

Chronické srdcové zlyhávanie – súčasné možnosti farmakologickej liečby

JÁN MURÍN¹, GABRIEL KAMENSKÝ²
Bratislava, Slovenská republika

MURÍN J, KAMENSKÝ G. **Chronické srdcové zlyhávanie – súčasné možnosti farmakologickej liečby.** *Cardiol* 2005;14(6):322–328

Chronické srdcové zlyhávanie patrí k ochoreniam, ktorých výskyt neustále narastá a prevalencia sa pohybuje medzi 1 – 2 percentami. Je to vďaka starnutiu populácií vo vyspelých krajinách, vďaka lepšej liečebnej starostlivosti kardiovaskulárnych ochorení (hypertenzie, akútneho infarktu myokardu a iných foriem ischemickej choroby srdca), ale i vďaka epidémii obezity a diabetu.

Liečebný prístup k pacientovi s chronickým (systolickým) srdcovým zlyhávaním zahŕňa nefarmakologickú liečbu (úpravu obezity, odstránenie fajčenia, zvýšenie fyzickej aktivity a celkové zmeny životného štýlu) a farmakologickú liečbu (ACE inhibítory a diuretiká, betablokátory, prípadne digoxín, najmä pri prítomnosti fibrilácie predsiení, spironolaktón pri ťažšej forme ochorenia, ako aj liečbu komorbidít a prevenciu komplikácií, napríklad antikoagulačná liečba pri fibrilácii predsiení). V nedávnych rokoch viaceré klinické štúdie hľadali miesto pre sartany. Najviac dôkazov majú kandesartan a valsartan. Pacientom s chronickým srdcovým zlyhávaním, ale so symptómami alebo prejavmi na vyťaženej liečbe, sa indikuje podanie sartanov, pri ktorých sa zaznamenal pokles kardiovaskulárnej mortality/morbidity okolo 13 – 15 % v porovnaní s „placebovou“ liečbou. Pre pacientov po prekonanom akútnom infarkte myokardu s ľavokomorovou dysfunkciou/srdcovým zlyhávaním je valsartan adekvátnou náhradou ACE inhibítorov v prípade ich intolerancie, ale kombinácia s ACE inhibítorom neprináša ďalší benefit, naopak prináša nárast nežiaducich účinkov.

Kľúčové slová: Chronické systolické srdcové zlyhávanie – farmakoterapia chronického srdcového zlyhávania – sartany – infarkt myokardu

MURIN J, KAMENSKY G. **Chronic heart failure – contemporary possibilities of pharmacotherapy.** *Cardiol* 2005;14(6):322–328

The incidence of chronic heart failure has been constantly increasing and its prevalence is 1 – 2%. It is due to ageing of population in developed countries, better medical care of cardiovascular diseases (hypertension, acute myocardial infarction and other forms of ischaemic heart disease), and also because of the epidemic of obesity and diabetes.

Pharmacologic therapeutic approach to the patient with chronic (systolic) heart failure involves non-pharmacological therapy (obesity regulation, giving up of smoking, physical activity increase and general changes in living habits), and pharmacological therapy (ACE inhibitors and diuretics, beta blockers, or digoxin, mainly if atrial fibrillation is present, spironolactone for moderate and severe form of the disease, as well as the treatment of comorbidities and prevention of complications, e.g. anticoagulation in atrial fibrillation). In recent years several clinical studies have tried to find a place for sartans. Candesartan and valsartan seem to have the greatest number of evidence. Sartans are indicated to patients with chronic heart failure, and a decrease of cardiovascular mortality/morbidity about 13 – 15% was reported compared with “placebo” therapy. For patients after and symptoms if on standard treatment, acute myocardial infarction with left ventricular dysfunction/heart failure valsartan is an adequate substitute for ACE inhibitors in case of intolerance. However, combination with ACE inhibitors does not return further benefit, but on the contrary, it brings an increase of adverse effects.

Key words: Chronic systolic heart failure – Pharmacotherapy of chronic heart failure – Sartans – Myocardial infarction

Chronické srdcové zlyhávanie (CHSZ) je ochorenie s epidemickým rozsahom. Prevalencia symptomatického systolického CHSZ je 0,4 % – 2 % v dospeljej populácii západných krajín. Ak pripočítame aj pacientov s diastolickou formou CHSZ, tak sa tento výskyt zvýši (o tretinu až polovicu v závislosti od veku, t. j. pri vyššom veku viac) (1).

