

S p r á v a z kongresu Európskej asociácie pre srdcové zlyhávanie

17. – 20. jún 2006, Helsinky, Fínsko

Kongres Európskej asociácie pre srdcové zlyhávanie sa konal v Helsinkách a zúčastnilo sa ho 3 000 účastníkov. Akcia sa konala v peknom kongresovom paláci.

Nevyhnutnosť liečby pacientov s akútnym infarktóm a prejavmi srdcovej dysfunkcie/zlyhávania blokátormi aldosterónu. M Nieminen (Helsinki, Fínsko) *Rozsah problému akútneho infarktu s prejavmi srdcovej dysfunkcie/zlyhania.* V Európe vzniká ročne asi 300 – 400 prípadov akútneho infarktu myokardu (AIM) na 100 000 obyvateľov. Asi tretina z nich (30 – 35 %) trpí prejavmi srdcového zlyhávania (SZ), alebo má jasnú asymptomatickú ľavokomorovú dysfunkciu (EF < 40 %). Nemocničná hospitalizačná mortalita u týchto pacientov sa pohybuje v rozsahu 4 – 8 % a do mesiaca od vzniku infarktu je v rozmedzí 10 – 24 % (údaje WHO: Monica project). Ak by sme skorou liečbou priaznivo ovplyvnili vznik/progresiu SZ pri akútnom infarkte, nielenže zlepšíme osud týchto pacientov, ale významne znížime i potrebné ekonomické prostriedky pre ich liečbu. Venujme sa preto jednej oblasti ovplyvnenia osudu týchto pacientov, a to blokádou nežiaduceho pôsobenia aldosterónu. **E. Zannad (Nancy, Francúzsko) Benefit blokády účinkov aldosterónu pre včasnú prevenciu komplikácií akútneho infarktu myokardu.** Renín-angiotenzín-aldosterónový systém (RAAS) má významnú úlohu pri vzniku/progresii kardiovaskulárnych ochorení. Aldosterón je aktívnym rizikovým faktorom pri vzniku/vývoji kardiovaskulárnych komplikácií pri AIM. Nie je len vedľajším nevýznamným (by-stander) produktom aktivácie RAAS. Pri aktivácii RAAS v dôsledku vzniku AIM treba potlačiť túto RAAS aktiváciu, a to nielen na úrovni vzniku/pôsobenia angiotenzínu II (ang II), ale aj na úrovni vzniku/pôsobenia aldosterónu. Z mnohých prác (najmä experimentálnych, ale s potvrdením aj v klinických prácach) vieme o nežiaducom pôsobení aldosterónu: má protrombotické pôsobenie, významne prispieva k vzniku/udržovaniu/potenciácii vaskulárneho zápalu, významne podporuje fibrózu (vaskulárnu i myokardiálnu), podporuje vznik/vývoj hypertrofie ľavej komory, potencuje pôsobenie catecholamínov, vyvoláva endotelovú dysfunkciu (alebo už prítomnú zhoršuje), vyvoláva retenciu Na⁺ v tele a depléciu K⁺ a Mg²⁺ z tela von, má významný proarytmogénny potenciál. Nevyhnutne treba logickým riešením blokovať toto aldosterónové pôsobenie. Možno potom očakávať aj priaznivé ovplyvnenie osudu pacientov s AIM. AIM takmer okamžite spustí v srdci (organizme) proces remodelácie: a) Expe-

rimentálne práce ukázali (Yoshimura, et al. J Clin Endo Med 2002;87:3936), že u človeka s prejavmi SZ vzniká génova expresia enzýmu – aldosterón syntáza, čím sa významne zvýši produkcia aldosterónu v srdci. b) V inej práci (Yoshida, et al. Cong Heart Fail 2005;11:12–16) sa preukázalo, že po vzniku AIM dochádza u človeka v srdci nielen k nadprodukcii aldosterónu, ale i k zvýšeniu produkcie (expresii) mineralokortikoidného receptora (MR) v srdci, a to úmerne intenzite/trvaníu SZ. c) Napokon treba pripomenúť poznanie, že samotná nízka koncentrácia Na⁺ (nízky