

## Kongres Európskej kardiologickej spoločnosti

**Artériová hypertenzia, chronické srdcové zlyhávanie  
3. – 7. september 2005, Štokholm, Švédsko**

V dňoch 3. – 7. septembra 2005 sa uskutočnil v Štokholme (Švédsko) kongres Európskej kardiologickej spoločnosti. Veľmi úspešne nadviazal na tradíciu týchto štokholmských kongresov, ktoré sa tu uskutočnili v minulosti. Spomeňme napríklad aj veľmi sympatickú organizáciu XII. Medzinárodného sympózia o ateroskleróze v roku 2000. Všetky sa stali populárnymi a spomienkovými a Štokholm je pyšný na to, že účastníci kongresov z piatich kontinentov sa tu cítili dobre, lebo organizátori naozaj pripravili všetkým excelentné vedecké, edukačné a spoločenské príležitosti. Aj teraz sa prediskutovali tie najzávažnejšie problémy v kardiovaskulárnej medicíne. Osobitnou témou pre tento rok bolo kardiovaskulárne zdravie u žien ako úplne centrálna aktivita projektu EKS „Žena a zdravie“, ktorej sa venovali viaceré zasadania. Veľký priestor bol poskytnutý horúcim novinkám, výsledkom posledných klinických štúdií, ako aj zobrazovacím a intervenčným technikám. Zaujímavé bolo sympóziu FOCUS o klinickej praxi. Zvýšil sa aj počet zasadaní venovaných praktickým odporúčaniam EKS a „Euro Heart Survey Programme“, ktoré kontrolovali informácie o „state-of-the-heart“ dnešnej kardiologickej praxi. Viac sa zviditeľnili aj predstavenia elektronických posterových abstraktov, ktoré všeobecne zvýšili interaktivitu. Početné stretnutia s expertami boli založené na prezentácii prípadov, ktoré ponúkali riešenia tak potrebné a závažné v každodennej praxi. Kongres poskytol predstavu o súčasných a najmodernejších poznatkoch úrovne európskeho vedeckého výskumu v tejto vitálnej oblasti medicíny, a ako vždy v minulosti, tiež s významnými príspevkami mimoeurópskych krajín.

Z veľkého množstva vedeckého programu vlastného kongresu uvádzame len tie súhrny, závery, horúce novinky, abstraktové obsahy sympózií, ktoré nás profesne vzťahom k téme, neinvazívnej kardiológii a klinickej hypertenziológii zaujali a ktoré bolo možné z časových dôvodov navštíviť. Predpokladáme, že môžu byť podnetné i pre ďalších záujemcov o túto atraktívnu a dynamicky sa rozvíjajúcu oblasť vnútorného lekárstva a jej nadstavbových odborov.

**S. Kjeldsen (USA).** *Analýza endpointov štúdií naznačuje, že zníženie tlaku krvi je prvoradé pre zníženie kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho rizika.* Veľké množstvo kontrolovaných randomizovaných štúdií porovnávalo a porovnáva antihypertenzné režimy založené na použití rôznych tried antihypertenzných liekov. Väčšinou sa porovnávajú staršie antihypertenzíva (diuretiká a betablokátoary) s novými (kalciové antagonisty, ACE inhibítory, antagonisty angiotenzínových receptorov, alfablokátory) a zriedkavo novšie triedy. Niekoľko štúdií s viac ako 67 000 randomizovanými pacientmi, ktoré porovnávali blokátoary vstupu kalcia do bunky (BKK) so staršími liekmi, bolo prehodnotených. Pre žiadny z výsledkov tejto analýzy, vrátane mortality zo všetkých príčin a kardiovaskulárnej mortality, ďalej všetkých kardiovaskulárnych príhod, cievných príhod, infarktu myokardu, zlyhania srdca neboli hodnoty „p“ pre heterogenitu tak vysoké, aby dosiahli štatistické opodstatnenie ( $0,11 \leq p \leq 0,95$ ). Výsledné pomery (odds ratios), ktoré vyjadrovali možný úžitok kalciových antago-

nistov v porovnaní so staršími liekmi boli veľmi blízko zhody a nemali žiadny nežiaduci význam pre celkovú mortalitu a kardiovaskulárnu mortalitu, všetky kardiovaskulárne príhody a infarkt myokardu. BKK poskytli o málo lepšiu ochranu pred fatálnou a nefatálnou mozgovou príhodou ako staršie lieky. Potom, ako štúdiu CONVINCENCE (jedínú veľkú štúdiu založenú na verapamile) vylúčili, priniesla kombinácia všetkých štúdií nepriaznivý pomer pri mozgovej príhode na úrovni formálnej signifikantnosti a pri zlyhaní srdca BKK poskytli nižšiu ochranu ako konvenčná terapia, bez zreteľa na to, či štúdiá CONVINCENCE bola zahrnutá vo vyhodnotených odhadoch. Šesť štúdií s randomizovanými pacientmi v počte približne 47 000 porovnávalo ACE inhibítory (ACEi) so staršími liekmi. Vyhodnotené nepriaznivé pomery, vyjadrujúce možný benefit ACEi v porovnaní s konvenčnou liečbou boli veľmi blízko rovnosti a nepodstatné pre celkovú mortalitu, kardiovaskulárnu mortalitu a infarkt myokardu. V porovnaní so staršími liekmi ACEi preukázali o málo nižšiu ochranu pred mozgovou porážkou, zlyhaním srdca a všetkými kardiovaskulárnymi príhodami. Pre mortalitu zo všetkých príčin a kardiovaskulárnu mortalitu, mozgovú porážku a infarkt myokardu boli hodnoty „p“ pre heterogenitu v tejto štúdií s ACE inhibítormi nesignifikantné ( $0,16 \leq p \leq 0,88$ ); v kontraste s tým pre všetky kardiovaskulárne príhody a zlyhania srdca bola heterogenita signifikantná vďaka zisteniam štúdie ALLHAT. V porovnaní s chlortalidónom mali pacienti v štúdií ALLHAT, ktorí boli alokovani na lizinopril, vyššie riziko mozgovej príhody, zlyhania srdca. Podobné zistenia sa predtým zverejnili pri porovnaní alfablokátora doxazosínu s chlortalidónom, čo bolo ramedno štúdie ALLHAT, ktoré predčasne prerušili. Hoci štúdiá ALLHAT zostáva najväčšou poloslepu štúdiou uskutočnenou u hypertenzných pacientov, interpretácia jej výsledkov je veľmi ťažká, a to z viacerých aspektov, ktoré môžu byť príčinou heterogenity výsledkov štúdie ALLHAT v porovnaní s výsledkami iných štúdií. Bez zreteľa na tieto obmedzenia štúdiá ALLHAT podporuje buď sama seba alebo v porovnaní s inými štúdiami, že úžitky antihypertenznej liečby vo veľkej miere závisia od zníženia tlaku krvi, čo súhlasí s ranými a najčerstvejšími zisteniami metaanalýzy BPLTTC. Záver, že náhrada časti úžitku antihypertenznej liečby závisí od redukcie tlaku krvi, tiež podporujú nedávne výsledky štúdie INVEST, pri ktorej kardiovaskulárna choroba bola podobne častá u pacientov liečených verapamilom v porovnaní s pacientmi liečenými atenololom ( $\pm$  hydrochlorotiazid). Túto štúdiu nepodporujú úplne údaje z Druhej austrálskej štúdie tlaku krvi, v ktorej liečba ACEi poskytovala vyššiu ochranu než liečba diuretikami proti kardiovaskulárnej chorobe. Rozdiel bol však veľmi malý a signifikantný len v tom prípade, ak bola v analýze zahrnutá druhá morbidná príhoda u rovnakého pacienta. *Záver:* Rozhodnutie o zvrchovanej dôležitosti kontroly tlaku krvi pri prevencii kardiovaskulárnych komplikácií podporujú výsledky nedávno uverejnenej štúdie VALUE, v ktorej kardiovaskulárna choroba ako primárny koncový bod sa obdobne často vyskytovala u vysoko rizikových hypertenzných pacientov liečených valsartanom alebo amlodipínom. Amlodipín redukoval tlak krvi