Aplikácia liečby do rutinnej praxe, ktorú „otestovali“ morbi-mortalitné klinické štúdie u pacientov s CHSZ, významne zlepšila prognózu týchto pacientov (2 – 4).

Ciele liečby pacientov s CHSZ sú tri: a) zlepšenie symptómov, zlepšenie funkčnej kapacity a kvality života, b) pokles morbidity a mortality a c) prevencia srdcového zlyhania.

Prevencia srdcového zlyhania

Patrí k primárnym cieľom modernej (kardiovaskulárnej) medicíny. Správna intervencia vo včasnom štádiu ochorenia má väčší vplyv na kvalitu života pacientov, prežívanie pacientov a na zdravotno-finančné výdavky spoločnosti (5 – 8). Tento koncept je súčasťou amerických odporúčaní pre liečbu CHSZ (5), ktoré rozdeľujú vývoj CHSZ do štyroch štádií: Štádium A (pacienti s rizikom vzniku srdcového zlyhania, ale t. č. bez symptómov a prejavov, a tiež bez ľavokomorovej dysfunkcie), štádium

Z ¹I. internej kliniky FNŠP a LFUK v Bratislave a ²Oddelenia neinvazívnej kardiovaskulárnej diagnostiky FNŠP v Bratislave, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 1. júna 2005; prijaté dňa 1. augusta 2005

Adresa pre korešpondenciu: Prof. MUDr. Ján Murín, CSc., I. interná klinika FNŠP a LFUK, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava, e-mail: murin@faneba.sk

B (pacienti s asymptomatickou ľavokomorovou dysfunkciou), štádiom C zahŕňa pacientov so súčasnými či predtým už prítomnými príznakmi/prejavmi srdcového zlyhávania. V optimálnom prípade chceme zabrániť vzniku tohto štádia ochorenia a štádiom D zahŕňa pacientov v terminálnej fáze ochorenia, ktorí vyžadujú osobitné liečebné (často farmakologické v spojení s technickými prístupmi, ako napríklad resynchronizácia či iné) postupy intervencie. Správna liečba hypertenzie, ischemickej choroby srdca, diabetu a obezity u týchto pacientov v prvých dvoch štádiách ochorenia potláča vývoj (jeho rýchlosť) srdcového zlyhávania, t. j. jeho incidenciu (5 – 10). Klinické antihypertenzívne štúdie preukázali, že v liečebných ramenách s diuretikami, betablokátormi a inhibítormi renín-angiotenzín-aldosterónového systému (RAAS) je nižšia incidencia CHSZ oproti ramenám s primárnou antihypertenzívnou liečbou kalciovými blokátormi (11 – 13) alebo (v štúdiu ALLHAT) doxazosínom (14). Podávanie ACE inhibítorov alebo sartanov pacientom s ICHS (15), predchádzajúcou kardiovaskulárnou príhodou (16) alebo pacientom s diabetickou nefropatiou (17) znižuje incidenciu CHSZ. Preto je nevyhnutné vyvinúť maximálne úsilie už v prvých štádiách, aby sa pacient nedostal až do tohto štádia.

Liečba asymptomatického a symptomatického (systolického) srdcového zlyhávania

Pre toto ochorenie je charakteristická polyfarmakoterapia.

ACE inhibítory

Majú dva mechanizmy účinku: inhibíciu konverzie angiotenzínu I na angiotenzín II (potláčajú nežiaduce pôsobenie angiotenzínu II) a inhibíciu rozpadu bradykinínu podporou jeho dostupnosti a účinnosti. ACE inhibítory sú prvou liečbou v poradí všetkých pacientov (aj asymptomatických) s dysfunkciou ľavej komory (EF < 40 %). Ak má pacient prejavy retencie tekutín, kombinuje sa liečba ACE inhibítormi vždy s diuretikami (5, 6).