príjem soli) v organizme podporuje syntézu (dávkovo závisle, čím nižšia koncentrácia, tým viac) aldosterónu (Okubo, et al. J Clin Invest 1997;99:855–860), teda produkcia aldosterónu nezávisí len od ang II, ale reaguje i na iné činitele: nízku sérovú koncentráciu Na⁺, hladinu sérového K⁺, hladinu kortikotropínu v sére, sérové hladiny endotelínu, catecholamínov a arginín-vazopresínu. V priebehu AIM vzhľadom na reakciu organizmu, ako aj vzhľadom na hojenie infarktu rozpoznávame: a) zápalovú fázu po AIM, b) fázu včasného hojenia: vznik reparatívnej fibrózy, pokračovanie prítomnosti zápalu z predchádzajúcej fázy a c) fázu remodelácie: vývoj jazvy v infarktovej oblasti, dilatáciu ľavej komory, reaktívnu fibrózu a hypertrofiu. Tieto deje významne ovplyvňujú RAAS aktiváciu a samotný aldosterón. Blokovanie RAAS a najmä, ak súčasne posilíme i blokádu účinku aldosterónu, významne a priaznivo ovplyvňuje prognózu osôb s AIM: a) Významne sa potláča vývoj fibrózy v myokarde ľavej komory a dilatácia ľavej komory (tým klesá riziko vzniku/progresie SZ a riziko vzniku proarytmie). b) Klinické práce u týchto pacientov (v porovnaní s pacientom takto neliečeným) preukázali zvýšenie ejekčnej frakcie (EF) a zastavenie zväčšovania enddiastolického a endsystolického objemu ľavej komory. c) Iné práce preukázali pokles obratu metabolizmu kolagénu (pokles koncentrácie PIIIPN v cirkulácii, marker remodelácie extracelulárnej matrix), čo je biochemické vyjadrenie poklesu fibrotických dejov v kardiovaskulárnom systéme. d) Štúdia EPHESES (Zannad, et al. JACC 2004;43:Suppl. A:200A) preukázala, že eplerenón u liečených pacientov s AIM a SZ blokoval produkciu kolagénu a od veľkosti tejto blokády (obratu kolagénu, t. j. remodelácie extracelulárnej matrix) sa úmerne zlepšoval klinický stav pacientov (sledovanie osôb v priemere deväť mesiacov od vzniku AIM). Koncentrácia PIIINP v sére je významným rizikovým faktorom remodelácie srdca (ľavej komory): nárast tejto koncentrácie o jednu

jednotku spolu s 20 % nárastom celkovej mortality pacientov s AIM (EPHESUS štúdia) a so 17 % nárastom zloženého cieľa (kardiovaskulárna mortalita/kardiovaskulárne hospitalizácie). e) Inými markermi deja remodelácie extracelulárnej matrix sú: 1. TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases). Tento marker eplerenón neovplyvňuje. 2. Osteopontín je markerom „zápalu“ a jeho koncentrácia sa po AIM zvyšuje a koreluje s celkovou a kardiovaskulárnou mortalitou. Eplerenón znižuje produkciu osteopontínu. f) Hypertrofia ľavej komory a sprievodná fibróza (opäť remodelačné deje po AIM) prispievajú jednak k vzniku či progresii diastolického SZ (čo zapríčiňuje niekedy exitus pacientov) a jednak k heterogenite elektrickej aktivity v srdci a náchylnosti k vzniku arytmií (možnosť náhlejšej srdcovej smrti). Experimentálne práce (Cardiovasc Res 2005;67:216–224) preukázali, že aldosterón ovplyvňuje expresiu a zmeny v kalciových kanáloch, čím podporuje tzv. elektrickú remodeláciu srdca. Tento dej nastáva veľmi rýchlo po vzniku AIM (už do jedného týždňa), ešte pred vznikom myocytovej hypertrofiie. Zabráni mu opäť eplerenón. Doklady o nežiaducom pôsobení aldosterónu sú mnohoraké. Vieme, že (nad)produkcia aldosterónu vznikáčasne pri vzniku AIM. Preto je žiaduce, aby sme tomuto pôsobeniu zabránili, a to čím skôr po vzniku AIM (v prvých dňoch), a to dostatočnou dávkou lieku. **Dirk van Veldhuisen (Groningen, Holandsko) Farmakoterapia alebo ICD implantácia? – Stratégia po vzniku akútneho infarktu myokardu (AIM).