vo väčšej miere v mesiacoch, ktoré nasledovali po randomizácii na použitie dvoch liečebných režimov, a to sa spájalo so znížením rizika príhod. Odhladnuc od štúdie VALUE, ďalšie dve nedávne štúdie porovnávali novú triedu antagonistov angiotenzinových receptorov (ARB). Štúdia LIFE porovnávala losartan s betablokátorom atenololom u hypertenzných pacientov s hypertrofiou ľavej komory srdca. Počas priemerne 4,8 rokov sa zistila signifikantná 13 % redukcia hlavných kardiovaskulárnych príhod, najmä vďaka signifikantnej 25 % redukcii výskytu mozgovej príhody. Medzi liečebnými skupinami neboli žiadne rozdiely tlaku krvi. Štúdia SCOPE sa začala ako porovnávací štúdia starších jedincov, ktorým podávali candesartan alebo placebo, ale keďže z etických dôvodov 85 % pacientov v skupine placebo dostávalo antihypertenznú liečbu (vo väčšine prípadov diuretiká, betablokátor, alebo BKK), táto štúdia je porovnávaním antihypertenznej liečby s, alebo bez candesartanu. Po 3,7 rokoch liečby sa zistila nevýznamná 11 % redukcia hlavných kardiovaskulárnych príhod a signifikantná 28 % redukcia nefatálnej mozgovej príhody medzi pacientmi liečenými candesartanom pri dosiahnutom tlaku krvi o málo nižšom v skupine liečenej candesartanom (3,2/1,6 mmHg). Najnovšou metaanalýzou BPLTTC sa zistilo, že režimy založené na ARB blokátorech priniesli vyšší účinok než iné kontrolné režimy na riziko mozgovej príhody, zlyhania srdca a hlavných kardiovaskulárnych príhod, ale nie na koronárnu chorobu srdca, kardiovaskulárnu smrť a celkovú mortalitu. Údaje zo štúdie ASCOT ešte neboli publikované, ale prvé údaje prezentovali na 54. vedeckom zasadaní American College of Cardiology 8. marca 2005. Liečba kombináciou BKK amlodipínu plus ACEi perindoprilu sa spájala s redukciami mortality a nižším počtom koncových kardiovaskulárnych príhod vrátane mozgovej príhody než liečba pacientov atenololom v kombinácii s bendroflumetiazidom. Potrebné je ďalej ujasniť a objasniť dôležitosť a význam o málo nižšieho tlaku krvi u pacientov, ktorí boli randomizovaní v ramene amlodipín – perindopril.

**B. Dahlöf (Švédsko). Kontrapunkt – nový dôkaz, ktorý ukazuje úžitky za horizontom zníženia tlaku krvi pri redukcii kardiovaskulárnych a cerebrovaskulárnych rizík: štúdia LIFE.** Štúdia LIFE je v súčasnosti najjednoduchším dôkazom, že naozaj záleží na tom, ako sa zníži tlak krvi a že hoci zníženie tlaku krvi ako také je dôležité, môžu byť okrem toho aj prídavné účinky, úžitky pri terapii založenej na losartane, a to pri rovnakej kontrole tlaku krvi. Pri navrhovaní schémy štúdie LIFE sa venovala veľká starostlivosť tomu, aby sa zaistila redukcia tlaku krvi na podstatné a podobné úrovne tak, aby mohli byť zhodnotené úžitky novelizovanej losartanovej stratégie v porovnaní s dobre zavedenou terapiou u pacientov s hypertrofiou ľavej komory srdca – najväčším poškodením cieľového orgánu, ktorý závisí od angiotenzínu II (AII). Hlavné zistenia štúdie boli, že terapia založená na losartane indukovala vyššiu redukciu fatálnych a nefatálnych mozgových príhod (25 %), kombinovanej kardiovaskulárnej morbidity a mortality (13 %), nového nástupu fibrilácie predsiení (33 %) a nového vzniku cukrovky (25 %) v porovnaní s liečbou atenololom pri podobnom a podstatnom zredukovaní TK a zároveň pri lepšej tolerabilite. Jestvuje obrovské množstvo experimentálnych a klinických zistení s losartanom, ktoré podporujú výsledky mortality a morbidoty štúdie LIFE, vrátane účinkov na centrálny TK, remodeláciu srdca a ciev, zlepšenie metabolického rovnováhy, redukciu fibrilácie predsiení, aterosklerózu, funkciu endotelu, zápalové procesy, kyselinu močovú a mozgový RAS (receptor AT<sub>2</sub>). Všetky tieto účinky sa dosiahli liečbou založenou na losartane a porovnali sa s liečbou založenou na atenolole alebo iných antihypertenzívnych režimoch prídavných ku kontrole TK. Skutočnosť, že rozličné prístupy ku kontrole TK by mohli mať rozličné účinky na výsledky nielen vysvetlené rozdielmi TK, podporujú rôzne ďalšie štúdie (okrem štúdie LIFE), ako sú napríklad ANBP2, SCOPE, MOSES a ASCOT. Avšak výsledky týchto štúdií nie sú tak silné a tak presvedčivé a zrejme, ako v štúdií LIFE vzhľadom na primárnu, aj sekundárnu prevenciu. **Záver:** Výsledky štúdie LIFE poskytli najpresvedčivejší dôkaz podporovaný tiež inými štúdiami, že hoci je dôležité TK znížiť, naozaj záleží na tom, ako sa TK zníži a že úžitky spojené s redukciami poškodenia cieľových orgánov a koncových bodov (ako je mozgová príhoda u hypertenzných pacientov s hypertrofiou

ľavej komory) môžu závisieť od režimu založeného na losartane verus dobre známej stratégie liečby založenej na betablokátoch (atenolole). Tieto dva režimy zahŕňali hydrochlorotiazid u väčšiny a dihydropridínový BKK u takmer polovice pacientov pri kontrole TK.

**Starnutie a zlyhanie srdca: čo je nové?** Zlyhanie srdca (SZ) je jedným z najzávažnejších problémov systémov starostlivosti o zdravie a kontinuálne narastá. Neprekvapuje, že zlyhanie srdca je hlavným ochorením starších (nad 70 rokov) a v západnom svete stredná dĺžka života v populácii narastá a čoskoro dosiahne priemer 80 rokov. Manažment starších so zlyhaním srdca je nedostatočne dokumentovaný. Je to tak aj preto, že starší neboli zahrnutí vo väčšine štúdií založených na súčasnej farmakoterapii. Skutočnosť, že priemerný vek pacientov v štúdiách je 65 rokov len potvrdzuje, že skutočná populácia so zlyhaním srdca (starší ako 75 rokov), bola z tohto procesu vylúčená. Okrem toho takmer všetky tieto štúdie zahŕňali len pacientov so systolicou dysfunkciou a veľmi často sa vyskytujúce polymorbidity boli príčinou vylúčenia pacientov zo štúdií. Relatívne mladí pacienti so systolicou dysfunkciou a bez komorbidít, ktorí sa zúčastnili štúdií, nereprezentujú väčšinu pacientov so SZ v komunite. Ďalej sympóziom poukázalo na niektoré uvedené problémy, osobitne na úlohu betablokátorov u starších osôb. Posledná randomizovaná štúdia SENIORS posudzovala účinnosť betablokátorov (nebivolol) u staršej populácie (priemerný vek 76 rokov) pacientov so systolicou dysfunkciou a na jej zabránenie. Priaznivé výsledky tejto štúdie, ktorá sa po prvýkrát sústredila na starších so SZ, by mali mať väčší význam v klinickom manažmente tejto populácie.

**T. Lüscher (Švajčiarsko). Skutočná populácia zlyhania srdca – dospeli a starší jedinci.** Zlyhanie srdca je najbežnejšou poslednou zastávkou väčšiny srdcových chorôb. U všetkých, ktorí prežijú akútny infarkt myokardu, sa prejaví remodelácia srdca, ktorá prináša zväčšenie ľavej komory srdca a následne poruchu pumpy. Podobne aj valvulárna choroba srdca a mnohé formy kongenitálnej srdcovej choroby, ako aj hypertenzia, môžu spôsobiť systolicú dysfunkciu, ventrikulárnu remodeláciu a vyústiť do konečného štádia choroby srdca v dôsledku zlyhania pumpovania krvi. Napokon starnutie samo o sebe môže mať vplyv na výkon srdca. Systolické zlyhanie srdca sa zvyšuje s vekom, a to najmä u pacientov s hypertenziou. Incidencia zlyhania srdca pri starnúcej populácii sa v nasledujúcich desaťročiach dramaticky zvýši, a preto môžeme zlyhanie srdca považovať za dôležitú epidémiu. Okrem systolického SZ, ktoré je charakterizované znížením systolickej funkcie ľavej komory srdca, sa môže klinický syndróm zlyhania srdca tiež prejavovať v prítomnosti udržanej systolickej funkcie. Dyspnoe, cvičenie, tolerancia a zvýšenie hladín mozgových natriuretických peptidov sú taktiež badateľné u pacientov s charakteristikami diastolickej dysfunkcie ľavej srdcovej komory. Vekom sa naplňanie ľavej srdcovej komory narúša a zvyšuje sa koncovo-diastolický tlak ľavej srdcovej komory. To je dôsledok tuhnutia komory pri zníženej compliance kvôli zmenám v tkanive ľavej srdcovej komory pri zvýšení počtu nesvalových buniek a fibróze. Výskyt a prevalencia tejto poruchy sa tiež značne zvyšuje v starnúcej západnej populácii a je konkrétne prominentná u pacientov s hypertenziou. Keďže pacienti s hypertenziou majú celkovo zvýšenú dĺžku života vplyvom používania vhodnej antihypertenznej liečby, stávajú sa zmeny vo funkcii ľavej srdcovej komory a konkrétne diastolickej dysfunkcie u tejto populácie, najmä však u populácie starších ľudí prevalentnejšími. Kým manažment systolickej dysfunkcie dosiahol veľký postup v ostatných dvoch desaťročiach, a to uvedením ACEi, BB a antagonistov aldosterónových receptorov na trh, zdá sa byť vhodná liečba pacientov s diastolicou dysfunkciou oveľa väčším problémom. Štúdie, ktoré porovnávali účinky antagonistov receptorov angiotenzínu (ARB) a ACEi u pacientov so systolicou a diastolicou dysfunkciou, preukázali značné úžitky u tých prvých, ale iba okrajové účinky u tých druhých pacientov. Hoci prognóza je priaznivejšia v porovnaní so systolicou dysfunkciou, súčasné liečebné modality sa zdajú byť menej efektívne pri diastolicom zlyhaní srdca. Stále je nejasné, či spironolaktónové alebo klasické betablokátoch sú v tejto populácii pacientov účinné. Avšak nedávna štúdia SENIORS ukázala, že nové betablokátoch (nebivolol), ktoré nielenže inhibujú sympatický nervový systém, ale taktiež stimulujú produkciu oxidu dusnatého v kardiovaskulárnom tkani-

ve, potvrdzuje lepšie účinky. Preto na záver treba dodať, že zlyhanie srdca je skutočnou epidémiou tohto storočia, tak v svojej systolickej, ako aj diastolickej variante. Vhodná modalita liečby je v súčasnosti dostupná pre pacientov so systolickou dysfunkciou, kým pacienti s diastolickou dysfunkciou sú stále ťažko liečiteľní. Nové stratégie liečby treba aplikovať predovšetkým u takýchto pacientov.

