

SOUČASNÝ STAV A PERSPEKTIVY LÉČBY CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Jan Bultas

II. interní klinika VFN Praha

Chronické srdeční selhání, ač se jedná o chorobu častou a závažnou, bylo donedávna léčeno postupy stovky let starými. „Pouštění žilou“ je postup užívaný již v antice a například digitalisové alkaloidy byly zavedeny k léčbě srdečního selhání před více než dvěma sty lety. Po zavedení diuretik v polovině minulého století, naše léčebné postupy stagnovaly a dlouho jsme neměli možnost ovlivnit nepříznivou prognózu nemocných. Teprve léčebnými postupy cílenými na maladaptčně aktivované regulační mechanismy – systém renin, angiotenzin a aldosteron, spolu se sympatoadrenálním systémem – jsme v devadesátých letech dostali účinné prostředky snižující jak potíže, tak úmrtnost. V posledním desetiletí jsme svědky velikého rozvoje nových farmakologických postupů zaměřených na srdeční selhání. Byla zavedena nová inotropika, příkladem je kalciový senzibilizátor levosimendan, další inotropika jsou vyvíjena. Též v oblasti inhibice systému renin, angiotenzin, aldosteron je řada novinek: inhibitory reninu, inhibitory vazopeptidáz, neutrálních endopeptidáz či nový inhibitor aldosteronových receptorů eplerenon. Konečně i v postupech upravujících nadměrnou retenci tekutin jsou slibně zaváděny blokátory vazopresinových receptorů, neboli aquaretika či natriuretické peptidy.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, farmakoterapie, nové léčebné postupy.

PRESENT SITUATION AND PERSPECTIVES OF CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT

Although a frequent and serious disease chronic heart failure, has been treated until recent times by methods known for hundreds of years. “Phlebotomy” is a method used in antique times and for example digitalis alkaloids were introduced into the treatment of heart failure more than two hundred years ago. Since the introduction of diuretics in mid-last century, our treatment procedures had stagnated and for a long time, there had been no possibility to alter unfavourable prognosis of patients. Only since the introduction of treatment aimed at maladapted regulatory mechanisms – renin, angiotensin and aldosterone system, combined with a sympathoadrenal system – we have been equipped with an effective means to decrease both complaints and mortality. The last decade has witnessed great development of new pharmacological procedures aimed at heart failure. New inotropics were introduced, let the example be calcium sensitizer levosimendan, and other inotropics are under development. There are also numerous innovations in the area of renin, angiotensin, aldosterone system inhibition: renin inhibitors, inhibitors of vasopectidases, neutral endopeptidases or a new aldosterone receptor inhibitor. Finally, the introduction of aquaretics vasopresin receptor inhibitors shows promising in the diuretic treatment.

Key words: chronic heart failure, pharmacotherapy, new treatment methods.

Chronické srdeční selhání je častou a závažnou chorobou. Od sedmého decenia její výskyt v populaci přesahuje deset procent. Prognóza je tak závažná, že jen málo onkologických onemocnění má horší perspektivu. Plných 40 % nemocných s pokročilým srdečním selháním umíralo ještě v devadesátých letech dvacátého století do jednoho roku a průměrná délka života nemocného s mírným selháním se pohybovala kolem 3–5 let. Léčba srdečního selhání se přitom opírala donedávna o postupy převzaté z minulých století. Připomeňme jen „pouštění žilou“, postup, o němž slavný Paul Wood ještě v roce 1968 prohlásil „Nikdy neopomíjet!“. Podobně digoxin byl zaveden do klinické praxe jako diuretikum lékárníkem Williamem Witheringem v roce 1775, poté, co byl dlouho užíván v lidovém léčitelství.

Až do šedesátých let minulého století se v léčbě srdečního selhání mnoho nepokročilo. Ve slavné Pelnářově „Pathologii a terapii nemocí vnitřních“ ještě v roce 1956 prof. Bohumil Prusík shrnuje: „...léčba srdečního selhání se opírá o několikátý denní klid na lůžku, hojnou

veneseckí, omezení soli, velké dávky digitalisu a vstřikování morfia...“. Jak účinná byla léčba založená na těchto základech vidíme z pokračování citace: „I tak však je úprava řídká, získaná rovnováha nestálá a trvá náchylnost k opětovnému projevu obtíží“.

Teprve se zavedením moderních diuretik byla podána nemocným účinná pomoc. Kvalita života se výrazně zlepšila, dodnes však nevíme, zda byla příznivě ovlivněna též prognóza. Zdá se, že tato otázka zůstane ještě dlouho nevyřešena. Jen stěží si dovedeme představit, že by jakoukoli etickou komisí byla schválena studie porovnávající u symptomatických, dušných nemocných diuretikum s placebem. Přínos diuretik na úpravu dušnosti a retence tekutin je totiž obrovský.

Dalším krokem správným směrem bylo zjištění, že vazodilatační léčba, konkrétně kombinace hydralazinu a nitrátu, vedla ke zlepšení prokrvení důležitých orgánů a ve svém důsledku zlepšila prognózu nemocných (studie V-HEFT) (1). Nicméně, ještě dříve než se tuto léčbu podařilo širší zavést, došlo

ke zjištění, že relativně nová skupina – inhibitory ACE – zlepšují prognózu nemocných ještě výrazněji (V-HEFT II) (1). Navíc tento způsob léčby byl nemocnými výrazně lépe tolerován. Plejáda studií s inhibitory ACE poté ukázala, že efekt této skupiny léků na srdeční selhání je možno zevšeobecnit, jedná se class-efekt. Dalším logickým krokem ve farmakologické blokádě hyperaktivované osy renin, angiotenzin, aldosteron bylo zavedení antagonistů aldosteronových receptorů – spironolaktonu a posléze lépe tolerovaného eplerenonu (RALES, EPHEUS) (1). Konečně posledním úhelným kamenem, na němž stojí moderní léčba srdečního selhání, je zavedení blokátorů $\alpha+\beta$ a později čistých β -blokátorů.

V poslední době se objevilo též mnoho léčebných postupů, nejen medikamentózních, ale i postupů postavených na elektroimpulzoterapii (například biventrikulární stimulace s resynchronizací funkce komor či implantace kardioverteru/defibrilátoru). Souběžně se testují nové postupy instrumentální a operační

(kardiomyoplastiky, nové přístupy k revaskularizaci či implantace podpůrných pump). Naděje je i v využití kmenových buněk k regenerační léčbě. Je však nad možnosti tohoto článku shrnout vše nové, proto je cílem probrat současný stav a zejména novinky ve farmakoterapeutickém přístupu.

Srdeční selhání je provázáno subjektivními steskami i orgánovými změnami. *Subjektivní potíže* možno rozčlenit podle příčin do několika podskupin. Příмым důsledkem selhávání levé komory je vzestup plicního žilního tlaku s *plicní kongescí* a *hyposaturací* krve kyslíkem. Kongesce se projeví dušností. Hypoxémie, spolu se sníženým minutovým výdejem vede k poruše prokrvení periferních orgánů. Hypoperfuze mozku se projeví poruchou intelektuálních funkcí, závratěmi a spavostí. V ledvinách, díky poklesu perfuze dochází k aktivaci osy renin, angiotenzin, aldosteron (RAA) s následnou retencí tekutin a soli provázenou periferní vazokonstrikcí. Játra reagují přestavbou a poruchou proteosyntézy. Hypalbuminémie prohlubuje sklon k otokům a k transudaci do tělních dutin, porucha syntézy koagulačních faktorů může vést ke zvýšené krvácivosti. Nedostatečné zásobení svalstva je spojeno s únavností a nevykonností.

Léčbu chronického srdečního selhání je nutno hodnotit z hlediska zlepšení kvality života a zlepšení prognózy. Léčebná opatření ke zlepšení kvality života proto cílíme na *úpravu tkáňové perfuze* a na *snížení retence tekutin*. Zvýšit průtok jednotlivými or-

Tabulka 1. Možnosti léčby CHSS – zásah do etiopatogenetických mechanismů

• zvýšení kontraktility (kardiotonika, sympatomimetika, inhib. PDE III, senzibilizátory kalcia): zlepšení kvality života, ne však prognózy
• zvýšení perfuze cílovými orgány (vazodilatační): pouze kombinace hydralazinu+ISDN zlepšila prognózu
• snížení retence vody a soli (diuretika): zlepšení kvality života, prognóza netestována
• úprava elektronestability (antiarytmika): pravděp. pouze amiodaron zlepšuje prognózu u rizikových nemocných
• snížení rizika trombembol. příhody (antikoagulancia, antiagregancia): účinné ve specifických situacích

Tabulka 2. Možnosti léčby CHSS – zásah do regulačních mechanismů

• ovlivnění sympatikotonie (β -blok., α + β -blok.): zlepšení prognózy, funkce LK i kvality života
• ovlivnění akt. osy RAA (inhib. ACE, blok. aldosteron. rec., blok. AT1, inhib. vazopeptidáz): zlepšení prognózy, funkce LK i kvality života
• ovlivnění aktivace endotelinu (inhibitory rec. ETA,B - darusentan, bosentan aj.): zlepšení funkce LK, prognóza netestována

gány můžeme docílit zlepšením kontraktility pomocí inotropik (kardiotonik), optimalizací srdeční frekvence, optimalizací metabolismu myokardu pomocí metabolicky aktivních léků či snížením periferní rezistence navozením vazodilatace. K *zamezení retence tekutin* a snížení plicního měštnání se desítky let osvědčují diuretika, nově jsou vyvíjeny blokátory vazopresinových receptorů, tzv. „aquaretika“.

Zhoršení prognózy je dáno zejména dlouhodobou *aktivací regulačních mechanismů* – sympatoadrenálního systému, osy RAA, cytokinů a regulačních či transkripčních faktorů. Komplexním mechanismem, tj. sympatickou aktivací, ischemií, iontovou dysbalancí, dysfunkcí iontových kanálů či apoptotickým procesem mohou být vyvolány život akutně ohrožující arytmiie. Maligní

arytmie jsou proto nejčastější příčinou úmrtí nemocných se srdečním selháním. Progresivní deteriorace funkce levé komory vede k *terminálnímu srdečnímu selhání*. Měštnání v žilním řečišti aktivující hemostázu, či srdeční selhání často provázející fibrilace síní, predisponují k *trombembolickým* komplikacím (2).