** Analýza údajov štyroch veľkých medzinárodných klinických štúdií s fibrinolytickou liečbou pacientov s AIM preukázala, že výskyt SZ dosahuje až 30 % osôb so STEMI (AIM s eleváciou ST segmentu). Tieto postihnuté osoby sú skôr vo vyššom veku, skôr ženy a často majú komorbidity: hypertenziu, diabetes. Častejšie sú to tiež osoby s predným infarktom. Iné práce hodnotili prognózu pacientov s AIM a súčasne s prejavmi mierneho/stredne ťažkého SZ oproti osobám bez prejavov SZ: asi 4 – 5-násobne vyššia morbidita a mortalita (nezáleží na tom, či postihnuté osoby majú prítomné SZ pri prijatí alebo až v priebehu hospitalizácie, či je prechodné alebo trvalo prítomné) u osôb s prejavmi SZ. Hospitalizačná mortalita býva asi 20 % a ročná asi 40 %. Prítomnosť SZ je škodlivá pre pacientov po AIM v krátkodobom i dlhodobom režime. Napriek týmto skutočnostiam sa preukázalo v iných prácach, že pacienti so STEMI a prejavmi SZ (Killip II, III) obdržia obvykle menej často aspirín, heparín, perorálne betablokátory, fibrinolytiká či primárnu angioplastiku než osoby s AIM bez prejavov SZ. Ak tieto osoby (AIM so SZ) obdržia „evidence-based“ liečbu, výskyt reinfarktov a rehospitalizácií je u nich vyšší než u osôb s AIM bez prejavov SZ. Hoci osoby po AIM s prejavmi SZ dostanú obvykle ACE inhibítora a betablokátora v dobrej dávke, aspirín a statín, je nevyhnutná prídavná liečba na zabezpečenie redukcie mortality a rehospitalizácií. Jedným z liekov, ktorý je vhodný práve pre týchto pacientov (AIM so SZ), je eplerenón. Je to selektívny blokátor aldosterónových receptorov a ako jediná „antialdosterónová látka“ sa použil (prešetril) u týchto rizikových pacientov, a to v štúdií EPHESUS. Táto štúdia hodnotila vplyv eplerenónu na mortalitu pacientov s AIM s komplikovaným výskytom ľavokomorovej dysfunkcie (priemerná EF 33 %) alebo so SZ. Začiatočná dávka eplerenónu bola 25 mg/d a titrovala sa jednoduchým krokom na 50 mg/d. Táto liečba versus placebo sa pridávala ku štandardnej liečbe týchto pacientov (ACE inhibítory alebo sartany, diuretiká, betablokátory, statíny, aspirín) v období 3 – 14. dňa po vzniku AIM. Asi polovica pacientov v každom ramene štúdie (placebovom, eplerenónovom) obdržala reperfúziu liečbu. **Výsledky štúdie EPHESUS:** a) v období (priemerne 16 mesiacov) štúdie sa znížilo relatívne riziko celkovej mortality o 15 % (významne) a kardiovaskulárnej mortality/hospitalizácií o 13 % (významne) pomocou liečby eplerenónom. Výskyt náhlejšej srdcovej smrti sa znížil o 21 % (významne). b) V podskupine osôb s EF < 30 % bol efekt liečby ešte lepší: pokles relatívneho rizika (RR) pri celkovej mortalite bol 31 %, výskyt náhlejšej srdcovej smrti sa znížil o 37 %, kardiovaskulárna mortalita klesla o 32 %, výskyt hospitalizácií o 18 %. c) Osobitné rizikové skupiny pacientov v štúdií EPHESUS boli hypertonici (versus non-hypertonici), diabetici (vs non-diabetici) a osoby s ťažko zníženou EF. Práve tieto osoby po AIM sú náchylné na vznik SZ. V týchto troch podskupinách sa benefit eplerenónu ukázal ako osobitne vysoký. Nasadenie liečby

