pri KACH (American College of Cardiology/American Heart Association)*(triedy predstavujú indikačný stupeň):*

Ak nie je inak uvedené, možno použiť DynZE alebo farmakologickú záťaž.

Trieda I (dôkaz alebo všeobecná zhoda, že procedúra je užitočná a efektívna):Stav po akútnom infarkte myokardu (AIM):

- stanovenie prítomnosti a rozsahu záťažovej ischémie pri abnormalitách, ovplyvňujúcich interpretáciu EKG

Chronická KACH:

- diagnostika ischémie myokardu u symptomatických pacientov,
- hodnotenie viabilného (hibernovaného) myokardu pred plánovanou revaskularizáciou (DZE),
- hodnotenie funkčného významu koronárnej lézie pri plánovaní perkutánnej koronárnej intervencie,
- posúdenie restenózy po revaskularizácii u pacientov s opakovanými atypickými bolesťami na hrudníku

Trieda IIa (prevaha dôkazov/názorov na strane užitočnosti a efektívnosti procedúry):Stav po AIM:

- stanovenie prítomnosti a rozsahu záťažovej ischémie bez abnormalít, ovplyvňujúcich interpretáciu EKG,
- posúdenie prítomnosti viabilného (omráčeného) myokardu pri úvahe o potenciálnom efekte revaskularizácie (DZE)

Chronická KACH:

- diagnostika ischémie myokardu u selektovaných pacientov s vyššou alebo strednou pravdepodobnosťou KACH,
- stanovenie globálnej EF LK pri záťaži,
- posúdenie restenózy po revaskularizácii u pacientov s typickou anginou pectoris

Ďalšie indikácie pri chronickej KACH v triede IIa podľa British Society of Echocardiography:

- hodnotenie prognózy u selektovaných pacientov neschopných záťaže, alebo u ktorých je EKG menej spoľahlivý (preexcitácia, stimulovaný komorový rytmus, hypertrofia LK, depresie segmentu v pokoji > 1 mm, kompletná blokáda ľavého ramienka),
- detekcia KACH po transplantácii srdca,
- detekcia KACH u žien s intermediárnou pretestovou pravdepodobnosťou KACH

2. Ostatné indikácie**2.1. Chlopňové chyby****Aortálna stenóza** (s globálnou systolickou dysfunkciou LK a nízkym transvalvulárnym gradientom).

Klasifikácia závažnosti stenózy pri DZE:

	Plocha ústia	Maximálny gradient	Pulzový objem
závažná	bez zmeny	↑	↑
stredne závažná	absencia kontraktilnej rezervy		bez zmeny
nezávažná	↑	bez zmeny	↑

Mitrálna stenóza

Posúdenie funkčného významu najmä pri dyskrepancii medzi klinickými príznakmi a veľkosťou plochy ústia pri vyšetrení v pokoji. Stredný gradient mitrálnej stenózy na vrchole DZE ≥ 18 mmHg \rightarrow vysokorizikový pacient (pľúcny edém, závažné arytmie) \rightarrow zväženie invazívneho postupu. Stredný gradient < 18 mmHg \rightarrow nízke riziko \rightarrow konzervatívny postup.

Regurgitačné chyby

ZE napodobňuje zvýšením afterloadu stav po implantácii protézy. Hodnotenie kontraktilnej rezervy \rightarrow načasovanie operačného riešenia.

DZE pri stredne ťažkej mitrálnej regurgitácii pred CABG: redukcia mitrálnej regurgitácie počas nízkodávkovanej DZE (10 μ g/kg/min) \rightarrow postačuje CABG, nie je potrebná plastika mitrálnej chlopne.

2.2. Kardiomyopatie (KMP)**Hypertrofická KMP**

Posúdenie dynamickej obštrukcie \rightarrow indikácia nefarmakologickej liečby. Indikáciou je aj hodnotenie efektu liečby.

Dilatačná KMP

Ide najmä o ischemickú dilatačnú KMP: kontraktilná rezerva (= dostatočná masa viabilného myokardu ≥ 4 segmenty) \rightarrow lepšia prognóza po revaskularizácii.

Idiopatická dilatačná KMP: prediktory kardiálnej mortality alebo potreby transplantácie srdca = LVESV na vrchole nízkodávkovanej DZE ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) $> 150 \text{ ml}$, absencia poklesu LVEDV.

2.3. Predoperačná stratifikácia pacientov s KACH pred nekardiálnou chirurgiou

Indikácia ZE (výlučne DZE): najmä pacienti s vysokým rizikom (vyšší vek, diabetes mellitus, predchádzajúce koronárne príhody, srdcové zlyhanie v anamnéze alebo závažná systolická dysfunkcia LK), nízkou funkčnou kapacitou pred operáciou s vysokým rizikom (najmä cievna chirurgia)

Negatívny nález: $\approx 99\%$ -ná negatívna prediktívna hodnota pre perioperačnú kardiálnu mortalitu a akútny infarkt myokardu. 10-30%-ná pozitívna prediktívna hodnota pre veľké perioperačné kardiálne komplikácie

2.4. Iné indikácie

Demaskovanie subklinickej dysfunkcie LK pri jej normálnej funkcii v pokoji (najčastejšia aplikácia: včasný záchyt toxicity chemoterapeutík, najmä antracyklínov).

ZE PRI AIM

- význam:
 - detekcia reziduálnej koronárnej insuficiencie (cenná je najmä bifázická reakcia s iniciálnym zlepšením a následným zhoršením regionálnej kinetiky),
 - detekcia ischémie „at distance“ (mimo povodia koronárnej artérie prislúchajúcej infarktu),
 - detekcia viability myokardu (omráčený myokard),
- indikácia: stratifikácia rizika pred prepustením, ak nebola vykonaná počas hospitalizácie koronárna intervencia, nie je realizovateľná / výpovedná ergometria, príp. záťažová scintigrafia myokardu,
- senzitivita po AIM: porovnateľná pre DZE a DipZE pre 1-cievne postihnutie (71 % vs 65 %) aj viacievne postihnutie (90 % vs 93 %). Senzitivita ZE je významne vyššia ako pri submaximálnej ergometrii.
- časovanie ZE pri AIM: p. nižšie („Kontraindikácie ZE“).

HODNOTENIE VIABILITY MYOKARDU PRI CHRONICKEJ KACH

- princíp:
 - \uparrow systolického hrubnutia dysfunkčného segmentu pri DZE = kontraktilná rezerva hibernovaného myokardu \rightarrow pravdepodobnosť zlepšenia funkcie po revaskularizácii,
 - absencia zlepšenia dysfunkčného myokardu pri DZE \rightarrow nekrotický myokard bez zlepšenia funkcie po revaskularizácii
- metodika: výlučne DZE. Protokol: štádia 5 - 10 - 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. á 5 min.,
- pravdepodobnosť viability: hypokinetické segmenty $>$ akinetické segmenty \gg dyskinetické segmenty. Diastolická hrúbka steny $\leq 5 \text{ mm}$ \rightarrow neviabilný segment.
- indikácia (musia byť splnené všetky tri kritériá):
 1. závažná globálna systolická dysfunkcia LK (EF LK $\leq 30-40\%$). ZE nie je indikovaná pri normálnej funkcii LK a ľahkej systolickej dysfunkcii LK,
 2. známa alebo predpokladaná koronárna etiológia systolickej dysfunkcie,
 3. reálny predpoklad koronárnej revaskularizácie
- prognostický význam viabilného myokardu (od najlepšej po najhoršiu prognózu): viabilný revaskularizovaný myokard – neviabilný myokard – viabilný nerevaskularizovaný myokard. Podmienka \uparrow EF LK po revaskularizácii $\geq 5\%$: veľká masa viabilného myokardu ($\geq 25\%$ masy LK, t.j. ≥ 4 segmenty).
- predikcia DZE pre reštitúciu systolickej funkcie po revaskularizácii: senzitivita 69-86 %, špecifita 57-100 %.
- porovnanie metodík na diagnostiku viability myokardu:
 - špecifita: ^{201}Tl scintigrafia (pokoj-redistribúcia) $\sim 50\% < ^{201}\text{Tl}$ scintigrafia (záťažovo-redistribučný protokol s reinjekciou) $< ^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ scintigrafia $< ^{18}\text{F}$ -deoxyglukózová pozitronová emisná tomografia $<$ nízkodávkovaná DZE $\sim 85\% <$ magnetická rezonancia s dobutamínovou záťažou $\sim 90\%$,
 - senzitivita – takmer identická pre všetky uvedené metódy $\sim 80-90\%$

T.č. neexistuje konsenzus o superiorite niektorej z metód na diagnostiku viabilného myokardu.

KONTRAINDIKÁCIE (KI) ZE

- absolútne KI pre všetky typy ZE:
akútny koronárny syndróm (do 24 hodín pri akútnych koronárnych syndrómoch s negatívnou hladinou troponínu, resp. do 7 dní po STEMI), srdcové zlyhanie so symptómami v pokoji, život ohrozujúce arytmie (počas posledných 7 dní), závažná aortálna stenóza alebo hypertrofická KMP, ťažká artériová hypertenzia (STK > 220 mmHg a/alebo DTK > 120 mmHg), recentná pulmonálna embólia, tromboflebitída alebo aktívna hlboká vénová trombóza, hypokaliémia, aktívna endo-, myo-, perikarditída, disekcia aorty (aj suspektná)
- absolútne KI pre DipZE, AZE:
závažný bronchospazmus, AV blokáda 2. -3. st. alebo dysfunkcia SA uzla bez implantovaného kardiostimulátora, hypotenzia (STK < 90 mmHg), užitie xantínov počas predchádzajúcich 12 hodín alebo dipyridamolu počas 24 hodín

DIAGNOSTICKÁ SPOLIAHLIVOSŤ, VÝHODY A NEVÝHODY ZE

Senzitivita a špecificita foriem ZE → **tabuľka 2**. Najvyššia senzitivita: DynZE, najvyššia špecificita: DipZE.