Zásahy ke zlepšení prognózy jsou cíleny k potlačení nežádoucí hyperaktivity regulačních mechanismů, k úpravě elektrické stability myokardu, k zamezení úbytku kontraktilních elementů nekrotickým či apoptotickým procesem a ovlivnění aktivované hemostázy. Vzhledem k postupné hyperprodukcii fibrózických vláken v myokardu se osvědčilo podávání blokátorů aldosteronových receptorů či se testují inhibitory metaloproteáz degradujících myokardiální matrix (tabulky 1 a 2).

I. PATOFYZIOLOGICKÉ POCHODY PROVÁZEJÍCÍ CHSS JAKO PERSPEKTIVNÍ CÍLE LÉČBY

Chronická ischemie a hyperaktivace regulačních a kompenzačních systémů vede časem k *intersticiální fibróze* s poruchou poddajnosti komor. Ta, spolu s hypertrofií kardiomyocytů, je podkladem *diastolické dysfunkce* levé komory. Vedle přímého mitogenního efektu angiotenzinu II indukujícího hypertrofii myokardu, se na fibróze rozhodující měrou účastní mineralokortikoidy, zejména aldosteron. Fibrotizující efekt je dán přímou stimulací mineralokortikoidních receptorů fibroblastů s následnou hyperprodukcí kolagenu (2, 3, 4).

Souběžně s diastolickou dysfunkcí se rozvíjí *kontraktilní dysfunkce*. Ta je dána zánikem a degenerací myocytů, energetickou deprivací, působením cytokinů a dalšími vlivy. Věřící, že progresivní *úbytek kontraktilních elementů*, tak jak jej vidíme u CHSS, je dán zejména jejich apoptózou. Tento pochod, přirovnávaný k sebevraždě buňky, je aktivován hypoxií, tlakovým přetížením, oxidačním stresem, neúměrnou koncentrací kalcia v sarkoplasmě

či nadměrnou stimulací sympatikem, angiotenzinem II či řadou cytokinů. *Energetická deprivace* vyplývá z případné ischemie, event. může být prohloubena převedením metabolismu na energeticky méně výhodnou β -oxidaci mastných kyselin (2, 3, 5, 6).

Faktorem, který zprvu může kompenzovat úbytek kontraktilních elementů, je *hypertrofie* a *hyperplazie myocytů*. Ta je navozena volumovým a tlakovým přetížením, působením angiotenzinu II (All) a řadou cytokinů (např. kardiotorfinem-1). Bohužel hypertrofie a zejména hyperplazie vede ke zvýšení nároků na prokrvení, což u ICHS nebývá vždy splnitelné a následné prohloubení ischemie může vést k další progresi selhání (2, 3, 4).

Stejně vlivy, jsou-li vystupňovány, mohou navodit *apoptózu* a *nekrózu myocytů* s progresivní dilatací komor. Vedle ischemie se na aktivaci apoptózy podílí též stimulace adrenergických receptorů (α i β 1), receptorů pro All (typ 1), oxidační stres, endotelin-1 a řada

cytokinů, zejména Tumor Necrosis Factor α (TNF α). Právě apoptóza bývá označována za hlavní příčinu *remodelace* srdečních komor. Remodelací myslíme jednak ztrátu optimálního uspořádání syntetických myocytů a změnu sofistikované struktury myokardu ve strukturu chaotickou. To, spolu s přibýváním kolagenu a matrix, přispívá k dilataci komor a progresi selhání (2, 3).

a) Neurohumorální hyperaktivace

Ve vývoji a další progresi CHSS má zcela zásadní úlohu *neurohumorální hyperaktivace*: sympatoadrenální aktivace, aktivace osy RAA, vyplavení endotelinu 1, vyplavení cytokinů a aktivace řady regulačních genů a transkripčních faktorů. Dlouhodobá hyperaktivace těchto systémů vede, jak uvidíme dále, k progresi vlastního selhání, k navození arytmí a v konečném důsledku ke zhoršení prognózy nemocného (4, 7).

Sympatoadrenální aktivace: akutní sympatoadrenální aktivace přispívá k udržení cirkulace. Zvýšení srdeční frekvence a zvýšení kontraktility udržuje srdeční výdej. Periferní vazokonstrikce udržuje dostatečný perfuzní tlak za podmínek náhlého ohrožení, například při zranění (8).

Naopak chronická sympatoadrenální hyperaktivace vede dříve či později ke zhroucení cirkulace. Prohlubuje se ischemie (zvýšením kontraktility a srdeční frekvence), je navozena apoptóza a nekróza myocytů (vzestupem kalciových iontů v sarkoplasmě) a ze stejných příčin, tj. ze zahlcení kalcii jsou indukovány arytmie. Souběžně se postupně zhoršuje kontraktilita (ischemií a zánikem myocytů), dochází k retenci sodíku a vody (zhoršením perfuze ledvin) a navodí se hyperkoagulační stav (aktivací trombocytů) (8). Ve svém důsledku jde jasně o maladaptaci působení (tabulka 3).

Aktivace systému renin – angiotenzin – aldosteron: podobně jako u sympatiku, má též akutní aktivace osy RAA efekt příznivý. Opět zvýšení objemu cirkulující tekutiny (retenci vody a sodíku) a periferní vazokonstrikce (působením Ang II) udržuje srdeční výdej a perfuzní tlak.

Stejně jako u sympatiku, chronická hyperaktivace osy RAA vede k nadměrné retenci sodíku a vody (přímým i aldosteronovým efektem), navozená apoptóza a nekróza myocytů, spolu s proliferací vaziva vede k remodelaci a ztrátě kontraktility. I zde můžeme mluvit o maladaptaci (tabulka 4).

K zajištění fyziologické rovnováhy u tak výkonného systému, jakým systém RAA bezesporu je, jsou souběžně aktivovány dva úzce spolupracující natriuretické a vazodilatační systémy. Prvým je **kininový systém** (bradykinin) s vazodilatačním efektem a druhým je **systém vazodilatačních natriuretických peptidů** (ANP, BNP, CMP a adrenomedulinu). Vazodilatační, natriuretický, diuretický a antiproliferativní efekt je společnou vlastností těchto peptidů (2, 3).

Aktivace ostatních regulačních mechanismů: také akutní vyplavení *endotelinu-1* je pro přežití jedince výhodné (vazokonstrikce a zvýšení kontraktility), zato chronické působení (indukce apoptózy a zvýšení syntézy kolagenu) je nevýhodné. Obdobně zvýšení prozánětlivých cytokinů hraje významnou úlohu. Popisováno je zvýšení syntézy tumor necrosis factor- α (TNF α) a interleukinu-6 u CHSS. Oba tyto cytokiny mají negativní vliv na kontraktilitu myokardu. Působení dlouhodobého zvýšení jejich hladin, jak to vidíme u chronických zánětlivých onemocnění, stojí zřejmě v pozadí za progresivní dysfunkcí levé srdeční komory.

Z tohoto teoretického úvodu vyplývá „filozofie“ blokády nevýhodné hyperaktivace hlavních regulačních mechanismů při léčbě chronického srdečního selhání. Sympatoadrenální blokáda

Tabulka 3. Krátkodobý a dlouhodobý efekt sympatoadrenální aktivace

Akutní adaptace	Chron. maladaptace
→ zvýšení srdeční frekvence → zvýšení kontraktility → periferní vazokonstrikce (udržení srdečního výdeje a perfuzního tlaku) ⇒ UDRŽENÍ CÍRKULACE	→ prohloubení ischemie → nekróza a apoptóza myoc. → retence sodíku a vody → proarytmický efekt → inzulinorezistence → aktivace trombocytů ⇒ ZHROUCENÍ CÍRKULACE

Tabulka 4. Krátkodobý a dlouhodobý efekt aktivace osy RAA

Akutní adaptace	Chron. maladaptace
→ zvýšení objemu cirkulující tekutiny → periferní vazokonstrikce (udržení srdečního výdeje a perfuzního tlaku) ⇒ UDRŽENÍ CÍRKULACE	→ retence sodíku a vody → nekróza a apoptóza myocytů → nekróza a apoptóza myocytů → proliferace vaziva → inhibice fibrinolýzy PAI-1 → aktivace sympatiku ⇒ ZHROUCENÍ CÍRKULACE

a inhibice osy RAA má již neodmyslitelné místo v klinické praxi. Význam postupů blokujících endotelin-1 či některé cytokiny je teprve prověřován (9, 10).

b) Remodelace levé srdeční komory

Chronické srdeční selhání je zpravidla předcházeno dramatickou změnou v geometrickém uspořádání levé komory. Změny se týkají nejen makroskopických změn (dilatace komory a ztenčení stěny), ale též dezorganizace jemné architektury komplexu myofibril, vedoucí k porušení mechaniky kontrakce a k excentrické hypertrofii kardiomyocytů. Právě excentrická hypertrofie je nevýhodná. Na rozdíl od koncentrické hypertrofie, kdy dochází k paralelnímu uspořádání sarkomer, excentrická hypertrofie je charakterizována sériovým uspořádáním vedoucím k hemodynamicky nevýhodné dilataci (2, 3).

c) Energetický metabolismus myokardu

Za fyziologických podmínek je hlavním zdrojem energie (ve formě ATP) „spalování“ dvojháhlíkového řetězce v Krebsově cyklu. Hlavním zdrojem tohoto meziprojektu vstupujícího do cyklu jako acetyl-koenzym A je β -oxidace mastných kyselin. Pouze necelá třetina energie je hrazena energeticky výhodnější glykolýzou. Při glykolýze totiž ve fázi anaerobní glykolýzy vzniká část makroergních fosfátů bez potřeby kyslíku. Je-li dostatečná nabídka acetyl-CoA z β -oxidace mastných kyselin, je glykolýza utlumena. Tak je tomu právě u srdečního selhání. Větší energetický zisk na jednotku kyslíku je výhodný zejména u myokardiální ischemie a srdečního selhání, kdy bývá hypertrofie myofibril a porucha perfuze. Útlum utlizení mastných kyselin a stimulace glykolýzy je jednou z perspektivních cest zlepšení energetického metabolismu selhávajícího myokardu (3, 6).

d) Metabolismus kalcia v myokardu

Periodicitu excitace, kontrakce a relaxace myokardu je řízena změnami koncentrace ionizovaného kalcia v cytoplasmě. Depolarizační vlna šířící se od endokardu k epikardu depolarizuje sarkolemu a aktivuje kalciový kanál typu L. Malé množství vápníku pronikající do sarkoplazmy stimuluje ryanodinový receptor sarkoplazmatického retikula k uvolnění většího množství kalcia z této „cisterny“. Toto zvýšení koncentrace kalcia umožní vlastní kontrakci. K zabezpečení relaxace je nutno opět kalcium ze sarkoplazmy kardiomyocytu snížit. Odčerpání je aktivní proces, kdy sarkoplazmatická kalciová ATPáza (SERCA) pumpuje kalcium zpět do sarkoplazmatického retikula. Aktivita této ATPázy je řízena regulačním proteinem fosfolambanem, který inhibicí této pumpy kontroluje intracelulární koncentraci vápníku. Na této úrovni působí také adrenergní receptory β , které potencují uvolnění kalcia ze sarkoplazmatického retikula. Tento efekt je zodpovědný za pozitivně inotropní efekt sympatomimetik (8, 10, 11).