Klinický účinok dlhodobej liečby ACE inhibítormi potvrdili mnohé veľké multicentrické štúdie: CONSENSUS (pacienti s ťažkou formou CHSZ) (18), SOLVD štúdia s liečebným ramenom (pacienti so stredne ťažkým až ťažkým CHSZ) (19), ale aj s preventívnym ramenom (pacienti s asymptomatickou ľavokomorovou dysfunkciou) (20), štúdie u pacientov s nedávno prekonaným akútnym

infarkt: SAVE a TRACE (dysfunkcia ľavej komory) a AIRE (srdcové zlyhávanie) (21 – 23). Všetky štúdie preukázali, že dlhodobá liečba ACE inhibítormi znižuje incidenciu symptomatickej formy CHSZ, hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie asymptomatických pacientov, redukuje mortalitu, hospitalizácie a reinfarkty symptomatických pacientov. Tieto priaznivé účinky ACE inhibítorov nezávisia od veku pacienta, jeho pohlavia a ani od vstupných charakteristík liečby (ne) použitie diuretík, aspirínu, betablokátorov, respektíve od hodnoty zníženej EF ľavej komory (hoci najväčší benefit majú pacienti s ťažkou formou CHSZ) (24). Klinický benefit ACE inhibítorov sa zakladá na inhibícii remodelácie ľavej komory (25) a v prevencii vzniku infarktu myokardu ľavej komory (15, 16). ACE inhibítory tiež zlepšujú symptómy, kvalitu života a funkčnú kapacitu pacientov s CHSZ (5, 6). V týchto početných štúdiách však bolo relatívne malé zastúpenie dôležitých podskupín pacientov, a to starších osôb s dobrou systolickou funkciou ľavej komory (EF > 40 %), pacientov s nízkym systolickým TK (< 90 mmHg) a pacientov s ťažkým renálnym zlyháváním (sérový kreatinín > 250 µmol/l) (5, 26).

Hoci v praxi hodnotíme pôsobenie ACE inhibítorov ako „efekt triedy“, je správne, aby sme uprednostnili tie látky, ktoré sa „testovali“ v klinických štúdiách a pri ktorých poznáme aj potrebnú „liečebnú dávku“ (5, 6). Všeobecne začíname nízkou dávkou a titrujeme po dávku podľa danej klinickej štúdie. U osôb, ktoré túto maximálnu dávku netolerujú, použijeme maximálne tolerovanú dávku lieku (27). Správna dávka súčasne používaného diuretika je dôležitá: prevodnenie (stáza) znižuje účinnosť ACE inhibítorov, avšak nadmerné odvodnenie znižuje tolerabilitu liečby pre riziko hypotenzie (28). Súčasné podávanie aspirínu, či nesteroidných antireumatík pravdepodobne inhibuje niektoré priaznivé účinky ACE inhibítorov a znižuje aj tolerabilitu liečby (napríklad vývoj renálnej insuficiencie) (29).

Nežiaduce účinky a kontraindikácie ACE inhibítorov. Asi 85 – 90 % pacientov s CHSZ ich toleruje bez problémov (18 – 20). Nežiaduce účinky možno rozdeliť do dvoch kategórií: „bradykinínové“ (kašeľ, angioedém) a „nebradykinínové“ (hypotenzia, renálna insuficiencia, hyperkaliémia). Riziko hypotenzie/renálnej insuficiencie je vyššie u pacientov s ťažšou formou CHSZ, u pacientov s hyponatriémiou, u pacientov liečených vysokými dávkami diuretík a u osôb s diabetom a renálnou insuficienciou pri vstupnom vyšetrení (30). Absolútnou kontraindikáciou liečby ACE inhibítormi je bilaterálna stenóza renálnych artérií, kaliémia > 5,5 mmol/l a angioedém pri liečbe ACE inhibítormi (6). Pri nízkych hodnotách systolického TK < 100 mmHg, kreatinínemii >

150 $\mu\text{mol/l}$, sérovom nátriu < 135 mmol/l, ťažkom stupni CHSZ, CHSZ nejasnej etiológie alebo na podklade závažnej chlopňovej chyby treba vždy konzultovať špecialistu. Relatívne kontraindikovanými na liečbu ACE inhibítormi sú pacienti so systolickým TK < 90 mmHg a pacienti s kreatinínémiou > 250 $\mu\text{mol/l}$ (lepšou alternatívou je v tomto prípade začatie liečby pod dohľadom špecialistu) (5).