**U. Landmesser (Nemecko). Endoteliálna dysfunkcia a chronické zlyhanie srdca.** Pacienti s chronickým zlyhaním srdca sú charakterizovaní systémovou vazokonstrikciou a redukovanou periférnou perfúziou. Kým zvýšený sympatikový tonus a aktivovaný renín-angiotenzínový systém boli už prv určené ako prítomné faktory pri redukcii vazodilatačnej kapacity pri zlyhaní srdca, v súčasnosti sa priznáva dôležitá úloha endotéliu pri koordinácii perfúzie tkaniva. Početné klinické štúdie dokumentovali narušenie relaxácie konduktívnych a rezistentných artérií závisiacich od endotélia u pacientov s chronickým zlyhaním srdca, a to aspoň z časti vďaka narušenej dostupnosti endogénneho vazodilatačného oxidu dusnatého (NO). Konkrétne starnutie sa spája so značným narušením vazodilatacie závislej od endotélia. Na druhej strane, endoteliálna produkcia vazokonstrikčných faktorov, ako napríklad angiotenzínu II alebo endotelínu sa zdá byť vyššou pri ťažkom zlyhaní srdca. Niekoľko nedávnych klinických štúdií naznačilo, že endoteliálna dysfunkcia u pacientov s chronickým zlyhávaním srdca môže mať dôležité prognostické implikácie. V klinickej štúdií u pacientov s chronickým zlyhaním srdca štádia NYHA II/III Fischer a spol. demonštroval, že endoteliálna dysfunkcia reprezentovala nezávislý prediktor kardiálnej smrti a hospitalizácie počas stredného času sledovania v rozmedzí 45,7 mesiacov. Katz a spol. demonštrovali, že endoteliálna dysfunkcia sa spájala so zvýšeným rizikom mortality v štúdií 149 pacientov s chronickým zlyhaním srdca NYHA II/III. Tieto pozorovania rozšírili do skorého štádia zlyhanie srdca Heitzer a spol., ktorí ukázali, že endoteliálna dysfunkcia pri mikrocirkulácii predpovedala nezávislý slabý výsledok v štúdií 289 pacientov s miernou systolickou dysfunkciou ľavej srdcovej komory a NYHA štádia I. Zaujímavé je, že u pacientov s dekompenzovaným zlyhaním srdca pozorovali Colombo a spol. v nedávnej minulosti osobitne prudké narušenie vazomotoriky závisiacej od endotélia, spojenej so zvýšeným oxidačným stresom, ktorý sa po rekompensácii od určitej miery napraviť, čím sa zvýši možnosť, že endoteliálna dysfunkcia môže priamo vplývať na dekompenzáciu zlyhanie srdca. Endotélium produkuje početné vazomotoricky aktívne substancie. Avšak pozornosť sa sústredila na oxid dusnatý derivovaný z endoteliálnej syntézy oxidu dusnatého, ktorý má s veľkou pravdepodobnosťou dôležitú úlohu. V skutočnosti endoteliálna dysfunkcia má spojitost s redukovanou biodostupnosťou endoteliálneho oxidu dusnatého pri zlyhaní srdca, ktoré pravdepodobne vyplýva z narušenej endoteliálnej produkcie NO a zvýšenej vaskulárnej produkcie reaktívnych oxidačných látok (ROS). U pacientov s chronickým zlyhaním srdca sa zistila nerovnováha cievnych oxidačných a antioxidantných enzýmových systémov, ktorú spôsobila endotelová dysfunkcia (Landmesser a spol., *Circulation* 2002). Zhrnuté experimentálne údaje naznačujú, že narušená dostupnosť NO derivovaného endoteliálnou NO-syntázou nemusí narušiť vazomotoriku zlyhanie srdca, ale môže mať taktiež iné dôležité patofyziologické implikácie, ako je napríklad zvýšenie remodelácie/dysfunkcie ľavej srdcovej komory, redukovanú účinnosť myokardu a môže narušiť mobilizáciu endotelových buniek (endothelial progenitor cells, Landmesser a spol., *Circulation* 2004). Preexpresia génu eNOS v rámci vaskulárneho endotélia utlmila kongestívne zlyhanie srdca a dramaticky zvýšila prežitie u myši. Naopak u myši s deficitom génu eNOS sa zvýšila remodelácia ľavej srdcovej komory a mortalita v dôsledku infarktu myokardu. Preto môže mať endoteliálna dysfunkcia veľmi dôležité patofyziologické implikácie okrem redukovania vazodilatačnej kapacity pri zlyhaní srdca. Nebivolol je treťou generáciou betablokátorov s prídavnými vazodilatačnými vlastnosťami, ktorý konkrétne stimuluje vazodilataciu závislú od endotélia. Nebivolol zvyšuje uvoľňovanie endoteliálneho NO a skôr cez interakciu s b-3-receptorom a estrogénovými receptormi. Endotélium sa stalo atraktívnym liečebným cieľom, keďže nahromadené údaje naznačujú dôležitú úlohu endoteliálnej dysfunkcie pre prognózu zlyhanie srdca.

**M. Metra (Taliansko). Systolická a diastolická funkcia ľavej srdcovej komory pri zlyhaní srdca.** Zlyhanie srdca možno klasifikovať na základe jeho hlavných patogenetických mechanizmov na systolickú a diastolickú SZ. Systolická SZ charakterizujú objektívne dôkazy (zvyčajne echokardiografia) a systolická dysfunkcia ľavej srdcovej komory, kým diastolická SZ je charakterizovaná iba evidenciou diastolickej dysfunkcie. Pre ťažkosť pri preukázaní tohto posledného stavu, diastolická SZ je často vylučovacou diagnózou. Diastolická SZ tak zahŕňa široké spektrum stavov, ktoré charakterizujú symptómy a znaky zlyhanie srdca v prítomnosti zachovanej (preserved) ľavokomorovej ejekčnej frakcie (PLVEF) v pokoji bez akýchkoľvek skutočnej dokumentácie diastolickej dysfunkcie. Táto forma zlyhanie srdca je častejšia medzi ženami a u starších jedincov. Starnutie sa spája s endoteliálnou dysfunkciou a zvýšením tuhosti artérií spolu so sekundárne zvýšenou aortálnou impedanciou a afterloadom, ako aj s hypertrofiou myokardu, zvýšením fibrózy myokardu a redukciou hodnoty protodiastolického plnenia. Všetky tieto zmeny sú predispozíciou k SZ s PLVEF. Súčasný epidemiologický dôkaz ukazuje, že prevalencia udržanej systolickej funkcie LK sa pohybuje v širokom pásme 13 – 74 %. Táto inkonzistencia naznačuje nedostatok konsenzu pri diagnostikovaní SZ s PLVEF. Preto je diagnóza a liečba stále veľmi ťažká. V súčasnosti na diagnostikovanie diastolickej dysfunkcie nie je dostupná žiadna jednoduchá a dostupná premenná, ktorá by bola porovnateľná s tým, čo je LVEF pre systolickú SZ. Diagnostické ťažkosť a časté komorbidity sú hlavnými dôvodmi, prečo je v súčasnosti dostupných tak málo kontrolovaných štúdií, ktoré by viedli a určili smerovanie liečby ZS s PLVEF. Rameno liečby s candesartanom v štúdií CHARM sa špecificky zameriavalo na zhodnotenie účinkov candesartanu u pacientov so zlyhaním srdca a PLVEF. Pacienti so ZS a PLVEF boli taktiež zahrnutí v štúdií DIG a nedávno v štúdií SENIORS, v ktorej účinky nebivololu (čo je betablokátor s periférnymi vazodilatačnými vlastnosťami) boli zhodnotené u starších pacientov so SZ. Podávanie nebivololu redukovalo pľnaci tlak ľavej srdcovej komory v pokoji, ako aj počas cvičenia a zároveň aj zlepšilo maximálnu toleranciu cvičenia.