Najnižšia senzitivita ZE: 1-cievne postihnutie s hranične významnou stenózou 50 - 70 %

Prediktívna hodnota

Normálny (negatívny) nález ZE → veľmi nízke riziko veľkých srdcových príhod počas 4–5 rokov (< 1 %/rok).

Positívny nález ZE → riziko veľkých srdcových príhod 10 - 30 % počas 4–5 rokov alebo perioperačne pri nekardiálnej chirurgii.

Výhody a nevýhody ZE

Výhody: diagnostická spoľahlivosť, prognostický význam, detekcia viabilného myokardu, hodnotenie funkčnej rezervy LK, relatívne nízka cena. Najlepšia dostupnosť a najnižšie náklady spomedzi „neergometrických“ záťažových testov.

Nevýhody: závislosť na kvalite zobrazenia, subjektívnosť hodnotenia, potreba vysokej erudície vyšetrujúceho, špecifický handicap ZE na Slovensku: finančná stratovosť vyšetrenia.

Falošná interpretácia ZE

- falošná negativita: zlá interpretácia nálezu (nedostatočná skúsenosť), nedostatočná intenzita záťaže, farmakoterapia (najmä betablokátoary), suboptimálna echogenita, ľahká koronárna stenóza, 1-cievne postihnutie (najmä, ak cieva za stenózou zásobuje malý rozsah myokardu – malá cieva, distálna stenóza, suficientné kolaterály), izolovaná stenóza r. circumflexus, pri ZE s fyzickou záťažou oneskorená registrácia obrazu (> 90 sek. po záťaži),
- falošná pozitivita: zlá interpretácia nálezu (nedostatočná skúsenosť), izolovaná dysfunkcia spodnej steny (najmä bazálny segment), preexistujúce abnormality kinetiky septa (BLR, stav po CABG), kardiomyopatie, hypertenzná reakcia na záťaž

POROVNANIE ZE A INÝCH METODÍK V DIAGNOSTIKE ICHS

Metaanalýza rozhodujúcich klinických štúdií → podobná špecificita (72-88 %) a senzitivita (80-87 %) ZE a záťažovej scintigrafie myokardu v diagnostike ICHS.

Významne vyššia špecificita aj senzitivita ZE oproti ergometrii.

ZE v porovnaní s ergometriou u žien: významne vyššia senzitivita aj špecificita: DipZE (82 %, resp. 95 %), DZE (82 %, resp. 87 %), ergometria (60 - 73 %, resp. 50 - 60 %).

Významne vyššia senzitivita a rovnaká špecificita záťažovej SPECT scintigrafie oproti ergometrii.

Voľba ZE alebo záťažovej scintigrafie myokardu závisí od lokálnej dostupnosti, skúsenosti a ceny.

KOMPLIKÁCIE A BEZPEČNOSŤ ZE

Komplikácie: akútny koronárny syndróm, arytmie (komorová tachykardia a fibrilácia komôr, paroxyzmálna fibrilácia predsiení, supraventrikulárne tachykardie, zriedkavo bradyarytmie), hypertenzia, hypotenzia, tranzitórne vagové reakcie, komplikácie špecifické pre jednotlivé farmaká.

Vážne komplikácie (život ohrozujúce arytmie, akútny koronárny syndróm): DZE – 1,9 - 3 : 1000, DipZE, AZE – 1 : 1000. Riziko úmrtia pri DZE: 1 : 14 000.

Tabuľka 2. Senzitivita a špecificita foriem ZE

	Senzitivita (%) rozsah (priemer)	Špecificita (%) rozsah (priemer)
ZE s fyzickou záťažou	74 – 97 (88)	64 – 86 (79)
DZE	72 – 95 (81)	66 – 95 (80)
DipZE	61 – 81 (77)	90 – 94 (92)

Zoznam použitých skratiek

AIM	– akútny infarkt myokardu
AZE	– adenosínová záťažová echokardiografia
BLR	– blokáda ľavého ramienka
CABG	– aorto-koronárny by-pass
DipZE	– dipyridamolová záťažová echokardiografia
DTK	– diastolický tlak krvi
DynZE	– záťažová echokardiografia s dynamickou záťažou
DZE	– dobutamínová záťažová echokardiografia
EF ĽK	– ejekčná frakcia ľavej komory
KACH	– koronárna artériová choroba
KI	– kontraindikácie
KMP	– kardiomyopatia
ĽK	– ľavá komora
LVEDV	– enddiastolický objem ľavej komory
LVESV	– endsystolický objem ľavej komory
STK	– systolický tlak krvi
TDI	– tkanivové dopplerovské zobrazenie
TEE	– transezofágová echokardiografia
TTE	– trantorakálna echokardiografia
WMSI	– index kinetiky stien ľavej komory
ZE	– záťažová echokardiografia

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.
 Oddelenie funkčnej diagnostiky
 FNŠP Bratislava, pracovisko Petržalka
 Antolská 11, 851 07 Bratislava
 e-mail: dubrava@npba.sk

Literatúra

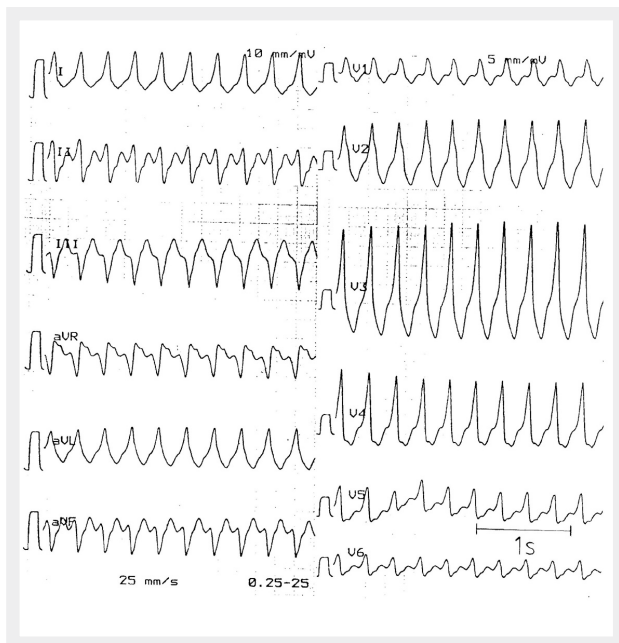
- ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on clinical application of echocardiography). *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 862-79.
- Becher H, Chambers J, Fox K, et al. BSE procedure guidelines for the clinical application of stress echocardiography, recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. A report of the British Society of Echocardiography Policy Committee. *Heart* 2004; 90: vi23-vi30.
- Marwick TH. Stress echocardiography. *Heart* 2003; 89: 113-118.
- Mandysová E. Doporučení k provádění zátěžové echokardiografie. *Cor Vasa* 2000; 42: K50-K53.
- Chaloupka V, Elbl L. Zátěžová echokardiografie. Praha: Maxdorf 1997: 126.
- Feigenbaum H, Davis C. Stress echocardiography preceptorship manual. Indianapolis: Indiana University 1993: 179.
- Eagle KA, Berger PB, Calkins H, et al. ACC/AHA guideline update for perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery - executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to update the 1996 Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 542-553.
- Schröder K, et al. Comparison of the diagnostic potential of four echocardiographic stress tests shortly after acute myocardial infarction: submaximal exercise, transeophageal atrial pacing, dipyridamole, and dobutamine-atropine. *Am J Cardiol* 1996; 77: 909-14.
- Meluzin J. Postavení zátěžových testů v diagnostice nemoci koronárních tepen a při posuzování její prognózy. *Cor Vasa* 1997; 39: 44-49.
- Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994; 90: 1168-76.
- San Román JA, Vilacosta I, Pollán LJ. Assessment of women with angina. Identification of the non-invasive stress test of choice. *Eur Heart J* 1996; 17: 110-116.
- Marwick TH. The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implications. *Lancet* 1998; 351: 815-819.
- Meluzin J, Cerny J, Frelich MS, et al. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 912-20.
- Poldermans D, Arnese M, Fioretti PM, et al. Improved cardiac risk stratification in major vascular surgery with dobutamine-atropine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 648-53.
- Reis G, Motta MS, Barbosa MM, et al. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 402-4.
- Drozd J, Krzemińska-Pakula M, Plewka M, et al. Prognostic value of low-dose dobutamine echocardiography in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Chest* 2002; 121: 1216-1222.
- Roshanali F, Mandegar MH, Yousefnia MA, et al. Low-dose dobutamine stress echocardiography to predict reversibility of mitral regurgitation with CABG. *Echocardiography* 2006; 23: 31-7.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA PAROXYZMÁLNEJ TACHYKARDIE SO ŠIROKÝM KOMPLEXOM QRS

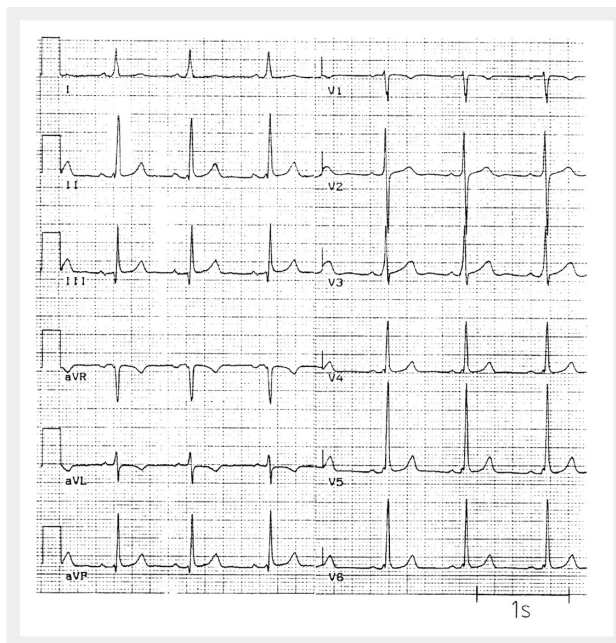
Oľga Jurkovičová

U 28-ročnej pacientky s prieduškovou astmou, bez organického ochorenia srdca sa záchvaty tachykardie vyskytovali od 13. roku života. Vznikali zvyčajne pri záchvate prieduškovej astmy a po inhalácii pomerne vysokých dávok sympatikomimetík. Paroxyzmálne tachykardie boli sprevádzané celkovou alteráciou stavu, hypotenziou a niekedy aj synkopou. Na **obrázku 1** je elektrokardiogram (EKG) pri paroxyzmálnej tachykardii s frekvenciou 220/min. Na **obrázku 2** je EKG po elektrickej kardioverzii s úpravou na sínusový rytmus. O aký typ paroxyzmálnej tachykardie ide?

