

Kongres Európskej kardiologickej spoločnosti

1. – 5. september 2007, Viedeň, Rakúsko

Na kongrese bolo „rekordných“ 30 000 účastníkov a bol to najväčší kongres roka 2007. Organizácia kongresu bola vynikajúca. Úroveň bola vysoká, pretože prednášali osobnosti nielen z Európy, ale i z USA, Kanady a ostatného sveta.

Manažment pacienta s chronickým srdcovým zlyhávaním – stav v roku 2007. Ch. Granger (Durham, Severná Karolína, USA) Modelovanie rizika osoby s chronickým srdcovým zlyhávaním a aký to má význam pre prístup k liečbe. Zhodnotenie kardiovaskulárneho rizika pacienta s chronickým srdcovým zlyhávaním (CHSZ). Poznáme tieto prediktory rizika morbidity a mortality: a) demografické, kde dominuje najmä vek (nezriedka ≥ 70 rokov), b) rizikové kardiovaskulárne faktory: hypertenzia, diabetes (tlačí sa do popredia – výskytom aj intenzitou ochorenia, kde osoby vyžadujúce inzulín sú na tom horšie ako osoby bez potreby inzulínovej liečby), c) klinické parametre: hodnota NYHA triedy, úroveň priemernej dennej srdcovej frekvencie, výskyt hypotenzie, pokles telesnej hmotnosti, d) EKG parametre: trvanie QRS komplexu (čím dlhšie, tým horšie pre pacienta), alternans vlny T (TWA), pokles variability srdcovej frekvencie, iné: výskyt arytmií, e) hodnotenie funkčnej zdatnosti osoby: hodnota VO_2 max, hodnota 6-minútovej vzdialenosti chôdzou v metroch, f) biochemické parametre: renálna funkcia (vyjadrená v hodnote sérového kreatinínu alebo v hodnote glomerulárnej filtrácie), hepatálna funkcia podľa parametrov hepatálnej funkcie, anémia podľa hodnoty hemoglobínu alebo hematokritu, hodnota sérového BNP či NT-pro BNP, mineralogram (t. j. sérové natrium a kálium), a ďalšie parametre. Analýza pacienta z práve uvedeného pohľadu poskytuje dokonalejšie jeho rizikovú stratifi-

káciu a z nej sa odvíja liečebný prístup (intenzívnejší, náročnejší, ale u ťažšie chorých aj drahší). Od tejto analýzy závisí tiež odhad prognózy chorého. Aké máme k dispozícii „prognostické hodnotenia“ tohto prístupu z oblasti klinických štúdií: a) Štúdia CHARM: 1. Preukázala, že každý vekový nárast o 10 rokov od veku 60 rokov nahor má hodnotu relatívneho rizika (RR) 1,73 (zvýšenie rizika morbidity a mortality je teda o 73 %). 2. Prítomnosť diabetu má hodnotu RR 1,8 (inzulínový diabetes) a 1,5 (neinzulínový). 3. Pokles ejekčnej frakcie (o 5 % pod hodnotu 45 %) ide vždy s RR 1,14 (zvýšenie morbidity a mortality teda o 14 % a pri hodnote EF 20 % je RR mortality už 2,0). 4. Pokles hmotnosti (u muža, ak je hmotnosť < 71 kg a u ženy, ak je < 59 kg) má hodnotu RR 1,07. 5. Úroveň NYHA triedy: III (RR 1,3) a IV (RR 1,68). 6. Hospitalizácia pre srdcové zlyhávanie: ak v poslednom polroku (RR 1,44), ak v období 6–12 mesiacov dozadu (RR 1,10). Solomon a spol. v *Circulation* 2007 publikovali tieto údaje z USA: celková mortalita má RR 5–6, ak osoba s CHSZ bola rehospitalizovaná v posledných troch mesiacoch, má hodnotu RR 3, ak bola rehospitalizovaná v období 6–12 mesiacov a „len“ RR 2, ak bola rehospitalizovaná v období 12–24 mesiacov. 7. Kardiomegália (echokardiograficky určená alebo pomocou RTG hrudníka odhadovaná) má hodnotu RR 1,26. 8. Niektoré laboratórne výsledky majú dosah na RR pre morbiditu/mortalitu: a) hodnota bilirubínu (jeho zvýšenie) ide s RR 1,14, b) hodnota anizocytózy erytrocytov (dá sa merať automaticky) má hodnotu RR 1,29 (anizocytóza ovplyvňuje: dostupnosťou železa v sére, malnutriácia, funkcia obličiek a podobne – ide teda o akýsi integrujúci činiteľ alebo marker prognózy). Liečebný prístup riadime skúsenosťami, postupujeme podľa Odpo-