**A. Coats (Austrália). Moderné, presne zostavené manažmenty chronického zlyhanie srdca – štúdia SENIORS.** Najväčšie pokroky sa dosiahli pri liečbe chronického srdcového zlyhania (CHSZ) u ostatných troch dešatrociach. Od prvej štúdie CONSENSUS preukázalo veľké množstvo štúdií účinnosť ACEi, BB, antagonistov aldosterónu a antagonistov angiotenzínových receptorov (ARB) pri redukovaní úmrtí a hospitalizácií pri chronickom zlyhávaní srdca. Napriek tomu uvedenie týchto liečebných postupov zachraňujúcich život do každodennej praxe bolo oddialené a neúplné vzhľadom na obavy, že populácie v štúdiách nezodpovedali úplne skutočnej populácii zlyhanie srdca liečenej v rámci komunity. Štúdie urobili nábor primárne mužov v strednom veku s takmer univerzálne nízku ejekčnou frakciou (EF < ako 35 alebo 40 %), kým štúdie zlyhanie srdca v komunite demonštrovali oveľa vyšší priemerný vek (asi 75 rokov), vyššie percento žien, najmä starších jedincov a vysokú proporciu pacientov so zlyhaním srdca predstavujúcou relatívne zachovanú systolickú funkciu ľavej srdcovej komory (EF > 40 %). Bola vyjadrená obava, že tieto pacienti môžu mať inú odozvu na hlavné liečebné stratégie pri zlyhaní srdca a až do nedávna neexistovala žiadna hlavná randomizovaná klinická štúdia, ktorá by preukázala jednoznačne, že nejaká alebo akákoľvek liečba by dokázala redukovať u týchto pacientov mortalitu a morbiditu. Nedávno dve štúdie zahrnuli pacientov, ktorí mali znaky pacientov typické pre pacientov z komunity. Program CHARM, ktorý je štúdiou antagonista angiotenzínových receptorov candesartanu, mal komponentnú štúdiu (rameno PRESERVED) pacientov s udržanou systolickou funkciou. Hoci celkovo program CHARM preukázal úžitok candesartanu, komponent štúdie PRESERVED (hoci bol pozitívny) nebol štatisticky významný. Štúdia SENIORS použila nebivolol, beta-1-selektívny blokátor s vazodilatačnými vlastnosťami získanými z modulácie oxidu dusnatého, čo môže byť užitočné u pacientov s diastolickou dysfunkciou. Štúdia SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) zhodnotila účinky nebivololu u starších pacientov so zlyhaním srdca, s alebo bez systolickej dysfunkcie ľavej srd-

ovej komory. 2 128 pacientov vo veku  $\geq$  ako 70 rokov so záznamom o zlyhaní srdca (prijatie do nemocnice pre zlyhanie srdca v predchádzajúcom roku, alebo známa ejekčná frakcia  $\leq$  35 %) boli randomizovaní na nebivolol (1 067), titrovaný z 1,25 mg raz denne na 10 mg raz denne a na placebo (1 061). Priemerný vek pacientov bol 76,1 rokov; 38,4 % bolo žien, priemerná ejekčná frakcia bola 36 % a 68,9 % malo predchádzajúci záznam o koronárnej chorobe srdca. Primárny koncový bod (úmrtie alebo kardiovaskulárna hospitalizácia) sa objavili u 332 pacientov, čo je 31,1 % pacientov na nebivolole v porovnaní s 375 pacientov (35,3 %) na placebe (HR 0,86, 95 % CI 0,74 – 0,99;  $p = 0,039$ ). Neexistoval žiaden významný vplyv veku, pohlavia, alebo ejekčnej frakcie na účinok nebivololu pri primárnom koncovom bode. Zomrelo (všetky príčiny) 169 (15,8 %) pacientov liečených nebivololom a 192 (18,1 %) pacientov liečených placebom (HR 0,88, 95 % CI 0,71 – 1,08;  $p = 0,021$ ). To ukázalo, že nebivolol je efektívnym a dobre tolerovaným liečebným prípravkom pri srdcovom zlyhaní u starších jedincov bez zreteľa na vek alebo EF. Naznačuje to po prvýkrát, že neurohormonálna hypotéza pre zlyhanie srdca sa môže tak isto rozšíriť do populácií vo veľmi vysokom veku dokonca aj tam, kde sa systolická funkcia srdca zachovala. Kým očakávame ďalšie potvrdenia zo štúdie I-PRESERVE a PEP-CHF, mali by sme zväziť používanie nebivololu aj u starších jedincov, ktorí prekonali zlyhanie srdca aj tam, kde ejekčná frakcia je nad 35 %.

**Preventívne stratégie blokádou renín-angiotenzinového systému – súčasný význam a výzvy do budúcnosti. I. Flemingová (Nemecko).** *Angiotenzín – konvertujúci enzým, cyklooxygenáza-2 a kardiovaskulárna ochrana.* Vaskulárne endotélium generuje veľké množstvo faktorov, ktoré prispievajú k udržaniu vaskulárnej steny v neaktivovanom stave a tým chránia pred zápalovým procesom a rozvinutím aterosklerózy. Tým, že v endoteliálnych bunkách sa prejavuje cyklooxygenáza-2 (COX-2), predominantne generuje prostacyklín, ktorý má vazodilatačnú, antiinflamačnú a protidoštičkovú aktivitu. COX-2 a jej vyjadrenie je vyššie u jedincov, ktorí sú liečení ACEi. Autori zisťovali, či nedávno opísané „ACE signalling“ dráhy sú obsiahnuté v regulácii expresie COX-2 v endoteliálnych bunkách. ACE signalizovanie sa vzťahuje na reťaz intracelulárnych príhod, ktoré sú vyvolané viazaním ACE inhibítora na ACE a toto signalizovanie obsahuje fosforyláciu cytoplazmatického chvosta ACE kazeínovou kinázou-2 (CK-2), ako aj následnú aktiváciu c-Jun N-terminal kinázy (JNK). Expresia COX-2 sa zvýšila v pľúcach myši liečených ramiprilom počas piatich dní. Podobný nárast proteínu COX-2 sa zistil u primárnych kultúr ľudských endoteliálnych buniek liečených ramiprilátom. Línie endoteliálnych buniek stabilne vyjadrujúce ľudské somatické ACE alebo non-fosforylačné ACE mutanty (S1270A) sa použili na určenie, či ACE signalizácia mala vplyv na ACE inhibítorom indukovaný nárast v expresii COX-2. V ACE vyjadrujúcich bunkách ramiprilát zvýšil promočnú aktivitu COX-2, čo je účinok, ktorý sa nepozoroval v bunkách s nedostatočným ACE, alebo bunkách vyjadrujúcich S1270A ACE mutantmi. Ďalej autori zisťovali prítomnosť JNK/c-Jun /aktivátor proteínu -1 (AP-1) cestu pri indukcii COX-2. Ramiprilát posilnil aktivitu JNK súvisiacu s ACE a elicitoval translokáciu c-Jun do jadra ACE expresných buniek, ako aj následnú aktiváciu transkripčného faktora AP-1. Tieto účinky sa nepozorovali v bunkách vyjadrujúcich non-fosforylačný ACE mutant. Okrem toho ACE inhibítorom indukovaný nárast proteínu COX-2 a aktivácia promotéra COX-2 boli potlačené AP-1 decoy oligonukleotidami. Opäť ramiprilát nepostihol AP-1 aktivitu v bunkách s nedostatočným ACE, alebo v S1270A-expressných bunkách. Ako následok nárastu v COX-2 vyvolaného ramiprilátom a jej vyjadrením sa zvýšila produkcia prostacyklínu, ale nie tromboxánu A2. Tento nárast bol inhibovaný COX-2 inhibítorom. Nárast vo vyjadrení COX-2 a následný nárast v tvorbe prostacyklínu endoteliálnymi bunkami liečenými ACE inhibítorom môže mať za následok niektoré užitočné účinky ACEi na kardiovaskulárnu homeostázu, ktoré však nezávisia od bradykinínu a angiotenzínu II. Tieto štúdie sa snažia vysvetliť pozorovanie, že selektívna inhibícia COX-2 znižuje pozitívne účinky ACEi u pacientov s hypertenziou.