Diuretiká

Sú to jediné liečivá, ktoré rýchlo odstraňujú retenciu tekutín. Práve preto sú stálymi „pilierovými liekmi“ pri liečbe CHSZ. Bránia retencii sodíka v obličke inhibíciou reabsorpcie sodíka v renálnych tubuloch. Indikujú sa symptomatickým pacientom s prevodením (pľúcna kongescia a/alebo periférne edémy), a vždy v kombinácii s ACE inhibítormi a betablokátormi (ak sa kombinácia toleruje) (5, 6).

Pacientom s CHSZ a s prevodením diuretiká odstraňuje alebo rýchlo zmiernia klinické prejavy prevodenia. V menších štúdiách sa preukázal aj pokles plniacich tlakov v oboch komorách a nárast námahovej tolerancie (31). Jedinečná účinnosť diuretik pri liečbe prevodenia bráni začatiu dlhodobej klinickej štúdie s diuretikami, a preto ich vplyv na prežívanie nie je známy (je však veľmi pravdepodobné, že ich priaznivý efekt by sa preukázal). Na druhej strane podávanie diuretik asociovalo zvýšené riziko „arytmickej mortality“ (retrospektívna multivariátna analýza štúdií SOLVD aj PRAISE) (32, 33).

V praxi postupujeme nasledovne. Ak ide o ambulatného pacienta s prejavmi retencie tekutín, začíname nízkou dávkou diuretika. Túto postupne zvyšujeme, kým dosiahneme takú diurézu, pri ktorej ustúpia prejavy prevodenia a klesne telesná hmotnosť (5, 6). Vyššie dávky častejšie indikujeme u pacientov, ktorí sú hospitalizovaní pre akútnu dekompenzáciu srdcového zlyhania. Aj po odstránení retencie tekutín diuretickú liečbu (obvykle pri nižšej udržiavacej dávke) dlhodobo ponechávame, aby sme zabránili opakovaniu retencie tekutín (dávku odhadujeme podľa prejavov predchádzajúceho prevodenia, podľa intenzity srdcového zlyhania a podľa charakteru renálnych funkcií – ak sú tieto parametre horšie, tak je i dlhodobá používaná diuretická dávka vyššia).

Diuretická rezistencia (pokles účinku diuretickej liečby) je prejavom refraktérneho CHSZ a je indikátorom zlej prognózy pacienta (33). Jestvuje veľa príčinných faktorov rezistencie: porucha absorpcie diuretika (opuch čreva/črevná hypoperfúzia pri prevodení v súvislosti s ťažkou formou srdcového zlyhania), renálna hypoperfúzia (bráni prieniku diuretika na miesto pôsobenia), dlho-

dobá diuretická liečba spôsobí kompenzačnú hypertrofiu iných častí nefrónu (tie reabsorbujú tekutiny/sol) – tu je vhodné použiť kombináciu furosemidu s iným diuretikom (hydrochlorotiazid, spironolaktón, metolazón) (34).

Betablokátory

Srdce pacienta s CHSZ je exponované zvýšenej adrenergnej aktivite (pacient má totiž zvýšenú aktivitu sympatického nervového systému, SNS). Narastá kontraktilita myokardu (krátkodobo), ale aktivácia SNS je jednou z hlavných príčin progresívneho poškodenia a zhoršovania jeho funkcie dlhodobo. Nežiaduce prejavy nárastu aktivity SNS sa prejavujú tachykardiou, ischémiou myokardu, remodeláciou ľavej komory (pre zmeny génovej expresie myocytov), myocytovou apoptózou a vznikom arytmií (35, 36).

Betablokátory (BB) inhibujú SNS. BB sa indikujú všetkým pacientom so stabilnou, miernou až ťažkou formou systolického CHSZ (NYHA II – IV, EF < 40 %) a pacientom pri štandardnej liečbe diuretikami a ACE inhibítormi (ak len nie sú kontraindikované) (5, 6). Na základe výsledkov štúdie CAPRICORN sú vhodné aj na liečbu pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory po prekonanom infarkte myokardu (37).