rúcaní pre diagnostiku a liečbu pacientov s CHSZ a pomáhajú nám i spomínané parametre alebo markery. Výhodné je používať aj biomarkery (najmä ak sa vyšetrí opakovane). Použitie konkrétnej hodnoty sérového BNP, ale ešte lepšie dynamika hodnoty sérového BNP v sére v čase (teda monitorujúce vývoj ochorenia) povie kardiológovi/internistovi, či pacienta nastavil nielen na dobré lieky, ale i na dobré liekové dávky. Títo pacienti (s použitím vyšetrovania BNP) sú obvykle lepšie liečení a tiež majú lepšiu prognózu. Aj vyšetrovanie kaliémie a kreatinínémie pred zostavením liečebného plánu je užitočné (údaje štúdie CHARM napovedali, že osoby s vyššou kaliémiou a kreatinínémiou mali horšiu prognózu a ťažšie sa nastavovali na „bezpečnú liečbu“). Na záver autor premietol tabuľku s údajmi o „relatívnom“ benefite jednotlivých liečov u osôb s CHSZ: použitie aspirínu ide s redukcii morbiditu/mortality asi o 25 %, použitie statínov o 13 %, ACE inhibítorov o 16 %, betablokátorov o 35 %, spironolaktónu o 30 % a sartanov asi o 12 % (spolu je to 78 % pokles relatívneho rizika) – čiže máme i dobre liečebné prístupy a vieme odhadnúť ich benefity u osôb s CHSZ. Potrebujeme to ale aj v praxi používať. **M. Pfeffer (Boston, Massachusetts, USA) Blokátor renín-angiotenzín-aldosterónového systému u osôb s chronickým srdcovým zlyhávaním.** Dávno vieme, že „moderná liečba“ osôb s CHSZ vyžaduje neurohormonálne tlmenie, a začalo to koncom 80. rokov poznáním efektu ACE inhibítorov (s tmením renín-angiotenzín-aldosterónového systému – RAAS): Vyriešilo to problém liečby osôb s CHSZ? Možno to ešte zlepšiť? Nuž vhodné by bolo, aby sme pacientov liečili i dobrou dávkou ACE inhibítora, aby sa neurohormonálna (RAAS) aktivácia tlmila lepšie (dá sa to odhadovať podľa klinických štúdií, ktoré volili osvedčené ACE inhibítory: kaptopril, trandolapril, ramipril, alebo použitím takej dávky ACE inhibítora, ktorá upraví zvýšenú aktivitu BNP v sére či inú zvýšenú aktivitu iného biomarkera – toto sa však v rutinnej praxi zatiaľ používa málo). Čo nám prinášajú klinické štúdie v tejto oblasti. Štúdia ValHeFT (5 000 pacientov s CHSZ) pred niekoľkými rokmi preukázala, že pridanie valsartanu (oproti placebo) pri dobrej štandardnej liečbe pacientov s CHSZ (vrátane i betablokátorov) neovplyvnilo mortalitu pacientov, ale priaznivo ovplyvnilo ich rehospitalizácie (pokles výskytu až o 27 %). Podskupinová analýza preukázala: a) u asi 7 % skupiny osôb (400 pacientov) bola neznášanlivosť ACE inhibítora a valsartan „efektom“ liečby nahradil plnohodnotne ACE inhibítory (potlačil morbiditu i mortalitu). Podobne sa zachoval i efekt kandesartanu v štúdií CHARM (alternatívne rameno, osoby neznášajúce ACE inhibítory) – teda ak osoba s CHSZ (systolického typu) trpí neznášanlivosťou ACE inhibítora, pomôže vždy sartan (dokladované pre valsartan i kandesartan). b) Ale i dávka použitého sartanu je dôležitá (ukázala to štúdia ELITE II pre losartan, podobne i štúdia OPTIMAAL), kde sa použili nízke dávky losartanu, a preto sa očakávaný efekt poklesu mortality a morbiditu nedosiahol. c) Štúdie CHARM i ValHeFT však tiež preukázali, že pacient s CHSZ (systolickou dysfunkciou) profituje aj z pridania sartanu k liečbe ACE inhibítormi: 1. Kardiovaskulárna mortalita a rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie mali RR -0,85 (teda pokles o 15 percent) v štúdií CHARM a RR 0,84 (teda pokles morbiditu a mortality o 16 percent) v štúdií ValHeFT. 2. Kardiovaskulárna mortalita bola s RR 84 (teda pokles o 16 percent). 3. Rehospitalizácie pre srdcové zlyhávanie mali RR 0,83, teda s poklesom o 17 percent (obidve práve uvedené hodnoty sa získali v štúdií CHARM). d) Štúdia CHARM-Preserved preukázala, že osoby s CHSZ, ale dobrou systolickou funkciou ľavej komory mali malý benefit (RR 0,89, t. j. pokles len o 11 percent) na ovplyvnenie „kardiovaskulárnej mortality a rehospitalizácií pre srdcové zlyhávanie“ (výsledok štatisticky nevýznamný), ale i u tejto skupiny chorých kandesartan priaznivo ovplyvnil rehospitalizácie (RR 0,85 pre počty hospitalizovaných pacientov a RR 0,71 pre počty hospitalizácií). Teda aj u osôb s CHSZ a dobrou systolickou funkciou ľavej komory máme istý (ale významne väčší) benefit liečby sartanmi. Aj štúdia PEP-CHF (tiež osoby s CHSZ a dobrou systolickou funkciou ľavej komory) to potvrdila, kde boli rehospitalizácie tiež priaznivo ovplyvnené (RR 0,86). e) Ako je to s pridaním sartanu do liečby pacientov s CHSZ, ktorí užívajú nielen ACE inhibítory, ale i betablokátor: 1. V štúdií ValHeFT sa „trojkombinácia (ACEI-betablokátor-valsartan)“