Aktivita regulačních mechanismů řídících periodické kolísání koncentrace iontů vápníku je kontrolována jedním společným principem: fosforylací klíčových proteinů enzymem fosfokinázou A. Ta fosforyluje jak kalciový kanál typu L, tak ryanodinový receptor, fosfolamban či troponin I, protein účastnící se kontrakce. Aktivita fosfokinázy A je stimulována cyklickým adenosin monofosfátem (cAMP), proto inhibitory fosfodiesterázy (které hydrolyzují cAMP) zvyšují sílu kontrakce.

Při CHSS je hustota SERCA na povrchu sarkoplazmatického retikula výrazně snížena. Naopak aktivita $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ je aktivována a kalcium je pumpováno do buňky. Výsledkem je zvýšení sarkoplazmatické koncentrace kalcia s menším kolísáním jeho koncentrace během srdeční revoluce (obrázky 1 a 2). To se odrazí v nižší poddajnosti levé komory, elektrickou nestabilitou se snížením

fibrilačního prahu a aktivací apoptotického procesu. Postupy aktivující sarkoplazmatickou ATPázu, či tlumící aktivitu fosfolambanu, jsou proto ve středu zájmu farmakologů (12, 13, 14).

Druhým mechanismem, který zprostředkovává transport sodíku a vápníku přes membránu, je $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ pumpa, jejíž aktivita se sekundárně zvyšuje u srdečního selhání endogenními látkami podobnými digitalisu či přímo léčbou digoxinem.

e) Iontové kanály u srdečního selhání

Arytmie jsou nejčastější příčinou úmrtí nemocných s CHSS. Vedle sympatoadrenální aktivity a zatížení kalcíem se na vzniku poruch srdečního rytmu podílí poruchy iontových kanálů. Správná funkce těchto pump je nutná k udržení napětí na membránách. To je důležité pro dobré vedení vzruchu, koordinovanou kontrakci a elektrickou stabilitu myokardu. Myocyty selhávajícího myokardu vykazují prodloužení akčního potenciálu, které bývá spojeno se vznikem arytmií spojených s „dlouhým QT“. Podkladem této elektrofyziologické abnormality je selektivní potlačení funkce dvou kaliových kanálů (I_{Kr} a I_{Ks}).

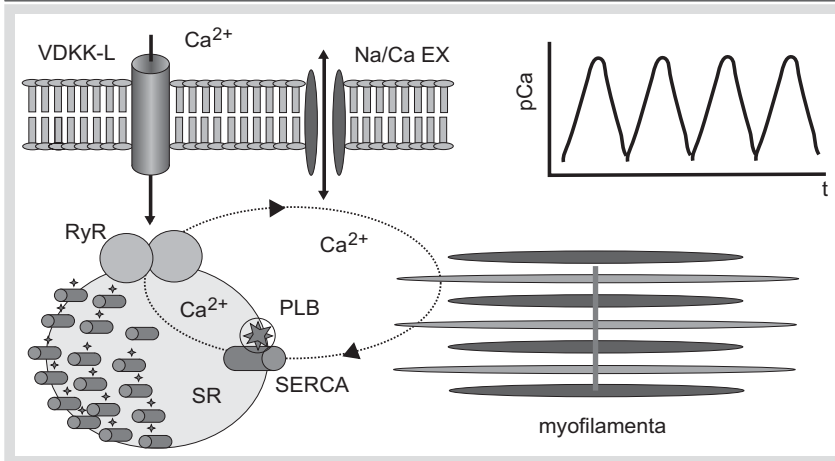
Šíření vzruchu v myokardu není zprostředkováno jen preformovaným převodním systémem. Důležitým způsobem koordinujícím kontrakci sousedních myocytů je spojení můstky tvořenými nespecifickými iontovými kanály (tzv. „gap junctions“). Jejich molekulárním podkladem je protein – connexin. V experimentu vedl deficit těchto můstků k častým maligním arytmiím. Rovněž u srdečního selhání je popsána významně snížená aktivita connexinu. Nové léčebné přístupy hledají možnosti restaurace správné funkce iontových kanálů, dosavadní antiarytmika se zatím mnoho neosvědčila (15).

f) Genetické vlivy u srdečního selhání

Lidský genom představuje ohromné množství více než 3 gigabází v sekvencích DNA, které tvoří asi 30–35 tisíc genů určujících více než 100 tisíc bílkovinných molekul. Při udržování a předávání informace pomocí sekvence párů bází DNA mohou vznikat chyby. Naprostá většina je daná odchylkou jednoho páru, tedy bodovou mutací. Změny, které vedou k záměně aminokyseliny, mohou vést ke změně struktury a aktivity enzymu, iontové pumpy, receptoru či např. skeletálního proteinu. Závažné poruchy syntézy důležitých proteinů jsou většinou vývojem eliminovány. Méně závažné odchylky funkce však mohou být v populaci časté. V našich více než 30 tisících genů je známo asi dva miliony takovýchto odchylek – *polymorfizmů*. Obecně je polymorfismus definován jako odchylka v sekvenci DNA, která je přítomna nejméně v 1% populace, často však bývá rozšířena v daleko větší části jedinců. Polymorfismus

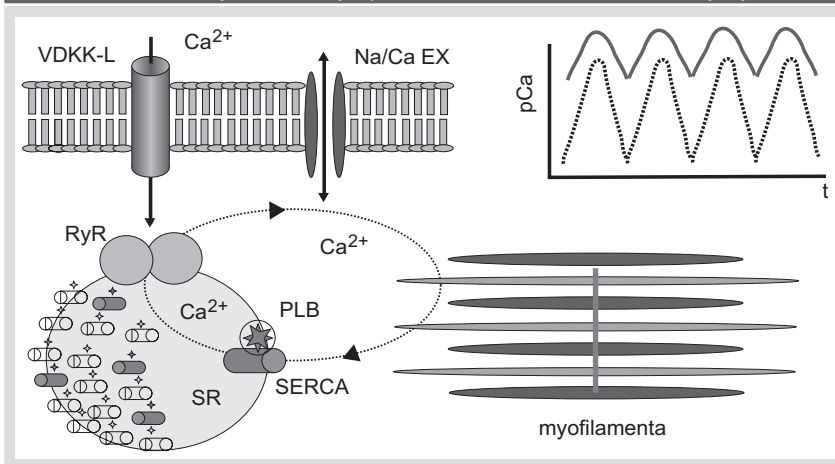
Obrazek 1. Sdružení excitace-kontrakce za fyziologického stavu

Změny elektrického pole při postupující depolarizační vlně v myokardu aktivují voltáž dependentní kalciový kanál typu L (VDKK-L). Malé změny koncentrace kalcia vyvolané zvýšením propustnosti tohoto kanálu aktivují ryanodinový receptor (RyR) v sarkoplazmatickém retikulu a je uvolněno větší množství kalcia do cytoplazmy. Vytvořením komplexu troponinu C s kalcíem je aktivována vlastní kontrakce myofibril. Kalcium z cytoplazmy je odčerpáno pomocí pumpy sarkoplazmatické kalciové ATPázy (SERCA) zpět do zásobárny v sarkoplazmatickém retikulu. Aktivita SERCA je inhibována regulačním proteinem fosfolambanem (PLB). Vlastní hladina kalcia je kontrolována převážně sodíko/vápníkovou pumpou ($\text{Na}/\text{Ca EX}$). Správnou funkcí všech jednotlivých složek je zajištěno optimální kolísání koncentrace kalcia během srdečního cyklu



Obrazek 2. Sdružení excitace-kontrakce u srdečního selhání

Srdeční selhání vede k potlačení exprese SERCA na povrchu endoplazmatického retikula a snižuje se množství kalcia vstřebaného zpět z cytoplazmy. To, spolu se zvýšenou aktivitou sodíko/vápníkového kanálu vede ke zvýšení koncentrace a výrazně menšímu kolísání kalcia v cytoplasmě během celého srdečního cyklu. Výsledkem je snížení poddajnosti a postupné zhoršování kontraktility levé komory, spolu se vznikem elektrické nestability myokardu



na úrovni receptorů, proteinů iontových kanálů či enzymů má význam též v etiopatogenezi i v odpovědi na léčbu u nemocných s CHSS. Často je k manifestaci abnormality potřeba souhry několika polymorfizmů současně.

Příkladem, jak se souhra dvou polymorfizmů uplatní v etiopatogenezi, je polymorfismus adrenergního receptoru. Uvolnění noradrenalinu z presynaptického zakončení je tlumeno adrenergním receptorem $\alpha_2\text{c}$. V populaci je rozšířen (4–40%) polymorfismus *Del32-325* se sníženou aktivitou tohoto inhibičního receptoru, což vede k vyššímu uvolnění noradrenalinu ze synapse. Dále je znám polymorfismus (*arg389*) postsynaptického receptoru β_1 s vyšší aktivitou, který je rozšířen asi u 15% populace. Přítom-

nost polymorfismu tohoto aktivačního receptoru zvyšuje intenzitu sympatické stimulace a odpověď kardiomyocytu. Izolované polymorfismy adrenergních receptorů $\text{AR}\alpha_2\text{c}$ (*Del32-325*) a $\text{AR}\beta_1$ (*arg389*) nezvyšují riziko srdečního selhání. Při kombinaci obou polymorfizmů je riziko vývoje CHSS několikrát častější než v kontrolní populaci. Také odpověď na léčbu chronického srdečního selhání je ovlivňována polymorfismem regulačních systémů. Příkladem je příznivější ovlivnění prognózy β -blokátory u nositelů výše uvedeného genotypu *ACE D/D* (spojenou s vyšší koncentrací angiotenzinu II). Je pravděpodobné, že vyšší aktivace regulačních mechanismů dává předpoklad lepšímu uplatnění inhibiční terapie (16).