**T. Unger (Nemecko).** *Renín-angiotenzinový systém – experimentálne dôkazy na oddialenie nástupu cukrovky.* Okrem svojich kardiovaskulárnych účinkov existuje dôkaz, že lieky, ktoré potláčajú renín-angiotenzín-aldoste-

rónový-systém (RAAS), môžu tiež pomôcť oddialiť rozvinutie cukrovky (DM) 2. typu. Vysoký počet kardiovaskulárnych klinických štúdií priniesol informácie o redukovanej incidencii cukrovky 2. typu medzi pacientmi, ktorým sa podával ACEi alebo blokátory angiotenzinových receptorov (ARB), v porovnaní s inými liekmi alebo placebom. Napríklad v štúdií HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), kde sa pozorovala 34 % redukcia rizika nového vzniku cukrovky medzi pacientmi randomizovanými na ramipril v porovnaní s placebom. Hoci prevencia cukrovky nebola primárnym výsledkom v týchto štúdiách a početné porovnania ACEi a ARB s látkami, ktoré môžu zvýšiť riziko DM, metaanalýza zistila, že inhibícia RAAS môže redukovať incidenciu cukrovky 2. typu u pacientov s arteriálnou hypertenziou alebo kongestívnym zlyhaním srdca. Precízne mechanizmy, ktorými ACEi a ARB môžu redukovať riziko cukrovky, nie sú úplne známe, ale jestvuje názor, že prinášajú zlepšenia v inzulínovej senzitivite a/alebo v inzulínovej sekrécii. Nedávne údaje naznačujú, že ramipril zvyšuje inzulínovú citlivosť u pacientov s cukrovkou 2. typu a takéto účinky môžu byť mediované cez inhibíciu účinku angiotenzínu II (AII) a redukcii degradácie bradykinínu. Potencionálne mechanizmy, ktorými blokáda RAAS systému môže zlepšiť inzulínovú citlivosť, zahŕňajú zlepšený tok krvi svalom, zníženie aktivity sympatika, pozitívne iónové zmeny, zvýšenú inzulínovú signalizáciu, účinky na adipózne tkanivo a kompozíciu svalového tkaniva a PPAR-gama. Zvýšenia vylučovaní inzulínu môžu byť dôsledkom zlepšenej iónovej rovnováhy a zlepšeného toku krvi v pankrease. V súčasnosti sa uskutočňuje niekoľko štúdií, ktoré zahŕňajú blokádu RAAS a ktoré zisťujú prevenciu cukrovky ako primárny koncový bod. Sú to štúdie DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) a NAVIGATOR (Nateglinide And Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research). Tieto štúdie by mali potvrdiť experimentálny dôkaz o úlohe inhibície RAAS pri oddialení nového nástupu cukrovky a taktiež môžu zvýšiť naše chápanie potencionálnych mechanizmov pri protektívnom účinku.

**H. Gerstein (Kanada).** *Štúdia DREAM a jej úloha v súčasnom výskume prevencie cukrovky.* Diabetes je silný rizikový faktor pre očné, neurologické, renálne, kardiovaskulárne a iné konsenkvencie a jeho prevalencia prudko stúpa v celom svete, najmä však v rozvojových krajinách. Niekoľko veľkých štúdií prinieslo výsledky o tom, že vplyv životného štýlu, metformín acarbóza, troglitazón a orlistat dokážu redukovať vznik novej cukrovky u ľudí s dysglykémiou, ale žiadne z týchto intervencií nepreukázali schopnosť redukovať klinické koncové body v tejto populácii. Vplyvy, ktoré zabraňujú cukrovke, ako aj jej komplikáciám, sú zjavne najatraktívnejšie a bolo by veľmi ťažké podporovať prístup, ktorý redukuje cukrovku, ale nemá nijaký účinok na riziko klinických stavov, ako je napríklad infarkt myokardu alebo mozgová príhoda. Ramipril je inhibítor enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi), ktorý sa osvedčil pri prevencii kardiovaskulárnych príhod u vysoko rizikových ľudí vrátane tých, ktorí majú cukrovku. Údaje zo štúdie HOPE celkom presvedčivo naznačujú, že ramipril tiež zabránil vzniku novej cukrovky. Od toho času početné klinické štúdie s použitím ACEi alebo ARB podporovali hypotézu, že vzniku cukrovky 2. typu môže zabrániť inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému. Rosiglitazón je tiazolidinedión, ktorý zvyšuje inzulínovú citlivosť a redukuje lipolýzu. Existuje množstvo nových dôkazov, ktoré naznačujú, že tento liek môže taktiež zabrániť cukrovke 2. typu, uchrániť funkciu betabuniek a redukovať aterosklerózu a rizikové faktory aterosklerózy. Rozsiahla medzinárodná multicentrická štúdia DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) prospektívne testuje hypotézu, že ramipril a/alebo rosiglitazón môžu redukovať cukrovku 2. typu u 5 269 vysoko rizikových pacientov s IFG (impaired fasting glucose) alebo narušenou glukózovou toleranciou (IGT). Štúdia DREAM a jej podštúdie tiež určujú, či liek: (a) zvráti IGF alebo IGT; (b) ochráni funkciu pankreatických betabuniek; (c) spomalí postup aterosklerózy; (d) zredukuje iné rizikové faktory kardiovaskulárnej choroby. Vznik nových liečebných stratégií, z ktorých niektoré už dokázali svoje kardioprotektívne vlastnosti (ako napríklad liečba ramiprilom), zvýši schopnosť pacientov a lekárov lepšie využívať preventívnu medicínu .

**S. Yusuf (Kanada).** *Budúcnosť kardiovaskulárnej ochrany.* Počas ostatných troch desaťročí sa uskutočnil obrovský pokrok v chápaní príčin aterosklerotickej kardiovaskulárnej choroby (KVCH) a v zmiernení, či potlačení jej komplikácií. Deväť jednoduchých potencionalne modifikovaných biologických faktorov alebo faktorov životného štýlu má na svedomí 90 % rizík kardiovaskulárnych chorôb na celom svete. V niektorých krajinách a krajinách sa zredukoval (30 – 50 %) vekom štandardizovaný výskyt mortality na KVCH. Niekoľko veľkých spoľahlivých štúdií zreteľne dokázalo účinky viacerých vplyvov na primárnu a sekundárnu prevenciu. Budúce postupy pri prevencii KVCH vyplynú z týchto troch bodov: a) Identifikácia príčin rozvinutia rizikových faktorov, kde bude potrebné vykonať štúdie, ktoré preskúmajú spoločenské vplyvy na životný štýl (ako sú napríklad zdravotná politika, urbanizácia, spoločenské zmeny) a ich vzťah s variáciami genetického vybavenia pri ovplyvňovaní rozvoja KVCH a jej rizikových faktorov; b) Úplné doplnenie faktov, ktoré už poznáme. Len veľmi málo krajín vyvinulo národné stratégie pre prevenciu KVCH, ale veľké programy začali vo Veľkej Británii a iných krajinách. Konkrétne zdravotná opatrenia na všetkých úrovniach by mala obsahovať tréning prevencie KVCH; c) Rozvinutie a zhodnotenie nízko nákladovej politiky a individuálnych stratégií pri prevencii KVCH, ktoré sú globálne aplikovateľné. Toto globálne úsilie by malo neskôr zastaviť výskyt predčasných úmrtí na KVCH v nasledujúcich 25 rokoch.

**Dôležitosť kontroly tlaku krvi ako mílnik kardiálnej a vaskulárnej remodelácie. G. Mancía (Taliansko).** *Vaskulárna remodelácia a tesná kontrola tlaku krvi: Interpretácia nedávnych štúdií.* Niekoľko veľkých randomizovaných štúdií morbidita/mortality dokumentovalo, že redukcie TK znižujú kardiovaskulárne riziko spojené s hypertenziou. Takéto výsledky sa získali s rozličnými liekmi, alebo kombináciami liekov a existuje úplne jasný vzťah medzi magnitúdou redukcie TK a stupňom kardiovaskulárnej ochrany. Z toho pochádza záver, že redukcia TK, bez zreteľa na spôsob, ako dosiahneme túto redukciu, je predominantne zodpovedná za prínosy antihypertenznej liečby. To sa ďalej ukáže pri absencii veľkých rozdielov v celkovej kardiovaskulárnej mortalite a morbidite vo väčšine štúdií, ktoré porovnávajú rozličné spôsoby liečby, ako aj pri ich metaanalýzach. Z technických dôvodov štúdie morbidita/mortality uprednostňujú ekvivalenciu medzi rozličnými spôsobmi liečby a takmer exkluzívne obsahujú vysoko rizikových pacientov, u ktorých kardiovaskulárne poškodenie je v pokročilom štádiu už na začiatku. Možno je, že u týchto pacientov je redukcia TK jediným protektívnym mechanizmom, ktorý možno zistiť najmä počas trvania klinických štúdií. Avšak nemusí odrážať to, čo sa stáva u jedincov, u ktorých sa liečba realizuje v skoršom štádiu, keď jej cieľom je redukovať celkové kardiovaskulárne riziko a chrániť proti progresii subklinického poškodenia orgánov. Táto prezentácia sa zamerala na rozdiely a na špecifické úžitky, ktoré sa dosiahnu liekmi efektívne bojujúcimi so škodlivými účinkami angiotenzínu II na kardiovaskulárny systém, ako sú napríklad antagonisti angiotenzínu II. Tieto lieky preukázali schopnosť chrániť proti subklinickému poškodeniu orgánov, ako napríklad exkrécii močového proteínu, hypertrofii ľavej komory srdca a remodelácii arteriál. Takáto ochrana je fundamentálna v strednom veku alebo u mladých jedincov, keď cieľom liečby je oddialiť progresiu kardiovaskulárneho a orgánového poškodenia. Zdá sa, že tento cieľ sa najefektívnejšie dosiahne použitím kombinácie efektívnych antihypertenzných liekov (niektoré z týchto antihypertenzných liekov sú efektívnejšie ako iné, ako nedávno odhalila štúdia CO.S.I.M.A.) a diuretikami (D). Údaje, pochádzajúce zo štúdie INCLUSIVE naznačujú, že kombinácia je účinná predovšetkým u pacientov, ktorí nie sú pod kontrolou pri antihypertenznej monoterapii.