sa obvykle udialo na 7,3. deň (priemerne), avšak vzťah medzi nasadením liečby a efektom na morbiditu/mortalitu ukázal, že skoršie nasadenie liečby by mohlo pomôcť ešte viac. d) Bezpečnosť liečby eplerenónom: 1. Hlavným rizikom je vznik hyperkaliémie. V štúdií sa úmrtie nikdy nepripisovalo hyperkaliémii, hoci bol o málo vyšší výskyt hyperkaliémie v eplerenónovom ramene. 2. Výskyt hypokaliémie bol významne nižší v eplerenónovom než placebovom ramene, pričom riziko vzniku hypokaliémie bolo dvakrát vyššie než riziko vzniku hyperkaliémie. Ak sa zabezpečí správny výber pacientov a ak sa monitorujú renálne funkcie a mineralogram v sére a ak sa dbá na postupné zvyšovanie dávky eplerenónu, liečba je bezpečná (pričom jej benefit je pri dnešnej štandardnej liečbe týchto pacientov obrovský). 3. Pokles krvného tlaku liečbou eplerenónom sa v štúdií hodnotil podľa kvartilov systolického TK (od najnižšej po najvyššiu hodnotu): pri nízkom systolickom TK sa tento nezmenil vôbec a pri vysokom systolickom TK v tejto dávke poklesol málo (v porovnaní s liečbou placebo). I z tohto dôvodu ide o liečbu bezpečnú (nezapríčiňuje hypotenziu). Ešte je užitočný aj dodatočný komentár: a) Význam štúdie EPHESUS je v tom, že preukázala prídavný benefit eplerenónu k štandardnej liečbe pacientov s AIM a SZ. Preto americké odporúčania (ACC/AHA) pre liečbu pacientov so STEMI odporúčajú dlhodobú liečbu eplerenónom u pacientov s EF < 40 % a symptómami SZ alebo u pacientov so STEMI a s diabetom 2. typu (a symptómami SZ) pri ich základnej liečbe (ACE inhibítormi, betablokátormi, aspirínom, statínmi), ak nemajú závažnú renálnu dysfunkciu či hyperkaliémiu v čase úvahy nasadiť túto liečbu. Úroveň odporúčania (ACC/AHA) a dôkazov je IA. b) U osôb so SZ a EF < 30 % sa odporúča implantácia ICD pri prevencii najmä náhlejšej srdcovej smrti. Je to tak podľa štúdie MADIT II (1 233 pacientov, randomizovaní po vzniku AIM s EF < 30 %, mali vynikajúcu farmakologickú liečbu: ACE inhibítory 70 %, betablokátory 70 %, statíny 65 %), kde implantácia ICD významne znížila výskyt náhlejšej srdcovej smrti. Ďalšia neskoršia analýza preukázala tieto skutočnosti: osoby s nedávno prekonaným AIM (> 18 mesiacov) neprofitovali z liečby ICD (relatívne riziko 0,97) a osoby s dávno prekonaným AIM (< 18 mesiacov) profitovali z implantácie ICD (relatívne riziko 0,56). V štúdií EPHESUS (podskupina pacientov s EF < 30 %) počet prípadov náhlejšej srdcovej smrti klesol o 37 % pomocou liečby eplerenónom. V štúdií DINAMIT sa preukázalo, že implantácia ICD nie je užitočná pri zlepšení mortality u pacientov s AIM. Teda efekt eplerenónu na potlačenie náhlejšej srdcovej smrti je na úrovni efektu ICD v štúdií MADIT II. Takže už aj u nás máme efektívny liečebný nástroj na ovplyvnenie morbidita a mortality pacientov s AIM a SZ. Treba ho používať a využívať jeho potenciál.