Klinické účinky dlhodobej liečby BB u pacientov s CHSZ systolického typu a u asymptomatických pacientov s LK systolickou dysfunkciou sa analyzovali v klinických štúdiách s vyše 15 000 pacientmi. Bisoprolol, carvedilol a metoprolol sukcinát zabezpečujú v porovnaní s placebom pri inak štandardnej liečbe pokles mortality, pokles hospitalizácií (pre srdcové zlyhanie, kardiovaskulárnu príčinu a pre všetky príčiny), zlepšenie NYHA triedy, zlepšenie symptómov ochorenia a redukciu incidencie epizód zhoršenia prejavov CHSZ (37 – 41). Malé klinické štúdie preukázali, že BB významne zvyšujú ejekčnú frakciu ľavej komory, zabezpečujú progresívnu redukciu ľavokomorových objemov (endsystolického, enddiastolického) a upravujú sféricitu LK (ide o „reverziu remodelácie“ ľavej komory) (35, 36). Podobne, ako to bolo v prípadoch liečby ACE inhibítormi, aj v štúdiách s BB bolo málo zástupcov starších pacientov, pacientov so zachovalou systolickou funkciou, pacientov s hypotenziou a renálnou insuficienciou. Dnes sa ťažká hypotenzia a nedávne zhoršenie prejavov CHSZ (prevodenie, potreba i. v. liečby v nemocnici) pokladajú za kontraindikáciu liečby BB.

Z praktického hľadiska účinky BB pri CHSZ nepokladáme za „efekt triedy“. Európske odporúčania pokladajú v tejto indikácii za vhodné iba štyri betablokátory:

bisoprolol, carvedilol, metoprolol (dnes máme na mysli sukcinát) a nebivolol. Práve posledne uvedený betablokátor sa ukázal byť účinným a bezpečným v klinickej štúdií SENIORS (u starších pacientov významne redukoval mortalitu a/alebo kardiovaskulárne komplikácie, a to jednak u pacientov so zníženou i u pacientov so zachovalou ejekčnou frakciou) (42). Pri krátkodobej liečbe BB sa môže u mnohých pacientov prejavovať zlá tolerancia liečby BB (a to pre ich akútny negatívny inotropný vplyv). Preto sa pri tejto liečbe začína s nízkou dávkou, pomalým a postupným zvyšovaním dávky až po dosiahnutie cieľovej dávky. Ale aj malá dávka BB je lepšia než žiadna, pokiaľ pacient netoleruje nami indikovanú „želateľnú dávku“. Postup procedúry zvyšovania dávkovania a odporúčané cieľové dávky sú uvedené v odporúčaníach (5, 6).

Kontraindikáciami liečby BB sú astma, bradykardia (SF < 60/min) a symptomatická hypotenzia (TKS < 85 mmHg) (5, 6). Liečbu BB sa odporúča začať až vtedy, keď pacient nemá symptómy/prejavy prevodnenia a keď minimálne týždeň neužíva vazodilatačnú alebo inotropnú intravenóznú liečbu.

Srdcové glykozidy (digoxín)

Sú najstaršie lieky používané pri srdcovom zlyhávaní. Indikujú sa vždy pri prítomnosti predsieňovej fibrilácie. Spomaľujú frekvenciu komôr a tým zlepšujú funkciu komôr a symptómy ochorenia. Ešte výhodnejšia je kombinácia digoxínu s betablokátorom. Digoxín neovplyvňuje u pacientov mortalitu, ale redukuje výskyt hospitalizácií (najmä pre zhoršenie srdcového zlyhávania) u osôb s CHSZ so sínusovým rytmom a pri štandardnej liečbe ACE inhibítormi, BB, diuretikami a (pri ťažkom CHSZ) spironolaktómom. Tieto údaje pochádzajú najmä z klinickej štúdie DIG (43), ktorá preukázala, že liečba môže byť riziková (zvýšením mortality) pre ženy (nie však pre mužov), najmä ak sa pri liečbe použije vyššia dávka digoxínu (44). Odporúčame preto, predovšetkým u žien, používať nižšiu dávku digoxínu (t. j. 0,125 mg denne). Pri liečbe zohľadňujeme kontraindikácie – bradykardiu pod 60 za minútu, atrioventrikulárny blok II. a III. stupňa, sick sinus syndróm, WPW syndróm a prítomnosť hypo- či hyperkaliémie.