Obrázok 1. EKG pri paroxyzmálnej tachykardii



Obrázok 2. EKG po úprave na sínusový rytmus



- antidrómná átrioventrikulárna recipročná tachykardia pri W-P-W syndróme s anterográdnym prevodom cez akcesórnu dráhu s ľavostrannou posteriórnou (posteroseptálnou) lokalizáciou jej komorovej inzercie,
- predsieňová tachykardia s funkčnou blokádou pravého ramienka,
- komorová tachykardia navodená sympatikomimetikami.

Správna odpoveď a komentár je na str. 51



Atacand® prináša nielen roky k životu, ale aj život k rokom

Antihypertenzívum nového tisícročia
Najsilnejšia väzba
na AT₁ receptor²
... výborná
tolerabilita¹



Výsledky štúdie **CHARM**



- Atacand® ako prídavok k štandardnej terapii (ACE-I, diuretikum, beta-blokátor): **redukcia KV mortality alebo hospitalizácie pre SZ o 15%!**
- Atacand® ako alternatíva ACE-I (pre nežiaduce účinky): **redukcia KV mortality alebo hospitalizácie pre SZ o 23%!**

Zloženie: candesartanum cilexetilum 8 mg alebo 16 mg v jednej tablete. **Charakteristika:** Kandesartan je antagonist receptoru pre angiotenzín II. Vykazuje vysokú selektivitu voči AT₁ receptoru, na ktorý sa pevne viaže (najsilnejšie z celej skupiny antagonistov), a z ktorého sa pomaly uvoľňuje (najpomalšie z celej skupiny antagonistov). Nemá žiadnu agonistickú aktivitu. Kandesartan neblokuje ACE, ktorý premieňa angiotenzín I na angiotenzín II, a ktorý rozkladá bradykinín. **Indikácia:** Esenciálna hypertenzia. **Dávkovanie:** Odporúčané začiatkové dávkovanie prípravku Atacand® je 8 mg raz denne. U pacientov, kde je potrebné dosiahnuť ďalšie zníženie tlaku sa odporúča zvýšiť dávky na 16 mg denne. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na ľubovoľnú zložku prípravku Atacand®. **Interakcie s inými liekmi:** Nezistili sa žiadne klinicky významné liekové interakcie prípravku. **Nežiaduce účinky:** V klinických štúdiách nežiaduce účinky mali vo všeobecnosti mierny a prechodný charakter. Celkový výskyt nežiaducich účinkov nevykazoval žiadnu súvislosť s podanou dávkou, vekom alebo pohlavím pacienta. **Balenie:** Blistre: 28 x 8 mg (kód ŠÚKL: 53383), 28 x 16 mg (kód ŠÚKL: 53389), 28 x 32 mg (kód ŠÚKL: 42384). **Pred predpísaním lieku Atacand si, prosím, preštudujte súhrn charakteristických vlastností lieku.**

Literatúra:
1. McMurray J et al. Lancet. 2003; 362 : 767-771
2. Unger T, Am. J. Cardiol. 1999; 84: 95-135

Podrobnejšie informácie získate na adrese:

AstraZeneca AB, o.z., Lazaretská 8, 811 08 Bratislava, Tel.: 02 - 573 777 77, Fax: 02 - 573 777 78, www.astrazeneca.sk

AstraZeneca 
CARDIOVASCULAR

VPLYV CANDESARTANU NA MORTALITU A MORBIDITU PRI CHRONICKOM SRDCOVOM ZLYHANÍ- KLINICKÝ DOPAD ŠTÚDIE CHARM

MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.

Srdcové zlyhanie (SZ) je najvýznamnejším zdravotníckym problémom rozvinutého sveta. SZ je najčastejšou príčinou hospitalizácie pacientov starších ako 65 rokov a jeho prevalencia vo veku nad 60 rokov je 20%. Horšiu prognózu ako SZ má len karcinóm pľúc.

Klinické štúdie s inhibítormi angiotenzín-konvertujúceho enzýmu (ACEI), beta-blokátormi a spironolaktonom (u selektovaných pacientov) dokázali signifikantnú redukciu mortality a významný symptomatický benefit u pacientov s chronickým SZ. Napriek tomu je morbi-mortalitné riziko týchto pacientov vysoké. Podávanie ACEI nevedie k úplnej supresii tvorby angiotenzínu II (AT II), vzhľadom na jeho tvorbu aj alternatívnymi cestami - konverziou angiotenzínu I na AT II pôsobením chymázy, karboxypeptidázy alebo CAGE (chymostatín senzitivný AT II generujúci enzým), resp. priamou konverziou angiotenzinogénu na AT II pôsobením tonínu alebo kathepsínu G. Blokátory receptorov AT II (ARB) majú na rozdiel od ACEI potenciál kompletnej inhibície nežiaducich účinkov AT II daných stimuláciou receptorov AT₁. Žiadna z doterajších štúdií nedokázala horší efekt ARB v porovnaní s ACEI pri SZ (VALIANT, ValHEFT, ELITE, ELITE II, OPTIMAAL).

Veľmi dôležitým zistením je fakt, že 35-67% pacientov so SZ nemá významne redukovanú ejekčnú frakciu ľavej komory (EF ĽK) <40%. Tímito pacientami sa dosiaľ zaoberali klinické štúdie zamerané na SZ len okrajovo. V súčasnosti neexistujú presvedčivé údaje o efekte ACEI a betablokátorov pri diastolickom SZ.

Významnú zmenu klinického manažmentu pacientov s chronickým SZ priniesli výsledky štúdie CHARM (Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity). Jej hlavným cieľom bolo zistiť, či liečba ARB - konkrétne candesartanom - znižuje morbiditu a mortalitu u pacientov s chronickým SZ. Šlo o paralelnú, randomizovanú, dvojito-slepú multicentrickú štúdiu, ktorá porovnávala candesartan a placebo v 3 rôznych populáciách pacientov s chronickým symptomatickým SZ:

- 1. CHARM-Added:** pacienti s globálnou systolickou dysfunkciou ĽK (EF ĽK ≤ 40%) liečení ACEI (n=2548),
- 2. CHARM-Alternative:** pacienti s globálnou systolickou dysfunkciou ĽK (EF ĽK ≤ 40%) s intoleranciou ACEI (n=2028),
- 3. CHARM-Preserved:** pacienti s relatívne zachovanou globálnou systolickou funkciou ĽK (EF ĽK > 40%) (n=3025).

Súbor celej štúdie (**CHARM-Overall**), prebiehajúcej v 26 krajinách, tvorilo 7599 pacientov so symptomatickým SZ v štádiu NYHA II-IV (3803 candesartan, 3796 placebo). Priemerný vek bol 66 ± 11 rokov, 68% bolo mužov. Medián sledovania bol 37,7 mesiacov. Iničiálna dávka candesartanu bola 4 mg alebo 8 mg (podľa rozhodnutia lekára) a cieľová dávka bola 32 mg raz denne. Konvenčná liečba SZ - diuretiká, beta-blokátory, digoxín, spironolakton a ACEI (okrem CHARM-Alternative a úvodu štúdie CHARM-Preserved) - bola prípustná.

Primárny sledovaný ukazovateľ („endpoint“) v celej štúdií CHARM-Overall bola celková mortalita kým v 3 jednotlivých štúdiách šlo o kompozitný primárny „endpoint“ - kardiovaskulárna (KV) mortalita alebo hospitalizácia pre zhoršenie SZ.

V celej štúdií (CHARM-Overall) bol trend k nižšej celkovej mortalite v candesartanovom ramene (23% vs 25%, p=0,055), ktorý bol na hranici štatistickej významnosti (**tabuľka 1**). Candesartan významne redukoval KV mortalitu (18% vs 20%, redukcia relatívneho rizika 12%, p=0,012) ako aj potrebu hospitalizácií pre SZ (20% vs 24%, redukcia relatívneho rizika 21%, p<0,0001). Redukcia KV mortality bola najvýraznejšia počas prvého roka liečby ale pretrvávala počas celého sledovania. Nekardiovaskulárna mortalita nebola významne odlišná medzi candesartanovým a placebovým ramenom (5% vs 5%). Candesartan redukoval kumulovaný endpoint KV mortalita alebo prvá hospitalizácia pre SZ o 16% nezávisle od pohlavia, funkčnej triedy NYHA a nezávisle od EF ĽK >/≤40% (p<0,0001). Významným zistením bol fakt, že benefit candesartanu nezávisel od toho, či pacienti mali alebo nemali pred jeho nasadením liečbu ACEI, betablokátormi, spironolaktonom, diuretikami, digoxínom, aspirínom, hypolipidémikami a nezávisle od toho, či pacienti boli alebo neboli diabetici, resp. hypertonici. Pozoruhodný bol antidiabetogénny efekt candesartanu, ktorý štatisticky významne redukoval riziko nového vzniku diabetu mellitu o 22% (p=0,02).

U pacientov s EF ĽK ≤ 40% viedlo prídanie candesartanu k ACEI a betablokátoru k signifikantnej redukcii KV mortality a morbidity (**tabuľka 2**).

Candesartan u pacientov s EF ĽK ≤ 40%, netolerujúcich ACEI, významne redukoval potrebu hospitalizácií pre SZ a kumulovaný parameter KV mortalita alebo hospitalizácie pre SZ. Prítomný bol nesignifikantný trend k redukcii KV mortality (**tabuľka 3**).