**M. Komajda (Francúzsko).** *Zvyšujúca sa dôležitosť zlyhania srdca so zachovanou systolickou funkciou.* Zachovaná systolická funkcia je bežná u pacientov so zlyhaním srdca. Nedávna štúdia v mestskej nemocnici zistila, že približne tretina pacientov prijatých pre zlyhávanie srdca, mala zachovanú systolickú funkciu ľavej srdcovej komory (ktorá bola definovaná ako ejekčná frakcia > 40 %). V registri prieskumu Euro Heart Failure Survey mala takmer polovica pacientov hospitalizovaných pre zlyhávanie srdca zachovanú ejekčnú frakciu. Pacienti so zlyhaním srdca so zachova-

nou systolickou funkciou (HF-PSF) sú predominantne ženy; majú vyššiu prevalenciu hypertrofie ľavej komory a hypertenziu a sú starší ako pacienti s potlačenou systolickou funkciou. Väčšina pacientov so zachovanou systolickou funkciou má tendenciu k fibrilácii predsiení v porovnaní s pacientmi s redukovanou ľavokomorovou systolickou funkciou. V porovnaní s pacientmi s redukovanou systolickou funkciou ľavej srdcovej komory mali pacienti so zachovanou systolickou funkciou tendenciu mať nižšiu úroveň mortality, ale podobné počty nového prijatia na hospitalizáciu do nemocnice. Smernice, ktoré sa týkajú liečby pacientov s HF-PSF, sú stále vo veľkej miere špekulatívne kvôli nedostatku koncových štúdií v tomto špecifickom ohľade. Jedinou výnimkou je štúdia CHARM. Zahŕňala jednu komponentnú štúdiu, CHARM-Preserved, ktorá sa koncentrovala na pacientov so zachovanou systolickou funkciou. Do tejto štúdie bolo randomizovaných takmer 3 000 pacientov na kandesartan alebo placebo. Údaje ukázali trend smerom k redukcii kardiovaskulárnej mortality, morbidita a hospitalizácie u pacientov so symptomatickým zlyhávaním srdca so zachovanou systolickou funkciou, ktorí boli liečení kandesartanom. V súčasnosti prebiehajúca I-PRESERVE štúdia bola navrhnutá, aby identifikovala, či antagonistu angiotenzínových receptorov irbesartan má vyššiu účinnosť ako placebo v redukcii mortality a KV morbidita vo veľkej populácii viac ako 4 000 subjektov so zlyhávaním srdca pri zachovaní systolickej funkcie. **Záver:** V súčasnosti sa vyhodnocujú aj iné pohľady. Tieto názory zahrňajú spironolaktón, ktorý sa sleduje v štúdiu TOPCAT, aby sa určilo, či aldosterónový antagonist môže redukovať riziko KV smrti alebo hospitalizáciu pre zlyhávanie srdca. Výsledky týchto dvoch kľúčových štúdií by mali poskytnúť dôležité informácie o liečebných modalitách v tejto veľkej podskupine pacientov so zlyhávaním srdca.

**E. Prystowsky (USA).** *Atriálny komponent srdcovej remodelácie – vznikajúca liečebná stratégia.* Atriálna fibrilácia (AF) je najbežnejšou trvalou ľudskou arytmiou. Jej výskyt sa zvyšuje vekom a prítomnosťou choroby srdca. Kým reumatická choroba srdca bola hlavnou príčinou AF pred desiatkami rokov, hypertenzia je najbežnejšou súčasnou príčinou vzniku AF. Prítomnosť zlyhávania srdca významne zvyšuje pravdepodobnosť vzniku AF a veľké množstvo štúdií ukázalo, že tento nárast priamo súvisí s kongestívnym zlyhávaním srdca. Prítomnosť AF u pacientov so zlyhávaním srdca môže byť skutočne zhubná a škodlivá, môže zhoršiť zlyhávanie srdca najmenej tromi mechanizmami, a to nepravidelnosťou rytmu, stratou atriálnej kontrakcie a rýchlou ventrikulárnou odpoveďou. Zlyhávanie srdca samé môže negatívne vplyvať na atriálne tkanivo a nastoliť situáciu, v ktorej AF plodí AF. Napríklad niekoľko investigatívnych modelov ukázalo, že AF v prítomnosti kongestívneho zlyhávania srdca má spojitost s progresívnymi anatomickými zmenami, ako je napríklad fibróza a nahradenie tuku v cievach, ako aj elektrická remodelácia so skrátenými atriálnymi refraktérnymi periódami. Pri hypertenzii nedávne údaje ukazujú, že veľkosť pulmonálnych vén je zvýšená u pacientov s AF. Keďže AF u väčšiny pacientov má svoj pôvod v pulmonálnych žilách, môžeme vyvodiť záver, že zvýšený tlak v pulmonálnych žilách môže byť jedným z mechanizmov pre zvýšený výskyt AF, ktorá sa prejavuje pri hypertenzii. Tradičný prístup pri liečbe pacientov s AF sa zameriava na prevenciu tromboembolizmu, udržanie sínusového rytmu a kontrolu hodnôt pulzu. Pacienti s vysokým rizikom mozgovej príhody si vyžadujú antikoaguláciu bez zreteľa na to, či liečba srdcového rytmu, alebo pulzu pokračuje. Pre mnohých pacientov prítomnosť AF hoci aj pri dobrej kontrole frekvencie pulzu zapríčiňuje významné symptómy. Antiarytmické lieky sa typicky používajú na udržanie sínusového rytmu, hoci odstránenie AF abláciou rádiovlnovým katétrom je dôležitou alternatívou stratégie liečby. V nedávnej minulosti boli publikované nové vzrušujúce údaje o úlohách inhibítorov enzýmov konvertujúcich angiotenzín (ACEi) a blokátorov receptorov angiotenzínu (ARB). Viacero dôkazových línií naznačuje, že signálna angiotenzínová dráha môže byť veľmi dôležitá pri atriálnej remodelácii a inhibícia renín-angiotenzín-aldosterónového systému môže mať salutárny efekt na prevenciu AF. ACEi a ARB by mohli mať iné účinky na minimalizovanie výskytu AF, napríklad znížením intraatriálneho tlaku a veľkosti pulmonálnych žíl, ktoré by mohli znížiť aktiváciu „stretch acti-

vation“ receptorov, ktoré by v určitých prípadoch mohli iniciovať AF. Takto ich benefičný účinok na minimalizáciu AF fibrilácie môže byť multifaktoriálnym mechanizmom. Mnoho humánných štúdií ukázalo, že ACEI a ARB redukujú relatívne riziko AF u pacientov so zlyháváním srdca a u tých pacientov, ktorí majú hypertrofiu ľavej srdcovej komory, hoci nie nevyhnutne pri hypertenzii, bez hypertrofiu ľavej srdcovej komory. Okrem toho tieto lieky preukázateľne redukujú riziko rekurencie AF po kardioverzii. Nevyhnutne treba urobiť väčší prieskum, aby sa identifikovala úloha ACEI a ARB v rutinnom liečebnom armamentáriu pacientov s AF.

**Sekundárna prevencia koronárnej choroby srdca: základná úloha perindoprilu. R. Ferrari (Taliansko). Špecifita inhibície renín-angiotenzín-aldosterónového systému perindoprilom.** Hoci inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi) majú rovnakú základnú štruktúru, existujú dôležité štruktúrne a farmakologické rozdiely v rámci jednej triedy. Tieto charakteristiky ovplyvňujú potenciú a biodostupnosť týchto liekov a môžu vysvetliť niektoré rozdiely pozorované pri účinnosti a akceptabilite. Perindopril patrí do skupiny ACEi obsahujúcej karboxylovú skupinu, ktorá preukázateľne vykazuje najväčšiu účinnosť. Viaceré farmakokinetické parametre, ako čas vrcholovej plazmatickej koncentrácie plazmy, alebo terminálny eliminačný polčas ovplyvňujú trvanie účinku každého jedného ACEi. Pri perindopriľe sa zistil najvyšší pomer trough-to-peak (75–100 %) medzi dostupnými ACEi, čím je najvhodnejší na dávkovanie raz denne v dávke 4–8 mg. Pri kontrole tlaku krvi základný mechanizmus podlieha kardioprotektívnemu a vaskuloprotektívnemu účinku ACEi, inhibícií angiotenzínu II a posilneniu bradykinínu, čo sa prejavuje nárastom oxidu dusnatého (NO). ACEi prejavujú značné rozdiely v tkanivovej ACE afinitite, čo je charakteristika, ktorá koleruje s ich antiaterosklerotickou aktivitou. Perindopril, ktorý je vysoko lipofilný, má veľmi priaznivé účinky spomedzi ostatných ACEi, pokiaľ ide o tkanivovú penetráciu svojho aktívneho metabolitu na úrovni cievných stien, srdca, mozgu a obličiek. Množstvo experimentálnych a klinických dôvodov podporuje antiproliferatívne, antitrombotické, plak stabilizujúce a antioxidačné vlastnosti perindoprilu. Najnovšie dôkazy týchto špecifických vlastností pochádzajú zo štúdie PERTINENT (PERindopril-Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial), subštúdie EUROPA (European trial on REduction Of cardiac events with Perindril in stable coronary Artery disease), ktorá vyhodnocuje účinok perindoprilu u pacientov s chorobou koronárnych artérií na neurohormonálnu aktivitu a rozličné markery endotelálnej dysfunkcie, zápalov a trombózy. Vyššia ACE tkanivová aktivita, ktorá vedie k väčšej potencii bradykinínu a aktivity NO spolu s dlhodobším trvaním účinku, sú hlavnými charakteristikami rozdielu perindoprilu oproti iným ACEi a sčasti by mohli vysvetliť rozdiely vo výsledkoch veľkých štúdií morbiditu a mortality.