Sekcia prelomových štúdií. D. Waters (San Francisco, USA) Účinky intenzívnej hypolipidemickej liečby atorvastatínom na chronické srdcové zlyhávanie: podskupinová analýza štúdie TNT (treating to new targets). Niekoľko rokov sa hľadá miesto na liečbu pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ) pomocou statínov: a) Benefit liečby – zlepšenie endotelovej dysfunkcie, potlačenie produkcie/aktivity zápalových cytokínov, antihypertrofický, antifibrotický a antioxidantný vplyv, alterácia imunitnej frakcie. b) Nevýhoda – nízky celkový cholesterol nie je dobrý, potláča sa úloha koenzýmu Q. V prvých statínových štúdiách sa nepreukázal vplyv statínovej liečby na výskyt/intenzitu SZ (tieto štúdie ale nezisťovali tento vplyv, nezameriavali sa na SZ, takýchto pacientov zo zariadenia vylučovali). Do štúdie TNT zaradili pacientov so stabilnou formou ICHS a randomizovali ich do dvoch ramien liečby atorvastatínom (10 mg/deň vs 80 mg/deň). Zaradili 15 000 pacientov, pričom analýza vzťahu liečby atorvastatínom k výskytu SZ sa týkala skupiny 10 000 osôb: priemerný vek (61 rokov), muži (80 %), hypertenzia (54 %), diabetes (15 %), angína pectoris (81 %), prekonaný infarkt myokardu (58 %), primárna angioplastika (54 %), SZ pred zaradením (8 % osôb), cerebrovaskulárne ochorenie (5 % osôb). **Výsledky:** 1. Pokles výskytu primárneho cieľa (koronárna mortalita/infarkt/NCPM) sa vyššou dávkou atorvastatínu znížil o 22 % (významne). 2. Výskyt prípadov SZ: 3,3 % prípadov v ramene liečby atorvastatínom 10 mg/d versus 2,4 % prípadov (80 mg/d dávka) s poklesom relatívneho rizika (RR) o 26 % (RR 0,74) (rozdiel významný). Efekt lieč-

by sa prejavil v čase veľmi rýchlo. 3. U osôb, ktoré už pred zaradením do štúdie TNT trpeli prejavmi SZ, bol výskyt SZ vyšší: 10 mg dávka atorvastatínu (17,3 % pacientov) vs 80 mg dávka (10,6 %) s RR 0,59 (rozdiel významný). U osôb bez SZ pred zaradením bola liečba nevýznamne účinná (RR 0,87). 4. Prediktory vzniku SZ: anamnéza výskytu SZ, diabetes, kardiovaskulárne ochorenie, hypertenzia, vek > 65 rokov. U žien bol oveľa nižší výskyt SZ ako u mužov. 5. Hodnota LDL-CH (kvintily) pri liečbe závisela od výskytu kardiovaskulárnych príhod (mortalita, infarkt myokardu, NCPM), ale nezávisela od výskytu SZ (slabý, nevýznamný trend). 6. Liečba atorvastatínom významne neovplyvnila hodnoty krvného tlaku. **Záver:** Aj v tejto štúdii sa dokazuje, že osoby s anamnézou SZ môžu profitovať z liečby vysokou dávkou statínu (nielen v zmysle redukcie vaskulárnych príhod, ale i redukcie vývoja/progresie SZ). **Dirk van Veldhuisen (Groningen, Holandsko) Výsledky dvoch randomizovaných, dvojitoslepých, placebo kontrolovaných štúdií, ktoré zhodnocovali liečbu anémie pomocou darbepoietínu-alfa u osôb so symptomatickým srdcovým zlyhávaním.