Tabuľka 1. Výskyt primárneho ukazovateľa a vybraných sekundárnych ukazovateľov v štúdií CHARM-Overall

	Candesartan (n=3803)	Placebo (n=3796)	Neadjustované RR (95% CI)	p
KV mortalita alebo hospitalizácia pre SZ	1150 (30,2%)	1310 (34,5%)	0,84 (0,77 - 0,91)	<0,0001
KV mortalita	691 (18,2%)	769 (20,3%)	0,88 (0,79 - 0,97)	0,012
celková mortalita	886 (23,2%)	945 (24,8%)	0,91 (0,83 - 1,00)	0,055

Legenda:

KV – kardiovaskulárna, SZ – srdcové zlyhanie, RR – relatívne riziko, CI – konfidenčný interval

Tabuľka 2. Výskyt primárneho ukazovateľa a vybraných sekundárnych ukazovateľov v štúdií CHARM-Added

	Candesartan (n = 1276)	Placebo (n = 1272)	Neadjustované RR (95% CI)	p
KV mortalita alebo hospitalizácia pre SZ	483 (37,9%)	538 (42,3%)	0,85 (0,75 - 0,96)	<0,011
KV mortalita	302 (23,7%)	347 (27,3%)	0,84 (0,72 - 0,98)	0,029
celková mortalita	377 (29,5%)	412 (32,4%)	0,89 (0,77 - 1,02)	0,086

Legenda:

KV – kardiovaskulárna, SZ – srdcové zlyhanie, RR – relatívne riziko, CI – konfidenčný interval

Tabuľka 3. Výskyt primárneho ukazovateľa a vybraných sekundárnych ukazovateľov v štúdií **CHARM-Alternative**

	Candesartan (n=1013)	Placebo (n=1015)	Neadjustované RR (95% CI)	p
KV mortalita alebo hospitalizácia pre SZ	334 (33,0%)	406 (40,0%)	0,77 (0,67 - 0,89)	0,0004
KV mortalita	219 (21,6%)	252 (24,8%)	0,85 (0,71 - 1,02)	0,072
celková mortalita	265 (26,2%)	296 (29,2%)	0,87 (0,74 - 1,03)	0,11

Legenda:

KV – kardiovaskulárna, SZ – srdcové zlyhanie, RR – relatívne riziko, CI – konfidenčný interval

U pacientov s relatívne zachovanou globálnou systolickou funkciou ĽK (EF ĽK > 40%) candesartan významne neovplyvnil KV ani nekardiovaskulárnu mortalitu (**tabuľka 4**) ale signifikantne redukoval počet hospitalizácií pre zhoršenie SZ (15% vs 19%, p=0,017).

Candesartan sa vo všeobecnosti dobre toleroval. Z nežiaducich efektov sa pozorovali v candesartanovom ramene oproti placebo nasledovné príčiny predčasného ukončenia štúdie: zdvojnásobenie hladiny sérového kreatinínu (6,2% vs 3,0%, p<0,0001), hyperkaliémia (2,2% vs 0,6%, p<0,0001) a hypotenzia (3,5% vs 1,7%, p<0,0001).

Hlavné závery štúdie CHARM:

1. Candesartan signifikantne znižuje KV mortalitu a potrebu hospitalizácií pre SZ. Tento efekt nezávisí od EF ĽK ani od koexistujúcej liečby SZ pri nasadení candesartanu.
2. U pacientov s EF ĽK ≤ 40% liečených ACEI vedie prídanie candesartanu k ďalšej významnej redukcii KV mortality, morbidít a potreby hospitalizácií pre zhoršenie SZ.
3. U pacientov so symptomatickým SZ a EF ĽK ≤ 40%, ktorí netolerujú ACEI, candesartan významne znižuje KV mortalitu a morbiditu a veľmi dobre sa toleruje.
4. U pacientov so SZ a zachovanou globálnou systolickou funkciou ĽK (EF ĽK > 40%) má candesartan preventívny vplyv na počet hospitalizácií pre zhoršenie SZ.

Implikácie štúdie CHARM pre rutinnú prax:

- Prídanie candesartanu možno zvážiť u všetkých pacientov s chronickým SZ nezávisle od EF ĽK, veku a pohlavia.
- Aditívny benefit liečby candesartanom nezávisí na súčasnej liečbe ACEI alebo betablokátormi.

Štúdia CHARM potvrdila benefit blokátora angiotenzínových receptorov - candesartanu - v liečbe SZ u širokého spektra pacientov. Jej výsledky a robustnosť (vyše 20000 patientských rokov, 2450 hlásených udalostí) viedli k rozšíreniu armamentária farmakoterapie SZ a k aktuálnym odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti pre liečbu chronického SZ z r. 2005, týkajúcich sa ARB:

- ARB možno použiť ako alternatívu ACEI u tých pacientov so systolickou dysfunkciou ĽK, ktorí ich netolerujú, s cieľom zlepšiť morbiditu a mortalitu (indikačná trieda I, úroveň dôkazov B).
- ARB možno podávať v kombinácii s ACEI u tých pacientov, ktorí zostávajú symptomatickí napriek štandardnej liečbe, s cieľom znížiť mortalitu (indikačná trieda IIa, úroveň dôkazov B) a potrebu hospitalizácií pre SZ (indikačná trieda I, úroveň dôkazov A).
- Zdá sa, že ARB a ACEI majú podobný vplyv na mortalitu a morbiditu (indikačná trieda IIa, úroveň dôkazov B).

Treba zdôrazniť, že v súčasnosti nie sú dôkazy pre skupinový efekt ARB v liečbe SZ.

Štúdia CHARM poskytla jednoznačne dokumentovaný benefit candesartanu na redukcii mortality a morbiditu pri chronickom SZ.

Literatúra

1. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
2. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
3. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-76.
4. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
5. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.

Tabuľka 4. Výskyt primárneho ukazovateľa a vybraného sekundárneho ukazovateľa v štúdií **CHARM-Preserved**

	Candesartan (n=1514)	Placebo (n=1509)	Neadjustované RR (95% CI)	p
KV mortalita alebo hospitalizácia pre SZ	333 (22,0%)	366 (24,3%)	0,89 (0,77 - 1,03)	<0,118
KV mortalita	170 (11,2%)	170 (11,3%)	0,99 (0,80 - 1,22)	0,918

Legenda:

KV – kardiovaskulárna, SZ – srdcové zlyhanie, RR – relatívne riziko, CI – konfidenčný interval

EKG NA ZAPAMÄTANIE - Správna odpoveď zo str. 47

správna odpoveď: a)

Komentár

Kľúč k správne určeniu typu paroxysmálnej tachykardie u demonštrovanej pacientky poskytuje EKG pri sínusovom rytme. EKG obraz pri sínusovom rytme svedčí totiž o diskkrétnej, málo vyznačenej komorovej preexcitácii (PE). Vlna delta sa vo zvodoch II a V_3-V_6 zobrazuje ako navrhovanie iniciálnej časti vzostupného ramena kmitu R. Negatívna, resp. bifázická vlna delta vo zvodoch III a aVF imponuje ako kmit q.

Málo vyznačené, príp. nie celkom typické znaky PE na povrchovom EKG bývajú pomerne častou príčinou toho, že sa PE na povrchovom EKG nerozpozna. Navyše, nízky stupeň PE nedovoľuje spoľahlivé určenie lokalizácie komorovej inzercie akcesórnej dráhy (AD). Minimálna, diskrétna PE na EKG pri sínusovom rytme je však pomerne typická pre lokalizáciu komorovej inzercie AD v ľavej komore⁽¹⁾. Nízkym stupňom alebo dokonca úplným chýbaním PE na povrchovom EKG pri sínusovom rytme sa vyznačujú aj AD tzv. mahaimovského typu. Príčinou málo vyznačenej alebo chýbajúcej PE pri sínusovom rytme je pomerne dlhý prevodový čas týchto AD následkom ich relatívne veľkej dĺžky a pomalého dekrementálneho, t. j. v závislosti od frekvencie sa spomaľujúceho vedenia⁽²⁾.

Identifikácia PE na povrchovom EKG pri sínusovom rytme by nás mala viesť k tomu, že pri výskyte tachykardie so širokým komplexom QRS budeme uvažovať v prvom rade o možnosti antidrómnej átrioventrikulárnej recipročnej tachykardie (AVRT) s anterográdnym vedením cez AD. O tento typ paroxysmálnej tachykardie ide práve aj u demonštrovanej pacientky. Antidrómna AVRT sa vyznačuje širokými, abnormálne konfigurovanými komplexami QRS následkom maximálnej PE. U našej pacientky majú komplexy QRS tiež obraz maximálnej PE, pričom ich morfológia poukazuje na lokalizáciu komorovej inzercie AD vľavo posteriórne. Morfológia QRS v hrudníkových zvodoch nie je spôsobená blokádou pravého ramienka, ale súvisí s maximálnou PE a jej ohniskom v ľavej komore.

Keďže sa vzruchy z predsieni na komory vedú cez AD a obchádza sa AV uzol, môže dôjsť ku veľmi vysokým frekvenciám komôr s rizikom vzniku fibrilácie komôr a náhleho úmrtia. Vysoká frekvencia komôr (nezriedka nad 200-250/min.) je zodpovedná za závažnú symptomatológiu sprevádzajúcu paroxysmus tachykardie tohto typu, vrátane vzniku synkopy vyskytujúcej sa aj u našej pacientky. Súčasný výskyt prieduškovvej astmy a užitie vysokých dávok sympatikomimetik môžu mať závažný negatívny dopad na priebeh paroxysmov antidrómnej AVRT. Môžu sa podieľať jednak na jej spustení a jednak na extrémne vysokých frekvenciách komôr, a tak zvýšiť už beztak pomerne vysoké rizi-

ko náhleho úmrtia. Sympatikomimetiká, podobne ako aktivácia sympatika, majú totiž veľmi nepriaznivý vplyv na AD, pretože môžu významne zvýšiť jej prevodovú kapacitu⁽³⁾.