Antagonisty aldosterónu

Inhibícia RAAS (pomocou ACE inhibítorov alebo sartanov) inhibuje aj sekréciu aldosterónu. Avšak sekréciu aldosterónu stimulujú aj iné mechanizmy, takže pri

chronickej liečbe ACE inhibítormi často nastáva „escape“ (únik) sekrécie aldosterónu (mimo kontrolu ACE inhibítorov) (45). Aldosterón má mnoho nežiaducich účinkov: stimuluje retenciu sodíka, vyvoláva hypertrofiu a fibrózu myokardu, zvyšuje koaguláciu krvi, endotelovú dysfunkciu, depléciu kálie a magnézia z organizmu, aktívuje sympatikus a podporuje vznik arytmií (46, 47).

Spironolaktón v nízkej dávke indikujeme pacientom s CHSZ (NYHA III – IV), ktorí sa liečia diuretikami, ACE inhibítormi a obvykle aj BB. Ich hladina sérového draslíka je < 5,0 mmol/l a hladina kreatinínemie < 250 μ mol/l (5, 6). Na základe klinickej štúdie EPHEBUS (používaný eplerenón, derivát spironolaktónu) možno predpokladať indikáciu tejto liečby aj pre pacientov so systolickou dysfunkciou ľavej komory po prekonanom akútnom infarkte myokardu (48). V klinickej štúdií RALES podávanie nízkej dávky spironolaktónu (12,5 – 50,0 mg, v priemere 25 mg/deň) pacientom s CHSZ systolického typu v NYHA triede III/IV (posledný polrok) redukovalo celkovú mortalitu o 30 %, hospitalizácie pre srdcové zlyhanie o 35 % zlepšilo NYHA triedu (49). V štúdií EPHEBUS podávanie eplerenónu (25 – 50 mg/d) pacientom po infarkte so systolickou dysfunkciou ľavej komory/srdcovým zlyhaním redukovalo o 15 % celkovú mortalitu a incidenciu náhlejšieho srdcovej smrti o 21 % (48). Z praktického hľadiska sú k dispozícii dva aldosterónové antagonisy – spironolaktón (lacný, dostupný) a eplerenón (u nás zatiaľ nie je dostupný, cenovo by bol drahší ako spironolaktón, je selektívnejší pre mineralokortikoidné receptory, nevyvoláva gynekomastiu alebo iný typ pohlavnej dysfunkcie) (48). Počas liečby (najmä v začiatku) vždy treba monitorovať sérové hladiny kálie a kreatinínu.

Blokátory receptorov angiotenzínu II (sartany)

Väčšina nežiaducich účinkov angiotenzínu II u pacientov so srdcovým zlyháváním je sprostredkovaná prostredníctvom aktivácie AT₁ receptora (angiotenzínu II). Produkcia angiotenzínu II však neprebíha iba ACE enzymatickou cestou, pretože často napriek podávaniu ACE inhibítorov produkcia angiotenzínu II sa významne neznižila. Sartany boli vyvinuté s cieľom zabezpečiť efektívnejšiu blokádu nežiaducich účinkov angiotenzínu II bez „bradykinínového nežiaduceho účinku“ (kašeľ, angioedém) ACE inhibítorov (50).

Sartany (kandesartan, valsartan) sa indikujú ako plnohodnotná náhrada namiesto ACE inhibítorov pacientom s CHSZ systolického typu, ktorí ich netolerujú (kašeľ, angioedém, hypotenzia alebo renálna dysfunkcia) (51, 52).

Okrem toho aj kombinácia sartanov (kandesartan, valsartan) a ACE inhibítorov zlepšuje u pacientov s CHSZ systolického typu symptómy ochorenia a redukuje výskyt hospitalizácií pre zhoršenie srdcového zlyhania (51, 53).