II. FARMAKOTERAPIE CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

Léčbu srdečního selhání cílíme na řadu patofyziologických pochodů. Tlumíme hyperaktivovanou neurohumorální aktivaci, upravujeme energetický metabolismus myokardu a porušenou kontraktilitu, bojujeme s elektrickou nestabilitou myokardu, upravujeme retenci tekutin a solí a konečně se snažíme normalizovat hyperkoagulační stav (tabulka 5).

a) Inhibice sympato-adrenální hyperaktivity β -blokátory

Nadměrnou aktivaci sympatiku můžeme inhibovat na různých úrovních: na úrovni kůry, mozkového kmene, přenosu na neuronu či na úrovni periferního receptoru. Prakticky jediným postupem, který je v léčbě CHSS využíván, je blokáda α či β receptorů: blokáda α i β receptorů *karvedilolem* či specifická blokáda receptorů β_1 tzv. kardioselektivními β -blokátory.

Zavedení β -blokátorů do léčby srdečního selhání bylo překvapením: β -blokátory snižují kontraktilitu, a proto k jejich podání byla zprvu nedůvěra. Při chronické léčbě však bylo doloženo, že β -blokátory naopak kontraktilitu zvyšují, upravují ejekční frakci a zlepšují kvalitu života i prognózu nemocných. Vtip je v tom, že léčbu zahajujeme velmi malými dávkami léku, zpravidla osminou dávky cílové, na kterou postupně stoupáme.

Přesný mechanismus účinku β -blokátorů není do detailu jasný, jisté je však komplexní působení. U CHSS se uplatní *antiischemický efekt*, vedoucí ke zlepšení myokardiální perfuze a snížení metabolických nároků. Význam má určitě *antiarytmické působení*, kdy β -blokátory zvyšují fibrilační práh a potlačují zejména komorové arytmie. Třetí a možná nejdůležitější efekt je *inhibice nežádoucích regulačních mechanismů*: nadměrné stimulace katecholaminy, angiotenzinem II i aldosteronem. Výsledkem je zlepšení kontraktility, zabránění remodelace levé komory a úprava elektrické nestability myokardu (7, 8, 14).

Podávání β -blokátorů u srdečního selhání je jedním z největších úspěchů ve farmakologii kardiovaskulárních onemocnění. V klinických studiích bylo sledováno více než 13 tisíc nemocných léčených lege artis inhibitory ACE, diuretiky a digoxinem, kterým byl randomizovanou formou podáván buď β -blokátor nebo placebo. Na těchto studiích lze dokumentovat nejen zlepšení kvality života, zvýšení tolerance zátěže a zlepšení funkce levé komory (měřeno vzestupem ejekční frakce či poklesem tlaků v zaklíněné plicnici), ale též snížení mortality. Při užití kardioselektivních β -blokátorů byl pozorován pokles úmrtnosti nemocných s mírným až pokročilým selháním (NYHA II-III) o 30–35 %. Je-li podáván karvedilol, je zlepšení prognózy v této skupině ještě větší.

Prvá větší mortalitní studie – CIBIS II – prověřovala efekt kardioselektivního *bisoprololu* u téměř třech tisíc nemocných se středně závažným srdečním selháním (limitujícím kritériem byla ejekční frakce maximálně 35 %) (1, 2). Během 15 měsíců léčby byl dokumentován pokles mortality o 34 %! Druhá byla studie MERIT-HF s *metoprololem*. Do této studie byly zařazeny čtyři tisíce nemocných s ejekční frakcí maximálně 40 %. Již po roce bylo pozorováno snížení celkové úmrtnosti, stejně jako ve studii CIBIS II, tj. 34 % (1, 2).

Jediná studie byla zatím provedena u CHSS s neselektivním β -blokátorem. Ve studii BEST byl podáván ve stejném uspořádání *bucindolol*. Do této studie bylo zařazeno velké procento Afroameričanů. U nich β -blokátor nevedl ke snížení mortality, u zbytku nemocných došlo ke snížení mortality o 18 %. Zdá se, že Afroameričané mají odlišné regulační mechanismy, nad sympatoadrenálním systémem převládá regulace pomocí osy RAA (1, 2).

Nejvýraznějšího snížení mortality u CHSS ze všech zatím testovaných léků bylo dosaženo s blokátorem receptorů $\alpha+\beta$, s *karvedilolem*. Karvedilol působí jako mírně selektivní β -blokátor (afinita k receptorům β_1 je asi 20× vyšší) s významnou vazodilatační složkou danou α -sympatolytickým účinkem. Navíc je přítomen silný antioxidační efekt, jehož klinický význam nebyl zatím zhodnocen. S karvedilolem bylo provedeno mnoho studií u CHSS. U nemocných se středně pokročilým srdečním selháním (NYHA II+III) je nejvýznamnější US Carvedilol Trial. V této studii, do které bylo zařazeno více než tisíc symptomatických nemocných sledovaných 6–12 měsíců, poklesla celková mortalita o 65 % (náhlé úmrtí se snížilo o 55 % a úmrtí na progresi srdečního selhání kleslo o 79 %). Oproti předchozím studiím CIBIS II a MERIT HF však tato studie nebyla zdaleka tak rozsáhlá a netrvala dostatečně dlouho. Proto je nutno mít na mysli, že i když snížení mortality bylo vysoce významné, je těžko efekt karvedilolu a selektivních β -blokátorů u středně symptomatických nemocných srovnávat (1, 2).

Porovnání účinku karvedilolu a retardovaného metoprololu přinesla studie COMET. Výhrady, že metoprolol nebyl v této studii podáván ve formě ZOK, nejsou tak zásadní. Daleko významnější skutečností však je, že

cílová dávka metoprololu byla jen 100 mg. Toto množství nemuselo být dávkou optimální. Ve studii MERIT-HF byla totiž cílová dávka 200 mg. Nicméně pokles mortality v karvedilolové větvi o 17 % po 4–6 letech léčby proti větvi metoprololové je výsledek sice významný, ale studie opět nedala definitivní odpověď, zda karvedilol, je zásadně lepší (tabulka 6).

Karvedilol byl jako jediný testován u nemocných s nejpokročilejším srdečním selháním. Do studie COPENICUS bylo zařazeno celkem více než dva tisíce nemocných ve stadiu NYHA IV, s ejekční frakcí pod 25 %. Po roce léčby karvedilolem byl pozorován pokles celkové mortality o 35 %. Naopak studie CAPRICORN testovala asi dva tisíce asymptomatických i symptomatických nemocných v subakutní fázi infarktu myokardu. Podmínkou zařazení bylo snížení ejekční frakce na 40 % či méně. I v této studii byl pozorován pokles celkové úmrtnosti o 23 % (1, 2).

Srovnáme-li efekt karvedilolu a kardioselektivních β -blokátorů, je patrný srovnatelný dopad na pokles náhlé smrti, u karvedilolu však výrazněji poklesla četnost úmrtí na terminální srdeční selhání (tabulka 6). Na tomto efektu by se mohl podílet vazodilatační efekt karvedilolu daný blokádou receptorů α_1 . Právě vazodilatace s poklesem periferní rezistence může vést k zachování funkce levé komory.

Léčba β -blokátory, i při svých přesvědčivých přednostech, není zdaleka dostatečně využívána. Léčbu by měl zahajovat nejen kardiolog či internista, ale jistě i zkušenější praktický lékař. Jen je nutno zdůraznit, že při navedení nemocného na léčbu β -blokátory je nutno dodržet tyto zásady: léčba by měla být započata pouze u stabilizovaného nemocného. Prvá dávka musí být nízká, řádově 1/8 dávky cílové a při uspokojivé toleranci pozvolna po 2–3 týdnech dávku zvyšujeme. Vzhledem k tomu, že byl dokumentován vztah mezi dávkou a účinkem, tj. snížením mortality, měli by-

Tabulka 5. Perspektivní cíle léčby CHSS

1. neurohumorální aktivace
2. energetický metabolismus a kontraktilita
3. elektrická nestabilita myokardu
4. retence tekutin a solí
5. hyperkoagulační stav

Tabulka 6. Srovnání účinku β -blokátorů a karvedilolu

	US Carvedilol	CIBIS II	MERIT HF
celk. mortalita	-65 %	-34 %	-34 %
náhlá smrt	-55 %	-44 %	-41 %
selhání pumpy	-79 %	-26 %	-49 %
výraznější efekt karvedilolu může být vysvětlen vazodilatací – větší efekt na selhání LK, srovnatelný efekt antiarytmický			

chom se snažit dosáhnout cílové dávky. Ta je u karvedilolu 2×25 mg, u metoprololu 200 mg a u bisoprololu 10 mg.

Léčba srdečního selhání β -blokátory je nedoceněna a řadě indikovaným nemocným není dopřána. Snad je to přetrvávající obava z β -blokátorů u srdečního selhání, obava z nežádoucích účinků. Ta však není opodstatněna. Ve výše uvedených studiích totiž naprostá většina nemocných hladce dosáhla cílových dávek β -blokátoru. Počet pacientů, u kterých bylo nutno léčbu přerušit pro nežádoucí účinky, byl zpravidla vyšší ve větvích s placebem. Špatné snášenlivosti se tedy při lege artis vedené léčbě nemusíme obávat. Na tomto místě je nutno upozornit, že se změnil názor i na kontraindikace. Z řady studií je zřejmé, že výrazně kardioselektivní β -blokátory je možno bez obav podávat i u nemocných s bronchiální obstrukcí. Řada retrospektivních studií analyzujících desítky tisíc nemocných s chronickou bronchitidou či s astmatem i prospektivních studií u stabilizovaných astmatiků ukazují bezpečnost a účinnost β -lytické léčby i u této podskupiny nemocných. Druhým mýtem, který padl, je představa, že β -blokátory jsou méně vhodné u diabetiků. Naopak je ověřeno, že právě u diabetiků je přínos betalytické léčby největší!

b) Inhibice hyperaktivované osy RAA

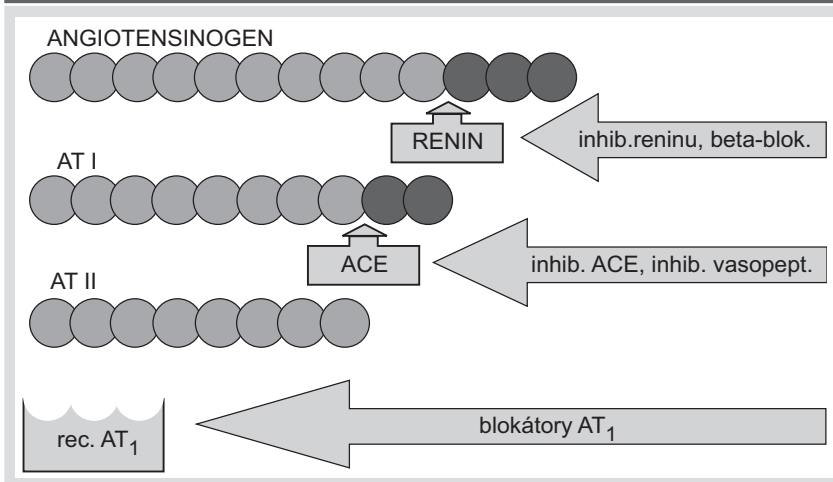
Podobně jako dlouhodobě zvýšená aktivita sympatiku, tak i hyperaktivace osy RAA má negativní dopad na vývoj srdečního selhání. Z těchto důvodů je žádoucí aktivitu tohoto systému brzdit. Zasáhnout lze na různých úrovních (tabulka 7).