Excesívna aktivácia sympatika pri ťažkom záchvate prieduškovvej astmy a užití veľkých dávok sympatikomimetik by mohla vyvolať komorovú tachykardiu a fibriláciu komôr aj bez prítomnosti AD. EKG obraz počas paroxysmálnej tachykardie u našej pacientky však nespĺňa kritériá komorovej tachykardie - chýba negatívita komplexu QRS alebo morfológia QR vo zvodoch V_4-V_6 , ako aj AV disociácia⁽⁴⁾.

Vzhľadom na predpokladané vysoké riziko fibrilácie komôr a náhleho úmrtia sa u pacientky indikovalo invazívne elektrofyziológické vyšetrenie, pri ktorom sa potvrdila prítomnosť pomernej dlhej átriofascikulárnej dekrementálne vedúcej AD lokalizovanej vľavo posteroseptálne s komorovou inzerciou do ľavého ramienka, resp. v jeho tesnej blízkosti. Tento nález je pomerne raritný, pretože átriofascikulárne AD mahaimovského typu bývajú typicky lokalizované pravostranne. Po úspešnej rádiofrekvenčnej ablácii AD je pacientka už takmer 10 rokov asymptomatická, bez výskytu paroxysmálnych tachykardií.

Zhrnutie

Pri výskyte paroxysmálnej tachykardie so širokým komplexom QRS u mladých jedincov bez organického ochorenia srdca treba vždy myslieť aj na možnosť antidrómnej AVRT pri W-P-W syndróme. Správne určenie typu paroxysmálnej tachykardie môže uľahčiť identifikácia PE na povrchovom EKG pri sínusovom rytme. Ak sú pri nízkom stupni PE pochybnosti o jej prítomnosti, alebo jej znaky na EKG chýbajú, možno na jej zvýraznenie alebo odhalenie použiť adenoín⁽⁵⁾. Identifikácia pomerne raritnej ľavostrannej átriofascikulárnej AD mahaimovského typu sa z povrchového EKG spoľahlivo nedá urobiť. Mahaimove AD bývajú totiž prevažne pravostranne lokalizované a pri antidrómnej AVRT sa prejavujú typicky obrazom ako pri blokáde ľavého ramienka. Na odlišenie antidrómnej AVRT od komorovej tachykardie možno použiť kritériá navrhnuté Antunesom a spol.⁽⁴⁾. Antidrómnu AVRT pri W-P-W syndróme favorizujú: 1. chýbanie predominantne negatívnych komplexov QRS vo zvodoch V_4-V_6 , 2. chýbanie morfológie QR vo zvodoch V_4-V_6 a 3. neprítomnosť iného vzťahu vln P a komplexov QRS ako 1 : 1.

Adresa pre korešpondenciu:

Doc. MUDr. Oľga Jurkovičová, CSc.
IV. interná klinika LFUK, FNŠP, Bratislava, pracovisko Petržalka
e-mail: jurkovicovao@npba.sk

Literatúra

1. Teo WS, Klein GJ, Yee R, et al. Significance of minimal preexcitation in Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 205-207.
2. Haissaguerre M, Cauchemez B, Marcus F, et al. Characteristics of the ventricular insertion sites of accessory pathways with anterograde decremental conduction properties. *Circulation* 1995; 91: 1077-1085.
3. Welens HJJ, Durrer D. Relation between refractory period of the accessory pathway and ventricular frequency during atrial fibrillation in patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome. *Am J Cardiol* 1974; 34: 777-782.

4. Antunes E, Brugada J, Steuer H, et al. The differential diagnosis of a regular tachycardia with a wide QRS complex on the 12-lead ECG: ventricular tachycardia, supraventricular tachycardia with aberrant intraventricular conduction, and supraventricular tachycardia with anterograde conduction over an accessory pathway. *PACE* 1994; 17: 1515-1524.
5. Důbrava J, Jurkovičová O. Účinnosť a bezpečnosť adenoínu v terapii a diagnostike arytmií. *Vnitřní Lék* 2003; 49: 267-272.

PRE PRAVIDELNÝ RYTMUS SRDCA



- ◆ SUPRAVENTRIKULÁRNE A KOMOROVÉ TACHYARYTMIE
- ◆ FIBRILÁCIE PREDSENIÍ
- ◆ ÁTRIOVENTRIKULÁRNE RE-ENTRY TACHYKARDIE
- ◆ AV- NODÁLNE RE-ENTRY TACHYKARDIE
- ◆ KOMOROVÉ ARYTMIE

PROPANORM®

A N T I A R Y T M I K U M

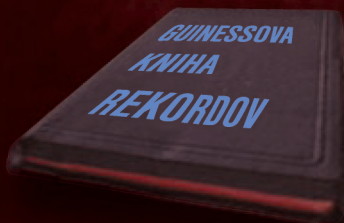
PROPAFENONI HYDROCHLORIDUM 150 mg, 300 mg V 1 FILMOM OBALENEJ TABLETE

PROPANORM® 150 mg, 300 mg filmom obalené tablety

Zloženie: Propafenoni hydrochloridum 150 mg alebo 300 mg v 1 filmom obalenej tablete. **Indikačná skupina:** Antiarytmikum. **Indikácie:** Supraventrikulárne tachyarytmie vrátane paroxyzmálnej tachykardie pri WPW syndróme a fibrilácie predsiení, AV nodálnej re-entry tachykardie, komorovej dysrytmie (po zvrátení prospech/riziko). Prípravok Propanorm® tbl. je vhodný pre dospelých a deti od 15 rokov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na propafenon alebo pomocné látky, intoxikácia digoxinom, ťažká hypotenzia, ťažká srdcová insuficiencia a kardiogénny šok (s výnimkou hypotenzie vyvolanej vlastnou tachyarytmiou), závažné bradykardie (sick sinus syndrom, SA blokáda, bifasikulárna blokáda, AV blok II. - III. stupňa). Propafenon je kontraindikovaný počas prvých 3 mesiacov po akútnom infarkte myokardu alebo pri pacientoch so zníženým srdcovým výdajom (ejekčná frakcia < 35%) – okrem pacientov so život ohrozujúcimi komorovými tachyarytmiami. Pomer rizika ku prospechu liečby treba zvážiť pri pacientoch s blokmi Tawarových ramienok, s AV blokádou I. stupňa, s ťažkou obštrukčnou bronchopulmonálnou chorobou, s elektrolytickou dysbalanciou, s pečeno-vým zlyhaním, u pacientov s myasténiou gravis, s astmou bronchiálnou, počas gravidity (najmä v prvom trimestri) a počas laktácie. **Nežiaduce účinky:** Nežiaduce účinky sú závislé od dávky, objavujú sa najmä na začiatku terapie a sú reverzibilné. Kardiálne: bradykardia, SA alebo AV blok, ramienková blokáda, hypotenzia. Vysokými dávkami je možné navodiť re-entry mechanizmy, komorovú tachykardiu, flutter a fibriláciu predsiení, môže dôjsť ku zhoršeniu srdcovej insuficiencie. Extrakardiálne: nauzea až zvracanie, nechutenstvo, sucho v ústach, pocit horkej chuti, zápcha, bolesti hlavy, únava, poruchy spánku, neklúd, závrat, tras, parestézia. Vzácne sa môže vyskytnúť cholestatický ikterus alebo alergická kožná reakcia, zriedkavo leukopénia alebo trombocytopénia. **Interakcie:** Pri súčasnom podávaní propafenonu s metoprololom, warfarínom, cyklosporínom, teofylínom a diltiazemom dochádza ku zvýšeniu plazmatických hladín týchto liečiv (interferencia s izoenzymami cytochrómu P-450). Propafenon zvyšuje plazmatické hladiny digoxinu o 30-100% (odporúča sa monitoring). K významnému zosilneniu účinku propafenonu dochádza pri kombinácii s lokálnymi anestetikami (anestézia v stomatológii!). Rifampicín a fenobarbital účinky propafenonu znižujú. Kombinácia s ostatnými antiarytmikami, najmä zo skupiny I., zvyšuje riziko kardiálnych nežiaducich účinkov, nevhodná je tiež kombinácia s tricyklickými antidepresívami a s ritonavírom. **Upozornenie:** Prípravok môže najmä na začiatku liečby a u starších pacientov spôsobiť závrat a tým nepriaznivo ovplyvniť činnosť vyžadujúcu zvýšenú pozornosť. **Indikácie a dávkovanie:** Je potrebné veľmi starostlivo stanoviť u pacientov so zavedeným kardiostimulátorom. Pacientov s dlhodobou terapiou antikoagulantami a antidiabetikami treba zvlášť starostlivo sledovať ako klinicky, tak i laboratórne. Ak sa počas liečby objaví SA alebo AV blok vyššieho stupňa, alebo mnohopočetné či polymorfne extrasystoly, mala by sa liečba prerušiť. Prípravok Propanorm® tbl. nie je vhodný pre deti do 15 rokov. **Dávkovanie:** Dávkovanie musí byť prísne individuálne. Pri perorálnom podaní sa úvodná dávka 3x150 mg denne obvykle po 3-4 dňoch zvyšuje až do dávky 2x300 mg alebo maximálne 3x300 mg denne. Počas dlhodobej terapie môže dôjsť ku zníženiu schopnosti biotransformovať propafenon a je potrebné dávku znížiť. Nižšie dávky sú potrebné pri srdcovom zlyhaní, u pacientov starších ako 70 rokov a pri hmotnosti nižšej než 70 kg. U pacientov s pečeno-vou insuficienciou sa odporúča podávať 20-30% bežnej dávky. Počas liečby sa musí v pravidelných intervaloch uskutočňovať monitoring EKG. Dávku je potrebné taktiež znížiť, ak dôjde k predĺženiu komplexu QRS alebo intervalu QT o viac ako 25%, ak sa predlží interval PQ o viac ako 50%, alebo ak vzrastie incidencia a závažnosť srdcových arytmií. Tablety se prehltnávajú po jedle nerozchytané a zapíjajú sa dostatočným množstvom tekutiny. **Balenie:** 50 filmom obalených tabliet po 150 a 300 mg.