Klinický pohľad má dve stránky: 1. Sartany versus ACE inhibítory. Nedávna klinická štúdia (ELITE II) u pacientov s CHSZ systolického typu nepreukázala väčší benefit losartanu (50 mg/d) oproti kaptoprilu (3 krát 50 mg/d), a kaptopril bol dokonca lepší ako losartan pri ovplyvnení mortality (54). Podobné to bolo aj v klinickej štúdii OPTIMAAL (losartan 50 mg/d vs kaptopril 3 krát 50 mg/d) u pacientov po prekonaní akútneho infarktu myokardu (55). Na rozdiel od toho u pacientov so srdcovým zlyhávaním, so systolickou dysfunkciou ľavej komory alebo obojoma prejavmi po nedávnom akútnom infarkte myokardu bol valsartan (320 mg/d) rovnako účinný ako kaptopril (150 mg/d), a je preto dobrou alternatívou liečby týchto pacientov v prípade intolerancie ACE inhibítorov (56). Losartanovými štúdiami sa dnes vytyka použitie nízkej dávky (50 mg/d). 2. Kombinácia sartan – ACE inhibítor. Touto kombináčnou liečbou sa dosiahli rozdielne výsledky v klinických štúdiách u pacientov s CHSZ a u pacientov s nedávnym prekonaným infarktom myokardu: a) u pacientov s CHSZ pridanie valsartanu (štúdia ValHeFT) k štandardnej liečbe srdcového zlyhávania (ACE inhibítory, BB, diuretikum, digoxín) redukovalo primárny cieľ s 13 % významným poklesom mortality/morbidoty ($p = 0,009$), čo predovšetkým spôsobil pokles výskytu rehospitalizácií pre zhoršenie srdcového zlyhania, nie však samotnej mortality. Otázkou zostalo podanie valsartanu pacientom, ktorí užívali ACE inhibítor a BB (nárast morbidoty/mortality) (53). V klinickej štúdii CHARM (Added arm, prídavné rameno) pridanie kandesartanu k štandardnej liečbe CHSZ významne znížilo ($p = 0,01$) kombinovaný cieľ (oproti placebo) o 15 %, t. j. znížilo kardiovaskulárnu mortalitu alebo hospitalizácie pre zhoršenie srdcového zlyhávania; významne znížilo kardiovaskulárnu mortalitu o 16 % a hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie o 17 %. Medzi kandesartanom a ostatnou liečbou CHSZ nebola prítomná negatívna interakcia liečby, t. j. ACE inhibítormi a BB (52). Táto interakcia sa nepotvrdila ani v štúdii VALIANT (valsartan). Preto v blízkej budúcnosti (prostredníctvom nových Európskych odporúčaní) očakávame podporu pre pridanie sartanov (kandesartan, valsartan) k ACE inhibítormi a BB pacientom s CHSZ. Z praktického hľadiska je potrebné začať liečbu sartanom u pacienta, ktorý sa lieči diuretikami, ACE inhibítormi (ak sú tolerované) a BB, a napriek tomu má prejavy/symptómy srdcového zlyhávania. Na dosiahnutie klinického benefitu treba často použiť vysoké dávky sartanov. b) U pacientov so srdcovým zlyhávaním/dysfunkciou ľavej komory po nedávnom infarkte my-

okardu kombinácia valsartan a kaptopril (štúdia VALIANT) nezlepšila efekt vzhľadom na celkovú a kardiovaskulárnu mortalitu, ako keď sa použil každý z liekov osobitne. Analýza výskytu hospitalizácií pre infarkt myokardu a pre srdcové zlyhávanie preukázala v skupine liečenej valsartanom a kaptoprilom signifikantne nižší výskyt hospitalizácií (17,1 % pacientov, 1 297 hospitalizácií) oproti skupine liečenej kaptoprilom (19,3 % pacientov, 1 437 hospitalizácií), pričom rozdiel bol štatisticky významný.

Na záver treba pripomenúť, že v priebehu uplynulých 20 rokov sa liečebný prístup k CHSZ výrazne zmenil. Dnešná liečba sa nesústreďuje len na symptomatické zlepšenie, ale sa sústreďuje predovšetkým na prevenciu prechodu pacienta s asymptomatickou srdcovou dysfunkciou do štádia symptomatického srdcového zlyhania. Preto sa snaží ovplyvniť najmä prebudenú neurohormonálnu aktivitu v srdci a cirkulácii (aktiváciu renín-angiotenzín-aldosterónového systému a aktiváciu sympatického nervového systému), ktorá podporuje progresiu ochorenia so zvýšením morbidoty a mortality. Evidencia z klinických štúdií preukázala, že potlačenie neurohormonálnej aktivity prináša benefit pacientom nielen vzhľadom na zlepšenie symptómov ochorenia, ale i vzhľadom na priaznivé ovplyvnenie morbidoty a mortality. Úlohou klinickej praxe a praktických internistov či kardiológov v nej je využiť tieto skúsenosti v reálnom živote.