Výdej reninu je kontrolován sympatikem, proto β -blokátory systém výrazně tlumí. Nově jsou vyvíjeny specifické *inhibitory reninu*. Na další etáži můžeme působit inhibitory enzymu konvertujícího neaktivní angiotenzin I na aktivní angiotenzin II a degradujícího bradykinin, neboli *ACE-inhibitory*. Na této úrovni zasahují i *inhibitory vazopeptidáz*. Ty však inhibují nejen ACE, ale blokují též méně specifické neutrální peptidázy, které působí obdobně jako ACE. Navíc inhibitory vazopeptidáz zpomalují degradaci vazodilatačně, natriuretický a diuretický působících peptidů: atriálního natriuretického peptidu (ANP), natriuretického peptidu typu B a typu C (BNP a CNP) a adrenomedulinu. V periférii, přímo na receptorech pro angiotenzin II působí *antagonisté receptorů AT₁*, neboli *sartany*. Tyto receptory zprostředkují většinu účinku angiotenzinu II (zprostředkují zejm. zvýšení příjmu vody a snížení ztráty vody a sodíku, navození vazokonstrikce a inhibice fibrinolýzy). Obdobně *blokátory aldosteronových receptorů* působí v periférii a snižují

Tabulka 7. Možnosti ovlivnění syst. RAA

• inhibitory reninu (RAA)
• β -blokátory (RAA)
• inhib. ACE (RAA i kininový systém)
• antag. receptorů AT ₁ (sartany) (RAA)
• blok. aldosteron. receptorů (RAA)
• inhib. vazopeptidáz (RAA, kininový systém i natriuret. peptidy)
• inhib. neutr. endopeptidáz (RAA i kinin. systém)

Obrázek 3. Schéma aktivace angiotenzinu II a možnosti léčebného zásahu



negativní dopad hyperaktivace mineralokortikoidů (2, 3, 4, 14).

1. Inhibitory reninu

Renin-proteáza, která konvertuje angiotenzinogen na angiotenzin I, je rate-limiting krokem v aktivaci osy RAA. Skutečnost, že se jedná o první krok v aktivaci systému, činí renin atraktivním místem pro inhibici celé osy (obrázek 3). Další výhodou je, že renin má vysokou specifitu k angiotenzinogenu a jeho případná inhibice neovlivní jiné fyziologické děje. Konečně třetí předností této strategie je, že konverze angiotenzinogenu nemá alternativní cestu, renin je jedinou proteázou v tomto kroku. V klinických studiích u nemocných se srdečním selháním byly srovnávány inhibitory reninu (např. remikiren) s inhibitory ACE. Hemodynamický efekt byl srovnatelný, tolerance inhibitorů reninu byla lepší. Celá řada inhibitorů reninu byla testována, bohužel pro nízkou biologickou dostupnost a vysoké náklady na syntézu byl i přes velmi nadějně výsledky vývoj zastaven. Nicméně několik developerských firem ve vývoji pokračuje. Slibnými jsou např. aliskiren či Ro-66-1132 (17, 18).

2. Inhibitory ACE

Tato skupina léků se v léčbě CHSS velmi dobře prosadila. Na základě klinických studií na více než sedm tisících pacientů bylo dokumentováno zlepšení kvality života, zvýšení tolerance zátěže, zlepšení funkce levé komory a snížení úmrtnosti o 20–30%. Výsledky

jednotlivých studií (např. VHEFT-2, SOLVD, AIRE), jsou konzistentní a jsou obecně známy (1, 2).

Mechanismus účinku inhibitorů ACE je komplexní: klesá periferní cévní rezistence, snižuje se uvolňování aldosteronu a antidiuretického hormonu, což spolu s potlačením pocitu žízně snižuje retenci sodíku a vody. Dále dochází ke specifické dilataci vas efferens. Rezultující pokles intraglomerulárního tlaku vede na jedné straně ke snížení glomerulární filtrace, na straně druhé však významně zpomaluje progresi nefropatie. Hemostáza je ovlivněna stimulací fibrinolýzy (zvýšením aktivity aktivátoru tkáňového plazminogenu). Remodelace srdečních komor je příznivě ovlivněna poklesem antimitogenní aktivity a inhibicí apoptózy.

Inhibitory ACE jsou indikovány u latentního i manifestního srdečního selhání, dobře působí v kombinaci s β -blokátory. U CHSS jsou účinné již od nízkých dávek, nicméně vyšší dávky jsou pravděpodobně mírně účinnější. Ve studii ATLAS byl zaznamenán pouze 8% rozdíl mortality při srovnání nízkých a vysokých dávek lisinoprilu. U nemocných s latentní či manifestní insuficiencí levé komory by se měly inhibitory ACE podat co nejdříve, optimálně časné po překonaném infarktu. Přednost dáváme inhibitorům ACE s delší dobou účinku. Tolerance inhibitorů ACE bývá dobrá. Bohužel, asi u 20% nemocných se setkáváme s dráždivým kašlem, který nás nutí u části nemocných léčbu přerušit. Alternativou léčby jsou pak u těchto nemocných blokátory angiotenzinových receptorů, sartany (1, 2).

3. Antagonisté receptorů AT₁ pro angiotenzin II (sartany)

Angiotenzin II (All) stimuluje receptory AT₁ a AT₂. Receptory AT₁ jsou zodpovědné za téměř veškerý efekt All (sekreci aldosteronu, vazokonstrikci a retenci sodíku). Receptory AT₂ mají snad jen mitogenní efekt. Z těchto důvodů mají antagonisté receptorů AT₁ v klinice rozhodující význam. Důvody k jejich podávání jsou dva. Prvým je výše zmíněná nesnášenlivost inhibitorů ACE. Druhým je skutečnost, že konverze AI na All je zprostředkována vedle ACE též nespecifickými tkáňovými proteázami. Za patologických stavů význam tkáňových proteáz roste, např. při srdečním selhání až 30 % AI je konvertováno touto cestou. Blokáda osy RAA pomocí blokátorů AT₁ je tedy účinnější. Nevýhodou na straně druhé je, že antagonisté AT₁ nezvyšují hladinu bradykininu, o což je výsledný farmakodynamický efekt této skupiny léků bohužel ochuzen (2, 3).

K léčbě srdečního selhání byly antagonisté AT₁ zavedeny nedávno. Neškodí proto stručně zmínit studie, na základě kterých byla tato léčba schválena. Prvou, mortalitní studií byla studie ELITE II (1). V této studii byl porovnáván efekt *losartanu* s *kaptopilem* u 3000 nemocných se středně těžkým srdečním selháním a s ejekční frakcí pod 40 %. Určitým překvapením bylo, že mortalita byla v losartanové větvi nevýznamně horší (o 16 %). Druhou studií byla studie VAL-HEFT (1). Do té bylo zařazeno 5000 nemocných léčených klasickou léčbou, naprostá většina (92 %) byla léčena též inhibitory ACE, asi třetina též β -blokátory. V aktivní větvi byl k zavedené léčbě přidán *valsartan*, kontrolní skupina byla placebová. Při vyhodnocení studie bylo zjištěno, že mortalita byla v obou větvích stejná (19,7 % vs 19,4 %), nutnost hospitalizace však výrazně klesla o 27,5 % při *valsartanu*. Zajímavější však byla analýza podskupin. Nemocní, kteří nebyli léčeni inhibitory ACE, profitovali z *valsartanu* významně, mortalita klesla o třetinu. Bohužel tato skupina byla malá, takže závěr nelze zevšeobecňovat. Na druhé straně v podskupině léčené *valsartanem* a β -blokátory stoupla mortalita o 63 %. Tento náleze je o to více alarmující, neboť u stejné skupiny, tj. u kombinace *losartanu* a β -blokátoru ve studii ELITE II, stoupla mortalita dokonce o 77 %! Ani zde však počty nemocných nebyly dostatečné, takže tyto nálezy nejsou obecně platné.

Rehabilitaci účinku sartanů přinesla recentně zveřejněná velká studie CHARM s *kardesartanem* (1). Ta probíhala ve třech paralelních větvích. Do první, „alternative“ větve, byli zařazeni nemocní s nízkou ejekční frakcí (do 30 %) a s intolerancí inhibitorů ACE. Do druhé, „added“ větve, zase nemocní s nízkou ejekční frakcí, ale jim byl přidán *kardesartan* ke stávající léčbě inhibitory ACE. Konečně třetí, „preserved“ větve, testovala populaci se srdečním

selháním a se zachovanou dobrou funkcí levé komory. Studie sledovala více než sedm tisíc nemocných po dobu 2–3 let. Větev „alternative“ dokumentovala, že u nemocných netolerujících inhibitory ACE vede přidání *kardesartanu* k poklesu kardiovaskulární úmrtnosti o 17 %, výskyt kardiovaskulárních onemocnění poklesl ještě významněji. Byl-li přidán *kardesartan* ke stávající léčbě inhibitory ACE ve větvi „added“ byl pokles kardiovaskulární mortality srovnatelný, tj. 15 %. Podskupina pacientů léčených β -blokátory měla lepší prognózu při kombinaci s *kardesartanem* nežli při kombinaci β -blokátoru s placebem. Ve skupině třetí, „preserved“, nebyla ovlivněna mortalita, avšak klesl počet nemocných hospitalizovaných pro srdeční selhání. Snížení úmrtnosti z kardiovaskulárních příčin se objevilo v této větvi teprve po adjustaci na přítomnost rizikových faktorů. Studie byla tedy jednoznačně nejúspěšnější studií se sartany u srdečního selhání. Potvrdila oprávněnost léčby zejména jako alternativy za intolerované inhibitory ACE a ukázala, že kombinace s β -blokátory nemusí být nebezpečná. Zda závěry studie jsou specifické pro *kardesartan*, či je lze zevšeobecnit, nelze rozhodnout.