S podrobnejšími informáciami o prípravku sa zoznámte v súhrnnej informácii o lieku. Dátum poslednej revízie textu apríl 2004. Prípravok je viazaný na lekársky predpis.

Výrobca: PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika
Zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol.s ro., Drevárska 3663/8, 058 01 Poprad



PRO.MED.CS
Praha a.s.

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST

s akreditáciou SACCME

• **Garantovaný autodidaktický test je oficiálna vzdelávacia aktivita. Slovenská akreditačná rada pre kontinuálne medicínske vzdelávanie (SACCME) udeľuje 2 kredity za 1 test.**

Trvanie vzdelávacej aktivity Autodidaktický test:

- Sériu testov uverejnených v Kardiológii pre prax 1-4/2006.
- Riešiť možno ľubovoľný počet testov zo série. Na konci série sa určí celkový počet kreditov pre riešiteľa ako súčet kreditov získaných za vyriešené testy.
- Certifikáty s udeleným počtom kreditov budú riešiteľom zaslané po ukončení celej série testov začiatkom roka 2007.

Ohodnotenie testu:

- 80% - 100% úspešnosť riešenia 2 kredity
- 60% - 79% úspešnosť riešenia 1 kredit
- menej ako 60% úspešnosť 0 kreditov.

Autodidaktické testy umožňujú:

- Získať v roku 2006 4 x 2 = 8 kreditov v rámci kontinuálneho medicínskeho vzdelávania lekárov.
- Po každom teste pošleme jednému vylosovanému riešiteľovi hodnotnú odbornú publikáciu.

Termín pre zaslanie riešenia testu číslo 1/2006:

- Návratku odošlite najneskôr **30. 5. 2006**

Vydanie tohto čísla časopisu a uverejnenie testu č. 1/2006 podporili firmy:

ASTRA ZENECA, BOEHRINGER INGELHEIM, MERCK, PROM MEDIC, RICHTER GEDEON, SANOFI AVENTIS, VALEANT, WORWAG

Test číslo 1/2006

• Správne odpovede uverejníme v Kardiológii pre prax č. 2/2006

RESYNCHRONIZAČNÁ LIEČBA

1. **Typický EKG príznak dyssynchronie komôr je:**
 - a. blokáda pravého ramienka
 - b. blokáda ľavého ramienka
 - c. A-V blokáda I. stupňa s intervalom PQ > 280 ms
 - d. obraz hypertrofie ľavej komory (LK)
2. **Na resynchronizačnú liečbu je indikovaný pacient s pretrvávajúcimi symptómami srdcového zlyhávania napriek vyťaženej medikamentózne liečbe, ak má:**
 - a. komplex QRS > 120 ms, ejekčná frakcia (EF) LK ≤ 35% a koncový-systolický rozmer (ESD) LK ≥ 55 mm
 - b. komplex QRS > 120 ms a aortálna chlopňa sa otvára o 40 ms neskôr ako pulmonálna chlopňa
 - c. komplex QRS > 120 ms a EF LK < 45%
 - d. komplex QRS > 150 ms
3. **Resynchronizačná liečba zlepšuje:**
 - a. kvalitu života (toleranciu námahy, symptómy chronického zlyhania srdca) a EF LK, nie však mortalitu
 - b. kvalitu života (toleranciu námahy, symptómy chronického zlyhania srdca), nie však EF LK a mortalitu
 - c. zlepšuje sa EF LK nie však kvalita života a mortalita
 - d. zlepšuje sa kvalita života, EF LK, klesá mortalita

4. **Ako treba zmeniť terapiu betablokátormi, inhibítormi ACE a diuretikami po implantácii resynchronizačného systému?**

- a. dávky betablokátorov a inhibítormi ACE treba obvykle zvýšiť, dávky diuretik znížiť
- b. liečbu treba vysadiť
- c. liečbu netreba meniť
- d. dávky betablokátorov a inhibítormi ACE sa nemenia, diuretiká treba vynechať

BLOKÁDA RAAS A SYMPATIKU

5. **Léčbu systolického srdečného selhání zahajujeme:**

- a. ACE inhibítormi
- b. Betablokátormi
- c. Kombináci ACE inhibítormi + betablokátor
- d. Individuálne u každého nemocného

6. **ACE antagonisté jsou dnes považovány za léky:**

- a. lepší než ACE inhibítormi, pretože majú menej nežádúcich účinků
- b. nahrazující ACE inhibítormi při suchém kašli po ACE-I
- c. s nedostatkom důkazů u srdečného selhání
- d. nevhodné do kombinace s betablokátormi

7. Srovnání ACE inhibitorů a AII antagonistů nebylo ve studii:

- CHARM
- VALIANT
- OPTIMAAL
- ELITE II

8. Studie SENIORS byla s betablokátořem:

- neselektivním a vazodilatačním
- selektivním a vazodilatačním
- neselektivním s ISA aktivitou
- selektivním s ISA aktivitou

NATRIURETICKÉ PEPTIDY

9. NT-pro BNP je odstraňován přes:

- receptor NPR-A
- receptor NPR-B
- receptor NPR-C
- ledvinnou clearenci

10. Hranicní hodnota pro NT-pro BNP, která s negativní prediktivní hodnotou 98% bez zohlednění věku vylučuje akutní srdeční selhání je:

- 300 pg/ml
- 450 pg/ml
- 900 pg/ml
- 1800 pg/ml

11. Největší prognostický význam pro pacienta se srdečním selháním má hladina BNP odebraná:

- ihned při přijetí před zahájením terapie
- 6 hodin po zahájení terapie
- 24 hodin po přijetí
- před propuštěním

12. Největší klinická studie, která sledovala hladiny natriuretických peptidů u pacientů s chronickým srdečním selháním byla:

- studie SOLVD
- studie VALHEFT
- studie MERIT
- studie COPERNICUS

EPIDEMIOLOGIE A PROGNÓZA SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

13. Chronické srdeční selhání (CHSS) se v evropských zemích vyskytuje u:

- 0,04-0,3% populace
- 5-7% populace
- 0,4-2% populace
- více než 10% populace

14. Framinghamská studie prokázala, že do jednoho roku po vzniku klinických příznaků srdeční nedostatečnosti umírá více než:

- 25% nemocných
- 17% nemocných
- 5% nemocných
- 2% nemocných

15. Plazmatická koncentrace sodíku je nepříznivým prognostickým faktorem při hodnotě:

- pod 135 mmol/l
- do 140 mmol/l
- v rozmezí 139-145 mmol/l
- nad 145 mmol/l

16. Mezi nepříznivé prognostické faktory srdečního selhání nepatří:

- snížení ejekční frakce pod 20%
- obezita
- zvýšený kardiotorakální index nad 60%
- funkční třída NYHA IV

SRDEČNÍ GLYKOSIDY A DIURETIKA V LÉČBĚ SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

17. Digoxin způsobuje:

- zvýšení stažlivosti
- aktivaci parasympatiku
- zpomalení vedení v AV uzlu
- všechny výše uvedené odpovědi platí

18. Studie DIG sledovala vliv digoxinu u nemocných se srdečním selháním a:

- plicní hypertenzi
- sinusovým rytmem
- fibrilací síní
- hypertrofickou kardiomyopatií

19. Mezi příznaky předávkování digoxinem nepatří:

- suchost v ústech
- žluté vidění
- nausea
- arytmie

20. Thiazidová diuretika pro svou diuretickou účinnost vyžadují:

- hypovolemii
- normální glomerulární filtraci
- vysoké dávky
- nitrožilní podání

21. Mezi nežádoucí účinek diuretik řadíme:

- hypovolemii
- hypokalemii
- poruchy glycidového a tukového metabolismu
- všechny výše uvedené

22. Ve studii RALES byl u nemocných s CHSS zkoumán vliv:

- furosemidu
- chlorthalidonu
- spirolaktону
- manitolu

Môžete použiť aj fotokópiu tejto návratky

NÁVRATKA

GARANTOVANÝ AUTODIDAKTICKÝ TEST KARDIOLÓGIA PRE PRAX 1/2006

Správnú jednu odpoveď zakrúžkujte. Odpovede nie je možné opravovať.

Návratku odošlite najneskôr **30. 5. 2006** v obálke na adresu: **SAMEDI, s.r.o., Račianska 20, 839 27 Bratislava 32.**

Test môžete riešiť aj na stránke www.samedi.sk

- | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|---|---|---|---|-----|---|---|---|---|-----|---|---|---|---|
| 1. | a | b | c | d | 10. | a | b | c | d | 19. | a | b | c | d |
| 2. | a | b | c | d | 11. | a | b | c | d | 20. | a | b | c | d |
| 3. | a | b | c | d | 12. | a | b | c | d | 21. | a | b | c | d |
| 4. | a | b | c | d | 13. | a | b | c | d | 22. | a | b | c | d |
| 5. | a | b | c | d | 14. | a | b | c | d | | | | | |
| 6. | a | b | c | d | 15. | a | b | c | d | | | | | |
| 7. | a | b | c | d | 16. | a | b | c | d | | | | | |
| 8. | a | b | c | d | 17. | a | b | c | d | | | | | |
| 9. | a | b | c | d | 18. | a | b | c | d | | | | | |

Prosím, uvádzajte adresu bydliska, údaje uveďte čitateľne. Uvádzajte správne jednotné ID.

Meno.....

Ulica.....Mesto.....

PSČ.....ID.....

Dátum.....Podpis.....

Lekárska pečiatka

Všetky otázky boli recenzované spolu s článkami. Test skontrolovala a jeho uverejnenie povolila doc. MUDr. Oľga Jurkovičová, CSc.