** Anémia je veľmi častá u pacientov s CHSZ, vyskytuje sa v 20 – 30 % postihnutých. Anemické osoby majú ťažšiu symptomatológiu a horšiu prognózu ochorenia. Liečba anémie zlepšuje symptómy, funkčnú zdatnosť, kvalitu života a redukuje rehospitalizácie pre SZ. Autor prezentoval dve podobné štúdie (európsku a americkú), ktoré analyzovali liečbu darbepoietínom alfa u osôb s CHSZ a anémiou (analyzovali správanie sa hemoglobínu, symptómy postihnutých, kvalitu ich života, prognózu). V jednej štúdii bolo 319 pacientov s randomizáciou na aktívnu liečbu/placebo v pomere 1 : 1 a v druhej štúdii bolo len 171 pacientov s randomizáciou 1 : 1 : 1 (dve dávky darbepoietínu alfa a placebo). Prvá štúdia trvala rok a druhá len pol roka. Okrem darbepoietínu alfa sa osobám podávalo aj železo (200 mg/d), pričom cieľom bolo znížiť hemoglobín z hodnoty 9 – 12 g/dl na hodnotu 14 g/dl. Osoby nesmeli tri mesiace pred randomizáciou obdržať transfúziu, mali mať sérový kreatinín < 3 mg % a mali mať saturáciu transferínu \geq 15 %. Charakteristiky zaradených: 67 % muži, 87 % belosi, NYHA II (36 %) a III (60 %), priemerný vek (70 rokov), priemerná hodnota sérového hemoglobínu 11,4 g/dl, priemerná EF (34 %), ICHS ako príčina CHSZ (70 % pacientov), dilatčná kardiomyopatia (20 %). Všetci mali dobrú liečbu (napríklad betablokátor podávali 79 % pacientov). **Výsledky:** a) V aktívnom liečebnom ramene sa zvýšil hemoglobín na 14 g/dl, nepatrne

sa zlepšil hemoglobín aj v placebovom ramene. b) Zlepšenie NYHA triedy v aktívnom ramene liečby bolo veľmi malé oproti liečbe placebo. Podobne to bolo aj s celkovým hodnotením kvality života/zdatnosti. c) V krátkom časovom období (polrok, rok) sa zlepšila morbidita/mortalita v aktívne liečenom ramene, ale rozdiel bol malý a štatisticky nevýznamný (RR 0,67, p = 0,064 pre celkovú mortalitu a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie; pri hospitalizáciách bolo RR 0,66, p = 0,091 a pri mortalite bolo RR 0,76, p = 0,418). c) Liečba bola bezpečná vzhľadom na výskyt nežiaducich účinkov. Liečba je nádejná, a preto treba začať veľkú klinickú štúdiu. **P. Ponikowski (Wroclaw, Poľsko) Vplyv intravenózneho železa na námahovú toleranciu u anemických a neanemických pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním, ktorí sú deficitní v zásobách železa.** Osoby s CHSZ majú porušený metabolizmus železa a tieto osoby sú často aj anemické. Uvažujeme o dvoch typoch deficitu železa: a) absolútny deficit (deplécia železa): krvácanie, starí ľudia, malnutrícia, malabsorpcia a b) funkčný deficit (znížená utilizácia železa). Výsledkom je pokles pracovnej výkonnosti, energetický deficit, pokles VO₂ max, sústredenia a výdrž. Jedným z problémov, o ktorom treba vedieť a aj ho analyzovať, je výskyt deficitu železa u osôb s CHSZ. Analyzovali súbor 218 pacientov (NYHA I – IV) s priemernou EF 30 % a priemernou hodnotou hemoglobínu 13,6 g/dl. Za deficit železa pokladali skutočnosť: buď sérový feritín < 100 ug/l alebo jeho hodnota v rozmedzí 100 – 300 ug/l plus saturácia transferínu < 20 %. **Výsledky:** a) Prevalencia deficitu železa: 40 % u neanemických pacientov a 61 % u anemických osôb. b) Intravenózne podanie železa bolo bezpečné a zvýšilo pracovnú kapacitu pacientov. c) Saturácia transferínu korelovala s maximom VO₂; zmena max. VO₂ bola 2,2 ml/kg/min v priemere, ale max. VO₂ sa nezmenilo u neanemických pacientov, ale sa zvýšilo až o 3,9 ml/kg/min u anemických osôb. Saturácia transferínu tiež súvisela s kvalitou života a NYHA triedou. **Záver:** Intravenózne železo možno bezpečne podať osobám s CHSZ, aby sa zlepšila saturácia feritínu. Prejaví sa to zlepšením kvality ich života.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika FN, Bratislava
pracovisko Staré mesto