Shrme-li dosavadní zkušenosti, pak antagonisté receptorů AT₁ jsou alternativou léčby CHSS zejména v případech, kdy nejsou tolerovány inhibitory ACE. Minimálně *kardesartan* je bezpečný i při kombinaci s β -blokátory.

4. Blokátory aldosteronových receptorů

„Zapomenutý“ hormon aldosteron byl v poslední době jaksi mimo střed zájmu. Teprve objev, že vedle mineralokortikoidního efektu, je přítomen efekt stimulující proliferaci vaziva v myokardu, jej vynesl opět na výsluní. Vzhledem k tomu, že u selhávajícího myokardu dochází k progresivnímu nahrazování kontraktilních elementů vazivem, byla vznesena otázka, zda zabránění vlivu aldosteronu by nevedlo ke zlepšení stavu nemocných (19, 20).

Ve studii RALES byl testován efekt blokátoru aldosteronových receptorů, *spironolaktonu* na prognózu nemocných s velmi pokročilým CHSS. K zavedené léčbě byl přidán *spironolakton* či placebo. Volena byla dávka 25 mg, která nemá ještě diuretický efekt. Po roce a půl byl pozorován významný pokles mortality o 27 %. Obavy z hyperkalémie při kombinaci *spironolaktonu* s inhibitory ACE se ukázaly jako neopodstatněné, významnější hyperkalémie se objevila pouze u 0,5 % léčených. Z této studie vyplývá, že u nemocných s pokročilým CHSS má být „klasická“ léčba doplněna o nízkou dávku *spironolaktonu*. Bohužel *spironolakton* má v určitém procentu androgenní či estrogení efekt, takže není vždy muži optimálně tolerován (1, 19, 20).

Proto byl vyvinut blokátor aldosteronových receptorů bez androgenního i estrogeního účinku – *eplerenon*, který je daleko lépe snášen. Studie EPHEsus, provedená u téměř sedm tisíc nemocných v subakutní fázi srdečního infarktu se selhávající levou komorou (ejekční frakce pod 40 %) ukázala, že přidání malé dávky *eplerenonu* již za 16 měsíců snížil celkovou úmrtnost o 15 % (1). U nemocných s ejekční frakcí pod 30 % byl pozorován větší pokles mortality, srovnatelný jako u studie RALES (obrázek 4). U stejně rizikových nemocných se ukázala být účinnost *eplerenonu* i *spironolaktonu* srovnatelná, *eplerenon* však byl lépe tolerován, jediným nežádoucím účinkem, který se objevil častěji než u placeba byla hyperkalémie (5,5 % proti 3,5 %) (1, 20).

Blokátory aldosteronových receptorů se tak zařadily do základní skupiny léčby CHSS po bok β -blokátorů i inhibitorů ACE či sartanů. Rozhodně nejsou konkurenty obou skupin, naopak v kombinaci například s β -blokátory se účinek vzájemně potencuje (subanalýza studií). Též kombinace s léčbou inhibující aktivaci All či jeho periferní efekt je racionální. Bylo doloženo, že ani inhibitory ACE, ani sartany neinhibují dostatečně sekreci aldosteronu. Brzy po zavedení léčby se krátkodobý efekt na aldosteron vymaní a objevuje se escape fenomén s plným obnovením sekrece mineralokortikoidů. Jediným dostupným způsobem léčby tak zůstává podání receptorových antagonistů (19).

5. Inhibitory vazopeptidáz a neutrálních endopeptidáz

Novou skupinou farmak jsou inhibitory vazopeptidáz. Vedle vysoce účinné konverze AI na All a blokády degradace BK, inhibují též degradaci natriuretických vazodilatačních peptidů (ANF, BNP, CNP a adrenomedulinu). V jedné molekule tak kombinují účinek inhibitoru ACE a zprostředkovaně působícího diuretika.

Nejvíce dokladů o efektu u CHSS je k dispozici pro inhibitor vazopeptidáz *omapatrilat*. Po slibných výsledcích v pilotní studii IMPRESS, byla navržena velká studie OVERTURE (1, 2). V ní byl u téměř šest tisíc nemocných s pokročilým CHSS a s ejekční frakcí pod 30 % srovnáván *omapatrilat* s *enalapilem*. *Omapatrilat* sice snížil celkovou mortalitu proti *enalapilu*, nicméně snížení o 6 % nebylo významné. Oproti očekávání však nepoklesla kardiovaskulární morbidita a bohužel byl pozorován častější výskyt angioedémů (zejména u Afroameričanů). Vývoj v této velmi slibné skupině však pokračuje (např. *sampatrilat*, *gemopatrilat*), takže nelze vyloučit, že se inhibitory vazopeptidáz do praxe přepece jen prosadí (21, 22, 24, 25).

Inhibitory neutrálních endopeptidáz (inhibitory NEP) blokují účinek enzymatického systému konvertujících AI na All či degradu-

jících bradykinin a natriuretické peptidy (ANF, BNP aj.) obdobně jako enzym konvertující angiotenzin (inhibitory ACE). Největší zkušenosti jsou zatím s *candoxatrem*. Zvýšení hladiny natriuretických peptidů vedlo k diuréze srovnatelné s furosemidem, aniž by však stoupla aktivita osy RAA. Candoxatril je zatím ve fázi klinického zkoušení (22, 23).

6. Natriuretické vazodilatační peptidy

Natriuretické peptidy typu A, B a C (ANP, BNP, CNP) či adrenomedulin jsou, spolu s kininovým systémem, fyziologickým protipólem osy renin, angiotenzin a aldosteron. Jsou uvolňovány zejména při dilataci srdečních předsíní a komor (tlakové či volumové přetížení) a svým diuretickým a vazodilatačním působením mitigují dopad srdečního selhání na celkovou hemodynamiku.

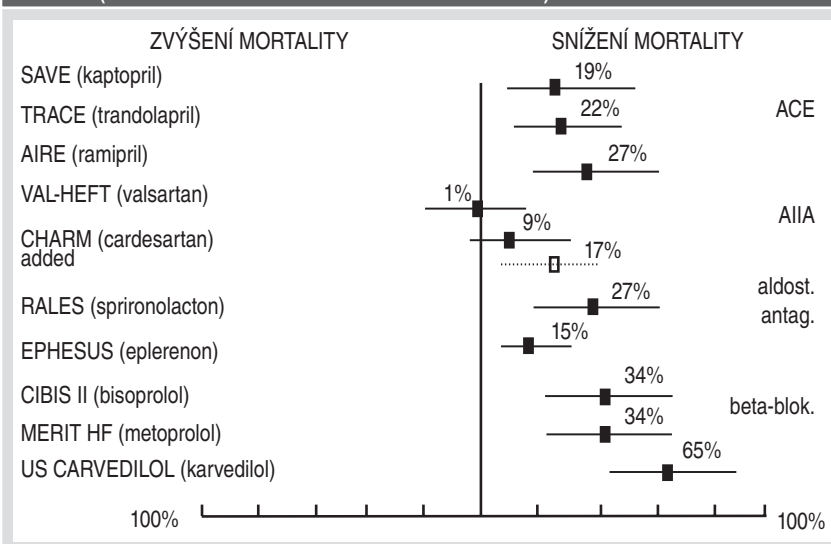
Potenciace regulačních systémů, jež tvoří protiváhu systému RAA je možno rovněž využít v léčbě srdečního selhání. U srdečního selhání je využíván natriuretický peptid typu B jak k diagnostice, tak k léčbě akutního srdečního selhání.

Terapeuticky je využíván rekombinantně získaný protein identický s BNP – nesiritid. Jeho přímý natriuretický účinek je srovnatelný s kličkovými diuretiky, vazodilatační efekt je naopak identický s účinkem nitrátů, stimulovala je relaxace hladké svaloviny stimulací cyklického GMP. Hemodynamickým efektem je zvýšení srdečního indexu, zlepšení diastolické relaxace (lusitropní efekt) a zvýšení koronární i renální perfuze (23, 26, 27).

Nesiritid byl úspěšně testován u akutního srdečního selhání či u nemocných s akutní dekompenzací chronického selhání. Efekt na úpravu hemodynamických parametrů byl srovnatelný se sympatomimetikem dobutaminem. Předností nesiritidu byla absence proarytmického efektu, nevýhodou byl vyšší výskyt hypotenzí. Rekombinantní technikou získaný humánní BNP (hBNP) je v řadě zemí podáván u akutní dekompenzace. Efekt, úprava hemodynamických parametrů a symptomů, srovnatelná s β -sympatomimetiky, je pozorována po několika hodinách, léčba však není provázána nežádoucím vzestupem srdeční frekvence.

U nemocných v subakutní fázi srdečního selhání byl nesiritid zkoušen ve studii PRECEDENT. Porovnáván byl dopad opakované infuzní léčby hBNP s obdobnou léčbou dopaminem. S šestiměsíčním odstupem byla prognóza nemocných léčených natriuretickým peptidem lepší než nemocných léčených β -sympatomimetikem. Rozdíl byl patrný zejména v nižším výskytu arytmií. Konečný efekt na snížení mortality bude nutno ověřit v rozsáhlejších studiích (23, 25, 26).

Obrázek 4. Účinek léčebných postupů cílených na regulační mechanismy na celkovou mortalitu (či u kardesartanu na kardiovaskulární mortalitu)



V léčbě chronického srdečního selhání je zatím nepřekonaným problémem nutnost parenterální aplikace natriuretických peptidů, jsou však zprávy o vývoji stabilních analogů.

c) Inhibitory endotelinových receptorů

Endoteliny jsou vazomotorní peptidy syntetizované převážně v endotelu. Nejvýznamnější je endotelin-1 (ET-1) s mohutným vazokonstrikčním a slabším promitogenním, negativně inotropním a chemoatrakčním účinkem. Cílový, dominantní receptor ET_A je přítomen v hladké svalovině cévní a jeho stimulace vede k vazokonstrikci. Receptor ET_B je přítomen v endotelu, kde stimuluje uvolnění EDRF/NO s následnou vazodilatací. Racionální se tak zdá být blokáda receptoru ET_A .

Duální inhibitory (receptorů A + B) se v léčbě CHSS mnoho neosvědčily. Bosentan ve studiích REACH či ENABLE sice vedl ke snížení potíží, nicméně limitujícím faktorem pokračování v léčbě byla retence tekutin. Podobně u tezosentanu se v sérii studií RITZ nepodařilo prokázat ani zlepšení kvality života, ani snížení morbidity/mortality. Podávání třetího duálního inhibitory enrasentanu bylo provázáno dokonce zvýšenou frekvencí hospitalizací a trendem ke zvýšení mortality.