Správne odpovede testu z Kardiológie pre prax č. 4/2005:

- | | | |
|------|-------------|----------|
| 1. c | 10. b | 19. b |
| 2. b | 11. b | 20. a, d |
| 3. a | 12. d | 21. a, d |
| 4. d | 13. a | 22. a, c |
| 5. b | 14. b | 23. b, d |
| 6. a | 15. c, d | |
| 7. d | 16. a, c | |
| 8. d | 17. a, d | |
| 9. c | 18. a, b, c | |

Z úspešných riešiteľov testu sme vylosovali MUDr. Borisa Cvečka z Rakovej, ktorému posielame odbornú publikáciu. Srdečne blahoželáme.

POKYNY AUTOROM PRE PÍSANIE PRÍSPEVKOV DO ČASOPISU KARDIOLÓGIA PRE PRAX

RUBRIKY:

Prehľadové práce

Najnovšie poznatky o etiológii, patogenéze, diagnostike a terapii chorôb a skupín ochorení.

Maximálny rozsah je 8 strán (veľkosť písma 12, riadkovanie 1,5) s **najviac piatimi obrázkami (grafmi)**. V prípade spracovania obsiahlejšej tematiky je možné po dohode s redakciou rozdeliť príspevok do niekoľkých častí. Článok píšete s dôrazom na jeho **praktické využitie kardiológmi**.

Kazuistika

Maximálny rozsah je **7 strán**. Členenie: súhrn, úvod, vlastný prípad, diskusia, záver, literatúra.

Algoritmy diagnostiky a terapie

Diagnostika a terapia spracovaná v tabuľkách a schémach, s minimom textu, s dôrazom na stručnosť a prehľadnosť.

Rôzne

Reakcie na prehľadné články, novinky v oblasti diagnostiky, terapie, výsledky štúdií (**max. 3 strany**), správy z odb. podujatí, abstrakty z vedeckej práce publikovanej v zahraničnej tlači, nie staršej ako 1 rok. Rozsah max. **1 strana**. Uveďte názov práce v slovenčine/čestine, autorov, pracovisko, ďalej názov práce v angličtine s úplnou citáciou.

Z pomedzia kardiológie

Medzioborová téma spracovaná komplexne, prehľadne, zrozumiteľne (**rozsah do 8 strán**).

SPRACOVANIE RUKOPISU:

Príspevok píšete na počítači v niektorom z bežných textových editorov.

- **píšete na celú šírku riadkov (nepoužívajte ENTER na konci riadkov)**
- **neupravujte text do stĺpcov - nezalamujte, tabuľky umiestnite na záver práce**
- rozlišujte dôsledne čísla 1, 0 a písmená I, O
- zátvorky sú vždy okrúhle ()
- skratky vždy vysvetlite pri ich prvom použití

NÁLEŽITOSTI RUKOPISU:

1. **Výstižný názov práce, mená a priezviská všetkých autorov vrátane titulov, pracoviská autorov.** Adresa prvého autora vrátane čísla telefónu, faxu a e-mailovej adresy.
2. **Súhrn** - stručné zhrnutie obsahu príspevku v rozsahu maximálne 10 riadkov (len pri prehľadových prácach, kazuistikách a Z pomedzia kardiológie). Píšete v 1. alebo 3. osobe jednotného alebo množného čísla (zjednotiť podľa typu článku).
3. **Kľúčové slová** - v rozsahu 3-6 (len pri prehľadových prácach, Z pomedzia kardiológie).

4. **Anglický preklad: názov práce, súhrn, kľúčové slová** (len pri prehľadových prácach, kazuistikách a Z pomedzia kardiológie)

5. Vlastný text

Ak vkladáte do dokumentu obrázky, pošlite tiež ich originálne súbory vo formáte „.jpg“, grafy vytvárajte v programe Excel a posielajte ich originálne súbory. Pri posielaní fotodokumentácie poštou **posielajte, prosím, len kvalitné originály**. Každú predlohu označte číslom, pod ktorým je zmienená v texte. Text píšete v 1. alebo 3. osobe jednotného alebo množného čísla (zjednotiť podľa typu článku).

6. Literatúra

Citácie sú **očíslované chronologicky boldom**, odkazy v texte sú uvádzané číslom citácie v okrúhlych zátvorkách. Uveďte maximálne 30 citácií.

Príklady citácií:

1. Shaheen NJ, Crosby NA, Bozymski EM, et al. Is there publication bias in the reporting cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology* 2000; 119: 333-338.
2. Stenestrand U, Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA): Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285(4): 430-436.
3. LIPID Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
4. Jurkovičová O, Spitzerová H, Cagán S. Komorové arytmie a náhla srdcová smrť pri akútnom infarkte myokardu. *Bratisl Lek Listy* 1997; 98: 379-389.
5. Osborne BE. The electrocardiogram of the rat. In: Budden R, Detweiler DK, Zbinden G. *The rat electrocardiogram in pharmacology and toxicology*. Oxford: Pergamon Press 1981: 15-27.

V citáciách za krstnými menami nie sú bodky. Za autormi nie je dvojbodka, ale bodka. Za rokom vydania je bodkočiarka, pred stranami je dvojbodka. Ak je autor jeden, dvaja alebo traja - treba uviesť všetkých. Pri viacerých ako troch autoroch uviesť prvých troch a „et al“, v slovenských a českých citáciách „a spol.“.

Kvôli uverejňovaniu autodidaktických testov je potrebné k Vášmu prehľadnému článku dodať 4 otázky a k nim po 4 odpovede s vyznačením jednej správnej odpovede, napr.:

- U ktorého pacienta po prekonaní tromboembolickej cerebroálnej alebo periférnej príhody je najmenej vhodný katetrizačný uzáver foramen ovale patens:**
- a. žena pred plánovanou graviditou
 - b. paroxyzmálna fibrilácia predsieni
 - c. aneuryzma predsieňového septa
 - d. vznik príhody po kašli

Redakcia si vyhradzuje právo robiť drobné štylistické úpravy rukopisu. V prípade potreby skrátenia rukopisu bude vyžadovaný súhlas autora. Všetky články sú dvojstupňovo recenzované.

Všetky uverejnené príspevky sú honorované.

Vzhľadom k praktickému zameraniu časopisu Vás prosíme, aby bol príspevok napísaný zrozumiteľne, s dôrazom na praktické využitie podaných informácií v ambulantnej praxi kardiológov, internistov a iných odborníkov, zaoberajúcich sa kardiovaskulárnou medicínou.

Príspevky posielajte e-mailom na adresu: slosarova@samedi.sk

AUTODIDAKTICKÉ TESTY 2005

vyhodnotenie vzdelávacej aktivity

V roku 2005 uverejnil časopis **KARDIOLÓGIA PRE PRAX** prvú úspešnú sériu 4 garantovaných autodidaktických testov (GAT). Táto vzdelávacia aktivita má akreditáciu SACCME (Slovenská akreditačná rada pre kontinuálne medicínske vzdelávanie). Testové otázky prešli recenziou spolu s článkami, z ktorých pochádzajú. Riešením každého GAT možno získať **1-2 kredity** SACCME.

Certifikáty boli v marci poslané lekárom. Všetkým oznamujeme, že vzhľadom na časovú tieseň sme po konzultácii so SACCME ukončili sériu 2005 testom v čísle **KARDIOLÓGIA PRE PRAX 3/2005**. Kredity za test z čísla **KARDIOLÓGIA PRE PRAX 4/2005** budú zarátané v novej sérii za rok 2006.

Celkovo sa vzdelávacej aktivity GAT 2005 v časopise **KARDIOLÓGIA PRE PRAX** zúčastnilo 141 lekárov.

Všetky 3 testy riešilo 35 lekárov. S priemerom 94,333 % je najúspešnejším riešiteľom GAT v roku 2005

MUDr. Eva Balajtiová, Krosnianska 19, 040 22 Košice

MUDr. Eve Balajtiovej srdečne blahozeláme. Za víťazstvo jej bude odovzdaný pamätný diplom a finančná prémia.

Uverejňujeme zoznam lekárov, ktorí riešili sériu 3 testov. Všetkým vám, ktorí ste sa v roku 2005 zúčastnili vzdelávacej aktivity Garantované autodidaktické testy ďakujeme za účasť. Prajeme vám, aby bol časopis pre vás prínosom aj naďalej.

MUDr. Eva Balajtiová

MUDr. Jozef Vodička
MUDr. Helena Rusnáková
MUDr. Eva Mišeková
MUDr. Ján Slavkovský
MUDr. Ján Mitana ml.
MUDr. Jana Mitanová
MUDr. Ján Mitana st.
MUDr. Mária Mitanová
MUDr. Denisa Mitanová
MUDr. Stanislav Ňarjaš
MUDr. Beata Lenhartová
MUDr. Adela Horváthová
MUDr. Štefan Kubanka
MUDr. Henrik Egyenes
MUDr. Peter Masár
MUDr. Slávka Kotorová
MUDr. Marína Romanová

MUDr. Peter Zbojovský
MUDr. Andrea Strýčková
MUDr. Vladimír Zoričák
MUDr. Peter Zelený
MUDr. Ján Timár
MUDr. Tibor Varga
MUDr. Tilda Vargová
MUDr. Marián Ožvoldík
MUDr. Silvia Ožvoldíková
MUDr. Boris Cvečko
MUDr. Dušan Chrenko
MUDr. Pavol Mazalán
MUDr. Beata Krupčiaková
MUDr. Alexander Baka
MUDr. Adriana Pindáková
MUDr. Kajetán Pindák
MUDr. Dana Nemcová

Manuální medicína

Průvodce diagnostikou a léčbou vertebrogenních poruch

3. vydání

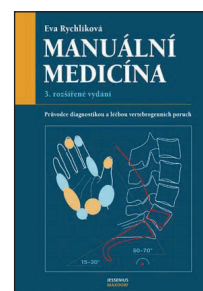
Eva Rychlíková

Maxdorf 2004, 536 str., edice Jessenius, ISBN: 80-7345-010-0, cena: 795 Kč, formát A5, váz.