**K. Fox (Veľká Británia). Prevencia príhod u pacientov s chorobou koronárnych artérií použitím ACE inhibítorov – nový pohľad zo štúdie EUROPA.** Štúdia EUROPA (The European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease) ukázala, že pridanie inhibítora enzýmu konvertujúceho angiotenzín (ACEi) perindoprilu (8 mg) do štandardnej preventívnej terapie u pacientov so stabilnou chorobou koronárnych artérií (CAD) bez zlyhania srdca (SZ) počas 4,2-ročného obdobia redukovalo kardiovaskulárnu smrť, nonfatálny infarkt myokardu (IM) a zástavu srdca pri úspešnej resuscitácii o 20 % (P = 0,0003). Tieto výsledky spolu s predtým dosiahnutými výsledkami v štúdií HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) zvyšujú naše možnosti zlepšenia prognózy u pacientov s CAD nad rámec dosiahnutých výsledkov intenzívnou aplikáciou odporúčanej štandardnej liečebnej terapie protidoštičkovými prípravkami, liekmi znižujúcimi hladinu lipidov v krvi a betablokátorami. Kým štúdia HOPE sa zamerala na pacientov s relatívne vyšším rizikom kardiovaskulárnych príhod (bez zreteľa na prítomnosť alebo absenciu CAD), štúdia EUROPA bola navrhnutá tak, aby zhodnotila účinok ACEi v populácii s dokumentovanou evidenciou CAD bez klinického dôkazu SZ. Signifikantná redukcia rizika získaná v štúdií EUROPA bola konzistentná medzi vysoko-, stredne-, a nízkorizikovými pacientmi. Navyše tento účinok sa dosiahol na vrchole intenzívneho použitia odporúčanej štandardnej liečby. Na základnej úrovni

92 %, 58 % a 62 % pacientov dostávalo protidoštičkové prípravky, lieky znižujúce hladiny lipidov v krvi a betablokátor v tomto poradí. Počas trojročného pozorovania tieto čísla boli 91 %, 69 % a 62 %. Retrospektívna analýza štúdie EUROPA identifikovala, že u 80 % pacientov sa zistila funkcia ľavej srdcovej komory na základnej úrovni. Z týchto malo 97 % pacientov ejekčnú frakciu ľavej komory < 40 %; iba 3 % pacientov malo EF < 40 %. U pacientov so zachovanou funkciou LK sa dosiahla signifikantná relatívna redukcia rizika na 22 % pri primárnom koncovom bode, a to v skupine liečenej perindoprilom (8 mg). Tieto údaje naznačujú, že liečba 8 mg perindoprilu priniesla úžitky u pacientov s CAD s normálnou funkciou LK (priemerná EF ľavej komory 57 ± 10 %). Následná analýza štúdie EUROPA zistila, že úžitky podania 8 mg perindoprilu sa dosiahli tak u normotenzných, ako aj hypertenzných pacientov s CAD v celom rozsahu úrovni systolického tlaku krvi. Okrem toho redukcia pri hlavných srdcových koncových bodoch sa dosiahla pri akejkoľvek úrovni redukcie tlaku krvi, ako aj v skupine pacientov, u ktorých tlak krvi neklesol. To potvrdzuje, že účinky perindoprilu siahajú za redukciu tlaku krvi. EUROPA poskytuje dôkaz o život zachraňujúcich účinkoch perindoprilu (8 mg) v populácii chorých na CAD, ktorá bola podobná populácii sledovanej v štúdií PEACE (the Prevention Of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition). Kým v štúdií EUROPA perindopril (8 mg) priniesol signifikantnú redukciu v hlavných srdcových koncových výsledkoch, štúdia PEACE zlyhala pri preukazovaní úžitkov pri liečbe trandolaprilom. Ak vezmeme tieto výsledky štúdie EUROPA do úvahy, liečba ACEi perindoprilom (8 mg) pri pridaní k inej liečebnej stratégii by sa mohla považovať za veľmi užitočnú u pacientov s dokumentovanou CAD, dokonca aj pri absencii zlyhania srdca, značnej dysfunkcii ľavej komory, alebo iných rizikových faktorov.

**L. Tavazzi (Taliansko). Princípy a dizajn štúdie PREAMI: randomizovaná štúdia u pacientov s infarktom myokardu a zachovanou ejekčnou frakciou.** ACEi redukujú mortalitu, rozvoj remodelácie ľavej srdcovej komory, dysfunkciu a ischemické príhody pri dlhodobom podávaní u pacientov s narušenou funkciou LK a/alebo zlyhaním srdca, ako aj pri krátkodobej liečbe ihneď po akútnom infarkte myokardu (AIM) s alebo bez SZ. Avšak žiadne údaje nie sú dostupné o účinkoch ACEi vo veľkých populáciách starších pacientov po prekonaní AIM pri zachovanej funkcii LK. Štúdia PREAMI (the Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) bola navrhnutá, aby vyhodnotila účinky perindoprilu u pacientov po prekonaní AIM starších < 65 rokov a s LK ejekčnou frakciou < 40 % pri kombinovanom koncovom výsledku: úmrtie, hospitalizácia pre SZ a remodelácia srdca chápaná ako 18 % nárast enddiastolického objemu LK (LVED) počas 12 mesiacov po AIM. Celkovo 1 252 pacientov (priemerný vek 73 rokov) zo 141 centier v piatich krajinách bolo zahrnutých a náhodne vybraných na podávanie perindoprilu (4 mg) počas prvého mesiaca, potom perindoprilu v dávke 8 mg počas nasledujúcich zvyšných 11 mesiacov alebo placebo v dvojito slepých podmienkach na vrchole odporúčaných liečebných stratégií. Pacientov randomizovali od sedem do dvadsať dní po prekonaní AIM a nemali žiadnu urgentnú indikáciu pre revaskularizáciu. Randomizácia bola kompletná v novembri 2003 a sledovacie obdobie skončilo v decembri 2004. Klinické údaje boli sprístupnené v istých časoch. Tri kompletne echokardiografické zhodnotenia pohybu steny LK, tvaru, dimenzie a systolickej a diastolickej funkcie sa vykonali spôsobom dvojzomernej echokardiografie a dopplerovým vyšetrením pred randomizáciou a potom šesť a dvanásť mesiacov po randomizácii. Každé vyšetrenie sa centrálné analyzovalo a zhodnotila sa intra- a interobservačná reproduciabilita. Záznamy pacientov ukázali, že 10 % z nich už predtým utrpelo AIM, 3 % podstúpili revaskularizáciu (PTCA alebo CABG) a len 1 % malo v minulosti záznam o SZ. Hypertenzia a diabetes mellitus boli prítomné v 29 % a 24 %. Hlavné výsledky štúdie PREAMI by mali mať dôležité implikácie pre manažment starších jedincov po AIM so zachovanou funkciou LK a v dobrom klinickom stave, čo je veľká populácia, u ktorej potenciaálne úžitky ACEi neboli doteraz dôkladne opísané žiadnou náležitou randomizovanou metodológiou.

**M. Bertrand (Francúzsko). Od akútneho infarktu myokardu k sekundárnej prevencii – dôkaz o úžitkoch perindoprilu u pacientov s koronárnou chorobou srdca.** ACEi nie sú efektívne len pri liečbe hypertenzie