Selektivní inhibitor ET_A darusentan byl testován v řadě studií u ICHS (HEAT, EARTH aj.). Dokumentován byl pouze trend ke zlepšení parametrů funkce levé komory, nicméně výsledky byly nepřesvědčivé. V současné době se nezdá, že by klinické zkoušení blokátorů endotelinových receptorů u CHSS pokračovalo, pouze u bosentanu vidíme snahu o zavedení léku k léčbě akutního srdečního selhání (23, 26, 27, 12).

d) Inhibitory cytokinů

Prozánětlivé cytokiny, zejm. $TNF\alpha$ a interleukiny hrají úlohu v patogeneze srdečního selhání díky svému negativně inotropnímu účinku. Řada studií se pokoušela zlepšit funkci levé komory inhibicí těchto cytokinů. Příkladem je podávání solubilního komplexu receptoru/protilátky (*etanerceptu*), specifického antagonisty $TNF\alpha$. Ten v pilotní studii zlepšil kvalitu života nemocných. Nicméně větší studie s jiným blokátorem funkce $TNF\alpha$ – *infliximabem* – vedly k vzestupu mortality a ke zhoršení srdečního selhání. Není zpráv, že by vývoj v této oblasti dále pokračoval (20, 23, 28, 29).

e) Léky s pozitivně inotropním účinkem

Je-li jednou z nejčastějších příčin srdečního selhání pokles kontraktility myokardu, pak se nabízí jednoduché řešení problému: kontraktilitu zvýšit. Skutečnost však je daleko složitější a nenabízí tak přímočaré řešení. Tradiční postupy dosahovaly pozitivně inotropního efektu zvýšením sarkoplazmatické koncentrace kalcia. Bohužel každé zvýšení koncentrace kalcia vede k elektrické nestabilitě myokardu s rizikem arytmií a k přímému negativnímu působení kalcia na úrovni buňky, k iniciaci nekrózy a apoptózy. Nová inotropika zvyšují kontraktilitu jiným mechanismem. Nezvyšují koncentraci sarkoplazmatického kalcia a jejich užití proto není spojeno s proarytmickým působením. Rozdělení této skupiny léků je logicky postaveno na vztahu ke kalcii (tabulka 8).

a) Inotropika zvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

1. Kardiotonika digitálového typu

Primárním účinkem *digoxinu* je inhibice sodíko-draslíkové adenosinové trifosfatázy

(Na^+K^+ ATPázy), membránového enzymu katalyzujícího hydrolyzu makroergního ATP a umožňujícího přechod sodíkových iontů vně sarkoplazmy a draslíkových iontů dovnitř (v poměru 3:2). Inhibice této „sodíkové pumpy“ vede k nitrobuňkové akumulaci natria. V myokardu je tak druhotně inhibována sodíko-vápníková pumpa, která za fyziologického stavu směřuje natrium (putuje dovnitř) za kalcium (putující ven) (obrázek 5). Zpomalení odčerpávání iontů vápníku vede k jejich akumulaci v sarkoplasmě a ke zvýšení kontraktility. Blokáda Na^+K^+ ATPázy v aferentních vagových vláknech potencuje vagovou aktivitu a naopak tlumí aktivitu sympatiku. V ledvinách pak snižuje tubulární reabsorpci sodíku (diuretický efekt) a tak tlumí též sekreci reninu (neurohumorální efekt).

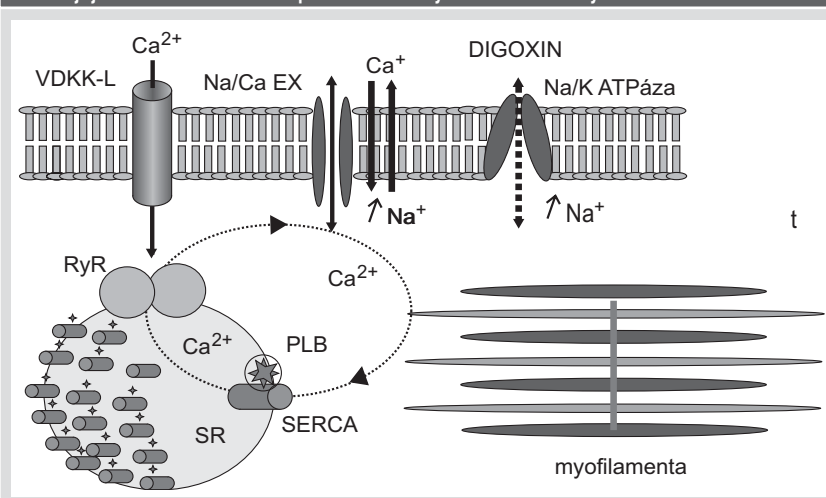
Klinický účinek na zlepšení tolerance zátky a na zlepšení kvality života byl ověřen v řadě studií. Za zmínku stojí studie RADIANCE a PROVED, které jasně dokumentovaly zhoršení hemodynamických parametrů i nárůst hospitalizací pro srdeční selhání po vysazení kardiotonika.

Dlouho nebylo zřejmé, zda proarytmický efekt digoxinu není spojen se zvýšením mortality. Ve studii DIG, kdy byla porovnávána prognóza nemocných léčených 0,25 mg digoxinu proti placebo, byl pozorován pokles úmrtnosti na srdeční selhání. Tento pokles však byl kompenzován vzestupem úmrtnosti na náhlou, arytmiickou smrt. Tedy změnil se mechanismus smrti. Přínosem byl úbytek hospitalizací pro srdeční selhání. Méně známé jsou závěry podskupinové analýzy této studie, které ukazují, že riziko úmrtnosti se výrazně zvýšilo s vzestupem plazmatické koncentrace digoxinu nad 1 ng/ml. Naopak, byla-li hladina u sledovaných mužů mezi 0,5 až 0,8 ng/ml mortalita o 20 % poklesla (95 % CI: 0,68–0,94) (9, 10, 30, 31).

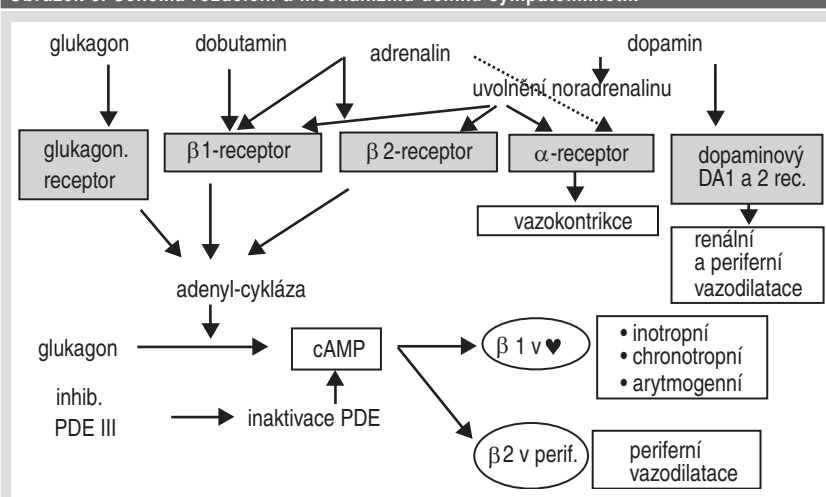
Podle současných doporučení má digoxin v léčbě srdečního selhání místo u symptomatických nemocných, zejména u nemocných s fibrilací síní ke kontrole frekvence komorové odpovědi. S odstupem několika týdnů po zavedení léčby je nutno zkontrolovat plazmatickou hladinu digoxinu, kterou je potřeba nastavit v rozmezí 0,5–0,8 ng/ml. K této hladině zpravidla dostačuje dávka 0,125 až 0,25 mg denně. Další kontroly hladiny v průběhu léčby nejsou zpravidla nutné.

Kontroly hladiny digoxinu při nasazení léčby jsou velmi důležité pro velké interindividuální rozdíly ve farmakokinetice. Digoxin je totiž vylučován v ledvinách a ve střevě pomocí glykoproteinu P (P-gp), obecného transportního systému k vylučování léků a jiných xenobiotik. U tohoto glykoproteinu je známa řada polymorfizmů. Fenotyp TT, který je přítomen u 25 % populace, je provázen výrazně sníženou aktivitou

Obrázek 5. Schéma působení digoxinu. Primárně je inhibována Na^+K^+ ATPáza. Inhibice této „sodíkové pumpy“ vede k nitrobuňkové akumulaci natria. V myokardu je tak druhotně inhibována sodíko-vápníková pumpa, která za fyziologického stavu směřuje natrium (putuje dovnitř) za kalcium (putující ven). Zpomalení odčerpávání iontů vápníku vede k jejich akumulaci v sarkoplasmě a ke zvýšení kontraktility



Obrázek 6. Schéma rozdělení a mechanismu účinku sympatomimetik



Tabulka 8. Pozitivně inotropní léky u CHSS

a) zvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

- kardiotonika (digoxin)
- β -sympatomimet. (dopamin, dobutamin, denopamin)
- inhibitory PDE III (amrinon, milrinon)
- stimulatory kalciového kanálu (promotory kalcia)
- aktivatory natriového kanálu

b) nezvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

- senzibilizatory kalcia (levosimendan, pimobendan)
- snižující poměr fosfolambanu/SERCA

této efluxní pumpy a je tak spojen s 2–3× vyšší hladinou digoxinu proti genotypům CC a CT, které jsou u zbytku populace (9, 10, 30, 31).

2. β -sympatomimetika

Podkladem účinku β -sympatomimetik je stimulace a synchronizace uvolnění ionizovaného kalcia z mobilních zásob v sarkoplazmatickém retikulu. Zvýšením koncentrace kalcia je potencována kontrakce (obrázek 6).

Perorálně účinná sympatomimetika sice vedla k mírnému zlepšení hemodynamických

parametrů, nicméně za cenu významného zhoršení prognózy. Příkladem je xamoterol, selektivní adrenergický β_1 agonista. Pro vzestup mortality ve studii Severe Heart Failure Study bylo jeho užívání zastaveno. Obdobně se neosvědčil *ibopamin*. Jediným perorálním β -mimetikem, které je v současné době klinicky testováno, je *denopamin*. V preklinických testech snížil mortalitu na zvířecích modelech.