Třetí vydání úspěšné příručky, ve kterém autorka shrnuje poznatky z oblasti manuální medicíny, vycházející ze zkušeností zahraničních pracovišť, výzkumných prací řešených na tuzemských pracovištích, z dlouholetých výměn názorů s kolegy, kteří se zabývají návazností manuální medicíny na různé obory, z vlastní dlouholeté klinické zkušenosti a výzkumné práce a z dlouholeté pedagogické činnosti v ČR i v řadě evropských zemí. Přepřacované nové vydání publikace přináší nejen nové poznatky, ale i zdůvodnění klinického výzkumu manuální medicíny s komplexním pojetím funkčních vertebrogenních poruch. Manuální medicína je medicínským interdisciplinárním oborem, který k diagnostice funkčních vertebrogenních poruch používá multidisciplinárního přístupu. Pro jejich diagnostiku a stanovení klinického významu jsou nezbytně nutné i základní znalosti z interní medicíny, neurologie, ortopedie, rehabilitace a revmatologie včetně základní funkční rtg diagnostiky. Na rozdíl od ostatních publikací zaměřených buď pouze na techniku vyšetření a terapii, nebo zabývajících se vztahem porušené funkce kloubů a svalů, což je sféra pohybové rehabilitační, tato kniha věnuje značnou pozornost vzájemnému působení a vlivu funkčních poruch páteře a orgánových onemocnění a možnostem využití principů manuální medicíny v ostatních klinických lékařských oborech.

Kniha je svým obsahem a zaměřením určena všem, kteří se manuální medicínou zabývají, a všem těm, kteří se o manuální medicínu zajímají a hodlají se jí věnovat. Svým zpracováním a obsahem publikace může být použita i jako podklad pro výuku manuální medicíny.

**KONTAKT: MAXDORF s.r.o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a,
142 00 Praha 4 - Libuš, tel.: +420 241 011 681, fax: +420 241 710 245**



Můžete použít aj kópiu objednávky

Objednávka predplatného na časopis KARDIOLÓGIA pre prax

Meno a priezvisko: _____

Ulica: _____

PSČ: _____ Mesto: _____

IČO: _____ IČ DPH: _____

Tel.: _____ Fax: _____

E-mail: _____ Podpis: _____

Vychádza 4 x ročne. Predplatné na rok 2006 je 260 Sk (65 Sk za číslo)

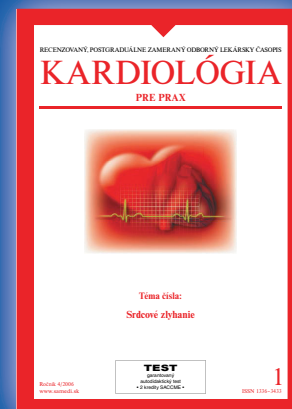
Telefonické objednávky: 02/55 64 72 47, e-mail: ekonom@samedí.sk

Číslo účtu: 4002236664/7500

Adresa: Vydavateľstvo SAMEDI s.r.o., Račianska 20, 839 27 Bratislava

Predplatením automaticky získate prístup do on-line archívu na našej stránke (na novom archíve sa v súčasnosti pracuje)

Informácie na www.samedí.sk

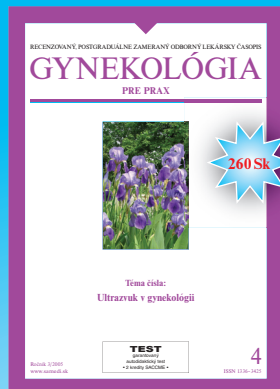


PONUKA PREDPLATNÉHO NA ROK 2006

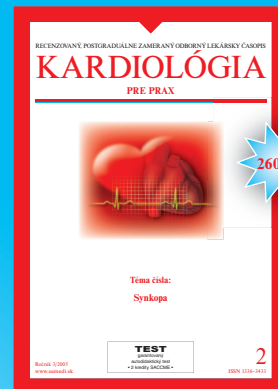
Recenzované lekárske časopisy s garantovanými autodidaktickými testami



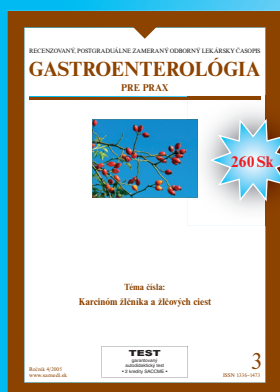
Vychádza 11-krát ročne



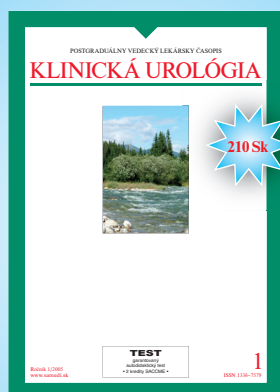
Vychádza 4-krát ročne



Vychádza 4-krát ročne



Vychádza 4-krát ročne



Vychádza 3-krát ročne



Vychádza 6-krát ročne



Vychádza 2-krát ročne

www.samedi.sk

Telefonické objednávky: 02/55 64 72 47

e-mail: ekonom@samedi.sk

Číslo účtu: 4002236664/7500

Adresa: Vydavateľstvo SAMEDI s.r.o.

Račianska 20

839 27 Bratislava

Predplatením automaticky získate prístup do on-line archívu na našej stránke (na novom archíve sa v súčasnosti pracuje)

Informácie na www.samedi.sk

www.samedi.sk



sanofi aventis

Pretože na zdraví záleží

® TRITACE



Ramipril

Efektívne antihypertenzívum^(7,8)

Dávkovanie 1x denne⁽¹⁾

Dokázaná ochrana orgánov^(2,3)

- kardioprotekcia
- vazoprotekcia
- nefroproteekcia

Najviac indikácií medzi ACE inhibítormi⁽¹⁾

- Tritace má najviac indikácií (7) medzi ACEi

Sila dôkazov EBM (Evidence Based Medicine)^(2,3,4,5,6)

- štúdie AIRE, AIREX, REIN, HOPE, HOPE TOO a iné

Jednoduchosť a flexibilita podávania⁽¹⁾

- 4 dostupné formy (1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg a 10 mg)
- podávanie 1x denne

1) SPC • 2) HOPE Study Investigators, *N Engl J Med* 2000; 342:629-653 • 3) HOPE Study Investigators, *Lancet* 2000; 355:253-259 • 4) AIRE Study Investigators, *Lancet* 1993; 342:821-28 • 5) AIREX Study Investigators, *Lancet* 1997; 349:1493-97 • 6) The GISEN Group, *Lancet* 1997; 349:1857-63 • 7) Agabiti-Rosei E, *J. Hypertens* 1995; 13:1325-1334 • 8) Koenig W, *Drug Invest* 1992; 4:450-457

Liečivo: ramiprilum. **Indikácie a dávkovanie:** Liečba vysokého krvného tlaku: odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne. Obvyklá udržiavacia dávka je 2,5 až 5 mg denne, najväčšia povolená dávka je 10 mg denne. Liečba kongestívneho srdcového zlyhania, ako prídavná liečba k diuretikám: odporúčaná úvodná dávka je 1,25 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 10 mg. Liečba pacientov s príznakmi kongestívneho srdcového zlyhania po akútnom srdcovom infarkte: liečba sa má zahájiť v nemocnici medzi tretím a desiatym dňom po akútnom srdcovom infarkte. Odporúčaná úvodná dávka je 5 mg denne, rozdelená na dve podania po 2,5 mg (ráno a večer). Maximálna denná dávka je 10 mg. Prevencia srdcového infarktu, mozgovej mŕtvice alebo kardiovaskulárnej smrti a zníženie potreby revascularizačných výkonov u pacientov so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a prevencia srdcového infarktu, mŕtvice alebo srdcovocievnej smrti diabetikov s ešte aspoň jedným prídavným kardiovaskulárnym rizikovým faktorom: odporúčaná úvodná dávka je 2,5 mg jedenkrát denne. Obvyklá udržiavacia dávka je 10 mg. Liečba začínajúcej alebo rozvinutej diabetckej alebo nediabetckej nefropatie: odporúčaná úvodná dávka je 1,25 mg jedenkrát denne. Maximálna denná dávka je 5 mg. Pre špeciálne skupiny pacientov (zhoršená renálna funkcia, pacienti predtým liečení diuretikom, zhoršená funkcia pečene, starší pacienti) sa pri všetkých indikáciách vyžaduje zvýšený lekársky dohľad a úprava dávkovania. **Kontraindikácie:** precitlivosť na ramipril, iný ACE inhibitor alebo na niektorú pomocnú látku, anamnéza angioedému (riziko vyvolania angioedému), zúžená renálna artéria znižujúca krvný prietok (hemodynamicky závažná stenóza) obojstranne alebo jednostranne v solitárnej obličke (riziko poklesu krvného tlaku a zlyhania obličiek), hypotenzia alebo hemodynamicky nestabilný stav pacienta, gravidita a laktácia, mimotelová liečba umožňujúca kontakt krvi s negatívne nabitými povrchmi (dialýza alebo hemofiltrácia niektorými vysokoprietokovými membránami (napr. polyakrylonitrilovými) a nízkodenzitná lipoproteínová aferéza so sulfátom dextranu. **Liekové interakcie:** pri súbežnej liečbe diuretikami setriaciami draslík alebo solami draslíka sa musí starostlivo monitorovať sérový draslík. **Nežiaduce účinky:** nevoľnosť, závrat, tachykardia, bolesť hlavy, výrazné zníženie krvného tlaku najmä po úvodných dávkach alebo po zvýšení dávok, suchý (neproduktívny), dráždivý kašeľ, angioedém, zriedkavo zmeny krvného obrazu, kožné alebo sliznicové reakcie. **Balenie:** Tablety 30 x 1,25 mg, 30 x 2,5 mg, 30 x 5 mg, 30 x 10 mg. Podrobnejšie údaje nájdete v SPC, posledná revízia textu: máj 2005.

sanofi aventis Pharma Slovakia s.r.o., Žilinská 7-9, 811 06 Bratislava, tel.: + 421 2 5710 3777, fax.: + 421 2 5710 3712, www.sanofi-aventis.sk

Vaši originálni partneri

Tritace
Family