ukázala ako „nebezpečná“ s RR -1,4 pre primárny cieľ (išlo tu ale o post-hoc analýzu. 2. V štúdií CHARM-Added sa táto „trojkombinácia“ ukázala nielen bezpečnou, ale i účinnou. 3. Podobne to preukázala i štúdia VALIANT u pacientov po preknanom akútnom infarkte so srdcovým zlyhávaním alebo s dysfunkciou ľavej komory. f) Ešte poznámka, prečo ValHeFT a CHARM „nepreukázali“ úplne totožné výsledky – zaradení pacienti boli rozdielni: v štúdií CHARM bol výskyt príhod na úrovni 25 – 30 % a v štúdií ValHeFT „len“ 15 – 18 %, teda vo ValHeFT štúdií boli zaradení ľahšie chorí pacienti, a preto je výsledok štúdie CHARM dôležitejší. g) Dávkovanie látok v štúdiách: štúdia CHARM bola prísne analyzovaná aj z oblasti regulačnej americkej agentúry FDA. ACE inhibítory u pacientov sa podávali v tejto štúdií vo vysokej dávke oproti iným klinickým štúdiám, porovnanie týchto dávok s realitou klinickej praxe tiež dopadlo dobre, efekt liečby kandesartanom sa však preukázal vo všetkých prípadoch liečby ACE inhibítormi – v skupine bez nich, v skupine s nízkou dávkou ACE inhibítora a i v skupine s vysokou dávkou ACE inhibítora. Analýzu publikoval J McMurray v Am Heart J v roku 2006. h) Ako je to s neurohormonálnou liečbou u pacienta s CHSZ, ak má pacient diuretiká, ACE inhibítory a betablokátor (plus, prídavnú štandardnú liečbu, aspirín, niekedy digoxín, niekedy antikoagulans, niekedy statín...): 1. Môže dostať sartan (pozri vyššie) alebo 2. Dostane antagonistu aldosterónu (spironolaktón alebo eplerenón). Výber robí lekár, pri ťažšej forme srdcového zlyhávania (NYHA III – IV) sa asi pridá k spironolaktónu (podľa štúdie RALES), kde bol efekt veľmi výrazný s RR 0,70. Možná je i kombinácia pridania sartanu a spironolaktónu, avšak iste treba monitorovať renálne funkcie i kaliémiu. 3. Niekedy (pri kontraindikáciách inej liečby) profituje pacient aj z podania „izosorbid-dinitrát plus hydralazín“ a rozhodnutie musí spraviť opäť jeho ošetrojúci lekár. **J. McMurray (Glasgow, Veľká Británia) Komorbidity pri chronickom srdcovom zlyhávaní – diagnostické, prognostické a liečebné záležitosti.** Komorbidity sú u osôb s CHSZ veľmi časté, a to odráža sčasti i veľmi vysoký vek týchto pacientov (obvykle \geq 70 rokov) a mnohokrát etiológia ochorenia – napríklad pri ICHS je častá aj cerebrálna ischemia a jej dôsledky a ischemia dolných končatín, či iných orgánov tela. Jestvuje táto „kategorizácia komorbidít“: a) Podľa etiológie CHSZ: aterosklerotické ochorenie srdca a iných orgánov tela, obvykle má pacient hypertenziu, diabetes, obezitu apod.. b) Podľa následkov: preknaná náhla cievná mozgová príhoda, kladukáčne ťažkosti, prípadne až amputácia nohy a podobne. c) Vyvolané liečbou: diuretiká môžu vyvolať (manifestovať) dnu. d) Vekom podmienené komorbidity: vertebrogénne ťažkosti, artralgie a artrózy s potrebou liečby, ktorá „škodí“ CHSZ (napríklad nesteroidné antireumatiká). e) Iné stavy: renálna dysfunkcia až insuficiencia, hepatálna dysfunkcia, ďalšie. g) Nevyvetlené (doposiaľ) komorbidity: kachexia, anémia a podobne. Konkrétny pacient má niekedy súčasne viac týchto stavov popri CHSZ. Tieto komorbidity determinujú jeho kvalitu života, prognózu dĺžky života a vplyvajú i na výber liečby. Americké údaje poisťovne MEDICARE ponúkajú tiež zaujímavé skutočnosti: a) asi \geq 5 % osôb v ich data banke má viac ako 65 rokov, b) priemerný vek osôb s CHSZ je 79,5 roka (registrovali > 120 000 pacientov), c) až 60 % osôb s CHSZ boli/sú ženy, d) asi \geq 40 % osôb má viac ako päť komorbidít (osoby s CHSZ) a e) hlavné tri faktory/prediktory CHSZ sú: hypertenzia (55 % osôb), diabetes (31 %) a chronická obštrukčná choroba pľúc (31 %). Niektoré z komorbidít sú príčinou ťažkostí pri diagnostike CHSZ, pretože vyvolávajú podobné prejavy/ťažkosti ako vlastné srdcové zlyhávanie. Ide o: fajčenie (kašeľ, dusenie), predsieňová fibrilácia (kde pri vyššej srdcovej frekvencii býva dusenie), anémia (slabosť, dyspnoe), myokardiálna ischemia s jej prejavmi (vrátane dušnosti). Avšak skúsený lekár diagnostiku spraví. Niektoré z komorbidít významne zhoršujú prognózu osoby s CHSZ. Ide najmä o: diabetes, ale aj jeho komplikácie, predsieňová fibrilácia a jej dôsledky (hemodynamické a tromboembolické), anémia (ischemizujúca myokard), renálna insuficiencia (významný rizikový faktor prognózy), chronická obštrukčná choroba pľúc, používanie nesteroidných antireumatik. Diabetes ako komorbida u CHSZ: a) prevalencia diabetikov je asi 20 %, ale ak zoberieme do úvahy aj dysglykémiu, tak je to číslo asi dvakrát vyššie. Teda vzostup glykémie zhoršuje výkonnosť srdca. b) Podľa štúdie