Literatúra

1. Murray-Thomas T, Cowie MR. Epidemiology and clinical aspects of congestive heart failure. *JRAAS* 2003;4:131–136.
2. 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;102:1126–1131.
3. Roger VL, Weston SA, Redfield MM et al. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. *JAMA* 2004;292:344–350.
4. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, et al. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25:300–307.
5. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines 2001. American College of Cardiology. *J Am Coll Cardio* 2001;38:2101–2103.
6. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527–1560.

7. Baker DW. Prevention of heart failure. *J Card Fail* 2002;8:333–346.
8. Linseman JV, Bristow MR. Drug therapy and heart failure prevention. *Circulation* 2003;107:1234–1236.
9. Dei Cas L, Metra M, Nodari S, et al. Prevention and management of chronic heart failure in patients at risk. *Am J Cardiol* 2003;91:10F–17E.
10. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:305–313.
11. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000;356:1949–1954.
12. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration*. *Lancet* 2000;356:1955–1964.
13. Turnbull E. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomized trials. *Lancet* 2003;362:1527–1535.
14. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002;288:2981–2997.
15. Fox KM. 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;362:782–788.
16. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of Heart Failure in Patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003;107:1284–1290.
17. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
18. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987;316:1429–1435.
19. 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.
20. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685–691.
21. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992;327:669–677.
22. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation*. *Lancet* 1999;354:9–12.
23. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993;342:821–828.
24. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1575–1581.
25. Greenberg BH. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors on remodeling in clinical trials. *J Card Fail* 2002;8(Suppl. 6):S486–S490.
26. Cleland JG. ACE inhibitors for “diastolic” heart failure? reasons not to jump to premature conclusions about the efficacy of ACE inhibitors among older patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3:637–639.
27. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al. Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers and spironolactone in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2001;3:495–502.
28. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Functional renal insufficiency during long-term therapy with captopril and enalapril in severe chronic heart failure. *Ann Intern Med* 1987;106:346–354.
29. Packer M. Interaction of prostaglandins and angiotensin II in the modulation of renal function in congestive heart failure. *Circulation* 1988;77(6 Pt 2):164–173.
30. Packer M, Lee WH, Medina N, et al. Influence of diabetes mellitus on changes in left ventricular performance and renal function produced by converting enzyme inhibition in patients with severe chronic heart failure. *Am J Med* 1987;82:1119–1126.
31. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987;57:17–22.
32. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, et al. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999;100:1311–1315.
33. Neuberg GW, Miller AG, O'Connor, et al. Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002;144:31–38.
34. Kiyongi A, Field MJ, Pawsey CC, et al. Metolazone in treatment of severe refractory congestive cardiac failure. *Lancet* 1990;335:29–31.
35. Bristow MR. Beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation* 2000;101:558–569.
36. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. A rationale for the use of beta-blockers as standard treatment for heart failure. *Am Heart J* 2000;139:511–521.
37. The CAPRICORN Investigators. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001;357:1385–1390.
38. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:1349–1355.
39. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651–1658.
40. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999;353:9–13.

-
41. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353:2001–2007.
 42. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215–225.
 43. DIG Investigators Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525–533.
 44. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002;347:1403–1411.
 45. Struthers AD. Aldosterone escape during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in chronic heart failure. *J Card Fail* 1996;2:47–54.
 46. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1689–1697.
 47. Struthers AD. Aldosterone: cardiovascular assault. *Am Heart J* 2002;144(Suppl. 5):S2–S7.
 48. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003;348:1309–1312.
 49. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
 50. Ostergren J, McMurray JJ. Angiotensin receptor blockers in heart failure. *JRAAS* 2003;4:171–175.
 51. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;345:1667–1675.
 52. 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;362:767–771.
 53. 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;362:772–776.
 53. 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;362:767–771.
 54. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial – the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582–1587.
 55. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan 1. *Lancet* 2002;360:752–760.
 56. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003;349:1893–1906.