a kongestívneho zlyhávania srdca (SZ), ale je dobre známe, že majú tiež život zachraňujúce úžitky pri akútnom infarkte myokardu (AIM) a pri stabilizovanej chorobe koronárnych artérií (CAD). Dva typy veľkých klinických štúdií sa uskutočnili použitím ACEi: štúdia krátkodobej liečby so skorým podávaním ACEi (CONSENSUS-2, ISIS-4, GISSI-3, CCS 1) a tiež štúdie, kde sa liečba začala neskôr po príhode a predpísaná je na dlhý čas (štúdie SAVE, AIRE, TRACE). Tieto štúdie poukázali na to, že ACEi majú dôležitú úlohu v skorom manažmente a u vysoko rizikových pacientov s prekonaným AIM, keď sa poskytnutá liečba sa začala neskôr ako 48 hodín po nástupe infarktu myokardu (IM). Porovnávacia štúdia perindoprilu a kaptoprilu pri liečbe AIM potvrdila úžitky pozorované už predtým, ale ukázala na lepšíu krátkodobú toleranciu (signifikantne menšia hypotenzia) a lepšie dosiahnutie cieľovej dávky v skupine perindoprilu. Nové štúdie skúmali úžitky ACEi pri sekundárnej prevencii u pacientov s CAD. Uskutočnili sa štyri randomizované klinické štúdie, ktoré porovnávali ACEi s placebom. Štúdia HOPE sa uskutočnila použitím ramiprilu u vysoko rizikovej populácie, kým štúdia EUROPA použitím perindoprilu, štúdia QUIET použitím quinaprilu a štúdia PEACE použitím trandolaprilu sa zamerali na pacientov s CAD. Štúdie HOPE a EUROPA dokázali signifikantné úžitky; kým štúdie QUIET a PEACE neprinesli nijaký benefit. Štúdia EUROPA ukázala, že u pacientov s dokumentovanou stabilnou CAD a zachovanou funkciou ľavej komory perindopril (8 mg) indukoval signifikantnú 20 % redukcii (P = 0,0003) pri kombinovanom primárnom concovom bode (kardiovaskulárne úmrtie, IM, alebo resuscitovaná zástava srdca); ďalej indukoval 24 % redukcii fatálneho a nefatálneho IM (p < 0,001) a 39 % redukcii (P = 0,002) výskytu zlyhávania srdca, ktorá sa tiež pozorovala. Tieto úžitky sa pozorovali vo všetkých kategóriách pacientov bez zreteľa na úroveň ich rizika a konkomitantnej liečby. Nedávno štúdia PREAMI vyhodnotila úžitky perindoprilu na kombinovaný koncový bod úmrtia, hospitalizáciu pre SZ a remodeláciu LK u starších pacientov s prekonaným IM (vo veku < 65 rokov) pri zachovanej funkcii LK. Od AIM až po sekundárnu prevenciu sa kumuluje dôkazový materiál v prospech perindoprilu ako efektívnej a bezpečnej liečby, ktorú treba rutinne zvažovať a vyberať pre pacientov s CAD bez zreteľa na úroveň rizika.

**CIBIS III: Je čas na pochybnosti o súčasných odporúčaniach pri liečbe chronického zlyhania srdca? E. Erdmann (Nemecko).** *Liečba chronického zlyhania srdca v súčasnosti. Čo odporúčajú smernice v súčasnosti?* Nevyhnutne potrebujeme smernice pri liečbe zlyhania srdca! Hoci väčšina publikácií o kardiológii poskytujú určité závery vzhľadom na liečbu pri rozličných etapách a triedach chronického zlyhania srdca, vždy ale zostáva veľa problémov na vyriešenie. 1. Kardiologické učebnice veľmi rýchlo zastarávajú, keďže rozvoj nových liekov a prístrojov sa mení takmer každý rok. 2. Pacienti s chronickým srdcovým zlyháváním majú konkomitantné ochorenia, ktoré si vyžadujú špeciálnu pozornosť. Individualizovanú liečbu nemožno sumarizovať na jednej alebo dvoch stranách. 3. Smernice píšú experti, ktorí berú do úvahy širokú oblasť. Takto možno očakávať široký prístup k zvyčajným a sofistikovaným liečebným metódam, ktoré možno použiť. Smernice pre chronické srdcové zlyhávanie v súčasnosti odporúčajú použitie viacerých liekov: diuretiká, ACEi alebo ARB, betablokátorov a digitálistu. Navyše prístroje, ako CRT (Cardiac Resynchronisation Therapy) alebo ICD (Implantable Cardioverter Defibrillator), sa odporúčajú v špeciálnych prípadoch. Z historického hľadiska beta blokujúcu liečbu chronického srdcového zlyhávania zaviedli potom, ako pacienta liečili diuretikami, ACEi a digitálistom. Smernice odporúčajú použitie betablokátorov potom, ako pacientovi začal podávať a titrovať ACEi. Aj keď sa jasne dokázalo, že betablokátor redukuje náhlu kardiálnu smrť, ako aj smrť na následky zlyhávania srdca, niektorí kolegovia v tomto smere nasledujú smernice. Začnú liečiť zlyhávanie srdca betablokátormi, aby zabránili náhlej srdcovej smrti a až potom pridajú ACEi. CIBIS III ukáže, či je lepší tento prístup, alebo postup podľa smerníc. Všeobecne existuje veľké množstvo dôkazov, že liečba zlyhania srdca zhodná so smernicami znižuje mortalitu.

**F. Follath (Švajčiarsko).** *Liečba chronického srdcového zlyhávania v súčasnosti. Sú súčasné smernice dostatočne sledované?* V našej komunite veľkú časť pacientov so zlyhaním srdca neliečia kardiológovia, ale bežní praktickí lekári. Pacienti v reálnom živote sú zvyčajne starší a majú viac komorbidít, než populácie v štúdiách. Príklon ku smerniciam možno hodnotiť frekvenciou použitia a dávkovaním hlavných odporúčaných kategórií liekov. Kým ACEi sú všeobecne veľmi akceptované a frekventovane ich predpisujú vo väčšine európskych krajín, využitie betablokátorov zostáva veľmi nízke (< 40 %) pri veľkých regionálnych rozdielnostiach. Konkrétne pacienti vo veku > ako 70 rokov dostávajú betablokátorov v nižšom rozsahu ako 20 %. Dávkovanie betablokátorov, ale tiež ACEi je nižšie, než ciele derivované z hlavných klinických štúdií. Možné dôvody pre menej časté predpisovanie a nižšie dávkovanie sú vyšší priemerný vek (> 70 rokov) a multimorbidita, vrátane renálnej dysfunkcie a obštrukčnej choroby pľúc. Avšak dokonca aj u pacientov ostáva naplnenie pôvodných študijných kritérií použitia betablokátorov iba v rozmedzí asi 50 %. Viac špecifické odporúčania pre starších pacientov a zvýšené vzdelávacie tendencie by mohli vyvolať lepší príklon ku smerniciam chronického zlyhávania srdca.

**D. van Veldhuisen (Holandsko).** *Najnovšie štúdie chronického srdcového zlyhávania: Implikácie na súčasné možnosti liečby a odporúčania.* Chronické srdcové zlyhávanie je jedným z najväčších medicínskych problémov západnej civilizácie. Liečba je základom manažmentu CHSZ a pozostáva z kombinácie ACE inhibitorov a betablokátorov a často diuretiká. Iné zložky, konkrétne blokátor angiotenzinových receptorov (ARB) a antagonisty aldosterónu, ale taktiež digoxín, majú svoje miesto v špecifických podskupinách. Nedávno sa osvedčili prístroje, ako implantovateľné kardiovertory (ICD) a biventrikulárne pacemakery (alebo kardioresynchronizačná terapia, CRT), ktoré sa ukázali ako úspešné pri selektovaných skupinách pacientov. Liečebná terapia pozostávajúca z kombinácie prípravkov preto stále zostáva oporným bodom u veľkej väčšiny pacientov s CHSZ. Avšak mnoho pacientov netoleruje kombináciu veľkého množstva liekov a vykazujú vedľajšie účinky a potenciálne aj škodlivé interakcie liekov. Súčasný prístup liečebnej terapie pri CHSZ začína ACEi a následne betablokátorom. Avšak tento prístup sa zakladá najmä na skutočnosti, že užitočné účinky ACEi sa dokumentovali ako prvé a nezakladá sa na vedeckom princípe. Sekvencia nasadenia prvého lieku môže byť veľmi dôležitá. Niekoľko nedávnych štúdií ukázalo, že mnohí pacienti pretrvávajú na prvom lieku dlhší čas. Okrem toho up-titrácia druhého lieku na vyššie cieľové dávky je ťažšia a nové štúdie ukazujú, že to je v konečnom dôsledku ten prvý prípad. Preto možno zvážiť zmenenie poradia podávania liekov namiesto konvenčného „step-up“ prístupu. Podanie betablokátorov pred ACEi je atraktívny spôsob pre tento krok a existujú aj teoretické úvahy. Dve nedávne malé štúdie podporujú tento koncept. V nedávno ukončenej štúdií CIBIS III bisoprolol porovnávali ako liečbu prvej línie s enalaprilom, pričom nasledovala ich kombinácia. Výsledky tejto štúdie sú kriticky dôležité pre iniciáciu liečby u pacientov s CHSZ.

Rok 2006 bude osobitne významný. Európa bude hositeľkou Svetového kardiologického kongresu 2006 – European Society of Cardiology Congress 2006 and World Heart Federation's XVth World Congress of Cardiology (Barcelona, Španielsko, 2. – 6. septembra). Information: [www.escardio.org](http://www.escardio.org) Contact information: [congress@escardio.org](mailto:congress@escardio.org). Registration: [registration@escardio.org](mailto:registration@escardio.org) (from December 2005). Deadline for early registration at a reduced fee on Wednesday, 31 May 2006. Online Abstract Submission: 14th February 2006 (Valentine's Day) Hotel registration: [hotels@escardio.org](mailto:hotels@escardio.org)

Doc. MUDr. Marian Sninčák, CSc.  
MUDr. Daniela Kaffanová  
MUDr. Zaimm El Abdin Mohammad Ali Zain  
MUDr. Kamil Kolesár  
Klinika geriatrickej a ošetrovateľstva LF UPJŠ, Košice