CHARM: u osôb s CHSZ a nízkou ejekčnou frakciou je diabetes veľmi zlým prognostickým faktorom na ovplyvnenie morbiditu a mortality. U osôb s CHSZ, ale so zachovalou systolickou funkciou, je diabetes menej významným prognostickým faktorom. Predsieňová fibrilácia ako komorbidity u CHSZ: a) pri miernej forme srdcového zlyhávania má prevalenciu asi 10 %, ale pri pokročilom srdcovom zlyhávaní je to až 50 % prevalencia. b) Predsieňová fibrilácia zhoršuje symptómy ochorenia, zhoršuje morbiditu i mortalitu. Sila prognostickej predpovede je podobná sile „diabetu“. Renálna dysfunkcia/insuficiencia a srdcové zlyhávanie: a) Ide o častú kombináciu (ak berieme glomerulárnu filtráciu < 60 ml/min za patologickú): štúdia SOLVD-T, t. j. treatment arm (32 % výskyt), štúdia DIG (46 % výskyt) štúdia CHARM: alternatívne rameno (43 %), prídavné rameno (33 %) a rameno s dobrou systolickou funkciou (35 %). b) Prítomnosť renálnej insuficiencie však prudko zhoršuje prognózu i kvalitu života. Spôsobuje tiež problémy pri liečbe (dávka lieku, interval podávania). Anémia a CHSZ: a) O anémii ide vtedy, keď je hemoglobín < 120 g/l. b) Odhady sú asi 20 % výskytu anémie u osôb s CHSZ. c) Anémia zhoršuje prognózu pacientov významne. Často konciduje i s renálnou insuficienciou. Kachexia a srdcové zlyhávanie. Je to prognosticky závažná komorbidity. Čím väčšia kachexia (pokles hmotnosti), tým horšia prognóza. Pokles hmotnosti o 10 kg pri pokročilom CHSZ má hodnotu relatívneho rizika pre mortalitu až „6“/za 1 rok. Ak je pokles hmotnosti 7 – 10 kg, je RR „len“ 2,5 – 3,0/rok. Niektoré lieky „podporujú“ zhoršenie srdcového zlyhávania: a) Roziglitazón zhoršoval stav pacientov a zvyšoval počty rehospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (NEJM 2007;357:28-38). b) Aj nesteroidné

antireumatiká zhoršujú stav srdcového zlyhávania. c) Stav zhoršujú aj viaceré antiarytmiká (proarytmia?, iné mechanizmy?). d) Aj psychiatrické lieky podporujú arytmiu a môžu zhoršiť stav pacientov so srdcovým zlyhávaním. Avšak depresia (demencia) je u starých ľudí s CHSZ časté ochorenie a nie vždy sa možno liečbe týmito antipsychotikami vyhnúť. Veľkým problémom osôb s CHSZ, najmä tých vo vysokom veku, je adherencia k liečbe (pre zabúdanie, osamelosť depresiu a podobne). Ak je táto adherencia nízka, tak prognóza pacientov nie je dobrá. Iným veľkým problémom pri komorbiditách pri CHSZ je prevencia/liečba komorbidít. Má začať dávno pred vznikom CHSZ, liečbou hypertenzie a ďalších rizikových faktorov, prevenciou obezity, podporou pre telesnú aktivitu a podobne. Ak už je však CHSZ prítomné, hľadáme jeho etiológiu. Ak ide o ICHS s klinickými ischemickými prejavmi, tak riešime ako najlepšie vieme rizikové faktory (hypertenzia, fajčenie, diabetes, dyslipidémia) a liečime ischemiu farmakologicky či revaskularizáciou. Ak je prítomná fibrilácia predsiení, upokojíme jej frekvenciu a začneme s prevenciou tromboembolizmu. Upravíme metabolický stav diabetu. Pri renálnej insuficiencii upravíme dávky liekov a bránime hypotenzii a monitorujeme elektrolyty v sére. Teda – pacient s CHSZ je často v reálnej praxi zložitým pacientom. Má veľa komorbidít. Ak chceme zlepšiť prognózu týchto osôb, musíme liečiť nielen srdcové zlyhávanie, ale i komorbidity. Úloha je to náročná, ale možná. Pacienti ju očakávajú s nádejou.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika FN Bratislava, Nemocnica Staré mesto