V současné době jsou krátkodobě užívána pouze parenterálně podávaná β -sympato-

mimetika: *dopamin*, *dobutamin* a *noradrenalin*, která však za sebou nemají žádná data stran ovlivnění mortality. Zlepšení hemodynamiky však je jednoznačné, takže u akutního selhání levé komory patří infuze těchto inotropik ke zlatému standardu. V posledních letech mají velkou konkurenci v kalciových senzibilizátorech, které se ukazují být v některých ohledech, zejména při souběžné léčbě β -blokátory, účinnější a jsou obecně bezpečnější (9, 10, 30, 31).

3. Inhibitory fosfodiesterázy III

Skupina inhibitorů fosfodiesterázy III, zavedená k léčbě srdečního selhání před lety nespĺnila očekávání. Proto se tato skupina užívá dnes jen u kriticky nemocných, k překlenutí doby do transplantace srdce.

Princip účinku tkví ve zvýšení nabídky cyklického adenosin monofosfátu (cAMP) inhibicí jeho hydrolýzy fosfodiesterázou III. Vzestup nabídky cAMP zvýší (cestou aktivace fosfokinázy A) sarkoplazmatickou koncentraci kalcia a zvýší kontraktilitu myokardu. V periférii pak navodí vazodilataci. Vazodilatace a zvýšení kontraktility vede ke zvýšení srdečního výdeje. Zákonitým nežádoucím účinkem této třídy léků je arytmogenní efekt vedoucí ke zvýšení mortality. Dlouhodobá perorální léčba *vesnarinonem* (VeST) byla spojena s vzestupem úmrtí na náhlou arytmiickou smrt. Podobně ve studii PROMISE s *milrinonem* byl pozorován téměř 30% nárůst mortality a u těžších nemocných stoupla úmrtnost dokonce o více než o polovinu. Totéž platí o novém inhibitoru fosfodiesterázy *enoximonu*. Ten sice krátkodobě zlepšuje toleranci zátěže, nicméně dlouhodobé podávání bylo opět spojeno se zhoršením prognózy (studie EMT). U nás zřídka užívaný *amrinon* nemá k dispozici žádná prognostická data. Zda jeho přídatný efekt, snížení produkce prozánětlivých cytokinů, má klinický korelát, není zřejmé. Poslední zpráva hovoří o pro-
věřování efektu kombinace inhibitorů fosfodiesterázy III s β -blokátory. Předpokládá se snížení arytmogenního potenciálu inhibitorů fosfodiesterázy (1, 9, 10, 30, 31).

4. Stimulátory kalciového kanálu typu L

Vlastní kontrakce je zahájena uvolněním nepatrného množství kalcia do sarkoplazmy kalciovým kanálem typu L. Vazné místo dihydropyridinových blokátorů je však možno nejen inhibovat, ale též stimulovat tzv. *promotory kalcia*. Vedle pozitivního inotropního efektu v myokardu, však je při užití dosud testovaných promotorů (Bay K 8644, CGP28392) patrný i výrazný vazokonstriční efekt v periférii. Hledá se proto specifický stimulátor L kanálu pouze v myokardu (14, 32, 33).

5. Aktivátory natriového kanálu

Mechanismus účinku je podobný jako u digitalisových kardiotonik: zpomalují deaktivaci sodíkového kanálu (Na^+K^+ ATPázy) v sarkolemě. Stejně jako digoxin zvyšují primárně koncentraci sarkoplazmatického sodíku. Druhotná aktivace sodíko-vápníkové pumpy ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ měniče) tak zvyšuje koncentraci sarkoplazmatického kalcia. Ve fázi klinického zkoušení je řada látek (např. PDF9148, DPI 201-106, BDF9198). Dokumentováno je zvýšení kontraktility a na rozdíl od kardiotonik zlepšení poddajnosti levé komory – lusitotropní efekt. Nevýhodou je, stejně jako u ostatních inotropik zvyšujících sarkoplazmatickou koncentraci vápníku, arytmogenní efekt při prodloužení intervalu QT (30, 31, 32, 33).

b) Inotropika nezvyšující sarkoplazmatickou koncentraci kalcia

1. Kalciové senzibilizátory

Pozitivně inotropní účinek mají léky ze skupiny *kalciových senzibilizátorů* (calcium sensitisers). Jedná se o velmi perspektivní skupinu, neboť nenavodí zvýšení nabídky kalcia, ale zvyšují citlivost regulačních proteinů vazby aktinu a myozinu ke kalcii. Primárním dějem v procesu vlastní kontrakce je vytvoření komplexu iontu vápníku s troponinem C (TnC). Na této úrovni působí *senzibilizátory I. třídy*: zvyšují afinitu TnC ke kalcii. Po vytvoření komplexu Ca^{2+} -TnC dochází k aktivaci tenkých vláken aktinu (zejména troponinu I). Aktivaci těchto vláken ionty kalcia potencují *senzibilizátory II. třídy*. Poslední fázi, tj. uskutečnění vlastní kontrakce aktivací aktomyozinové ATPázy (umožňující spojení aktinu s myosinem, tzv. „crossbridge enhancer“), urychlují *senzibilizátory III. třídy*. Toto dělení respektuje mechanismus účinku a má navíc praktický dopad, orientuje nás o tom, jaký lze očekávat efekt za patologických situací, tj. při acidóze, při ischemii, reperfuzi či srdečním selháním.

Některé léky z této skupiny (*vesnarinon*) byly opuštěny pro vzestup úmrtnosti. U jiných, např. u *levosimendanu* či u *pimobendanu*, zhoršení prognózy pozorováno nebylo a jsou zavedeny pro akutní srdeční selhání (31, 33, 34).

Jediným kalciovým senzibilizátorem užívaným v Evropě i u nás k léčbě akutního srdečního selhání či chronického, akutně dekompenzovaného selhání je *levosimendan*. Vazbou na TnC významně stabilizuje komplex Ca^{2+} -TnC a patří tak do skupiny senzibilizátorů I. třídy. Tímto mechanismem je vysvětlován inotropní efekt. Mírný účinek inhibitoru fosfodiesterázy III vede k tomu, že díky zvýšené nabídce cAMP má *levosimendan* též pozitivní lusitotropní efekt (zlepšuje poddajnost a diastolickou funkci levé komory). Konečně vazodilatační účinek

je zprostředkován aktivací kaliového kanálu (K_{ATP}) v hladké svalovině cévní stěny (14).

Klinický efekt je u *levosimendanu* dobře dokumentován. Studie LIDO u akutního selhání srovnává efekt infuze *levosimendanu* s klasickou infuzní léčbou *dobutaminem*. Po šesti měsících byla prognóza nemocných léčených *levosimendanem* dokonce lepší než při použití sympatomimetika. Kombinovaný ukazatel: zhoršení srdečního selhání či úmrtí byl 17% vs. 7%. Ve studii RUSSLAN byla sledována po šesti měsících prognóza nemocných proti standardní léčbě. I zde bylo zlepšení funkce levé komory i pokles mortality proti placebu slibný. Studie REVIVE je v běhu (34).

Druhým kalciovým senzibilizátorem uvolněným pro klinické užití (tentokrát v Japonsku) je *pimobendan*. Působí jako senzibilizátor II. třídy, tj. zvyšuje citlivost tenkých řetězců aktinu ke komplexu Ca^{2+} -TnC. Sekundární efekt *pimobendanu* je na inhibici fosfodiesterázy III a na útlum syntézy prozánětlivých cytokinů. Efekt na mortalitu v klinických studiích byl indiferentní, či byl patrný nevýznamný trend k vzestupu úmrtnosti. U nemocných se selháním při neischemické kardiomyopatii však bylo pozorováno při podávání nižších dávek *pimobendanu* po dobu jednoho roku zlepšení funkce levé komory spojené s poklesem úmrtnosti (34, 35).

Vzhledem k perspektivnosti celé skupiny není divu, že vývoj v této oblasti se rychle vyvíjí. Syntetizují se specifitější senzibilizátory či molekuly s vícečetným účinkem. Takovým příkladem senzibilizátoru II. i III. třídy je *tiazidinový derivát* EMD 53998, který je ve fázi klinického zkoušení. Závěry preklinického hodnocení ukazují na významné zlepšení ekonomiky kontrakce (snížení spotřeby kyslíku).

Závěrem nutno poukázat též na potenciálně negativní stránku podávání kalciových senzibilizátorů. Zvýšení citlivosti k iontům vápníku není patrné pouze v systole, ale též v diastole. U řady látek tak bylo pozorováno zhoršení diastolické dysfunkce. U *levosimendanu*, díky mírné inhibici fosfodiesterázy III, k tomuto nežádoucímu efektu nedochází (35).

2. Léky snižující poměr fosfolambanu/SERCA

Jak bylo podrobně vysvětleno v teoretické části, periodická směna iontů kalcia je závislá na dobré souhře sarkoplazmatické ATPázy (SERCA) pumpující na konci systoly kalcium do zásobáren retikula a jejího regulačního proteinu fosfolambanu.

U CHSS má SERCA jen cca 40% fyziologické aktivity. Tak dochází k zahlcení buňky kardiomyocyty kalcii během diastoly (se zhoršením poddajnosti) a nízkému vzestupu kalcia na začátku systoly (s poklesem kontraktility). Látky schopné upravit fyziologické

kolísání kalcia během srdeční revoluce budou pravděpodobně velmi perspektivní skupinou inotropik.

Pozornost se soustředí jak na fosfolamban, tak na vlastní pumpu, kalciovou sarkoplazmatickou ATPázu. Fosfolamban je klíčový regulační protein kontraktility a současně terminální efektor stimulace β adrenerních zakončení. Jsou zprávy o preklinickém zkoušení snížení aktivity fosfolambanu např. quercitinem či kyselinou elargovou. Popisováno je jak zvýšení inotropie, tak lusitropie.

Druhou cestou zvýšení aktivity SERCA. Ve fázi klinického zkoušení je látka získaná ze zázvoru *gingerol*. Ve studii II. fáze klinického zkoušení bylo dokumentováno zlepšení funkce levé komory selhávajícího myokardu při akutním podání. V běhu jsou dlouhodobější studie. *Gingerol* není jedinou látkou v této skupině, zkouší se plakortidy a genový transfer mRNA SERCA adenovirem.

Velmi zajímavá je skutečnost, že inhibitor ACE *perindopril* brání útlumu aktivity SERCA u srdečního selhání v klasickém modelu kardiomyopatie u křečka. Zda se jedná o efekt třídy inhibitorů ACE, není známo.

g) Metabolicky aktivní léky

Za fyziologických okolností využívá myokard k úhradě metabolických nároků převážně mastné kyseliny. Ty jsou β -oxidací degradovány na acetyl-CoA, který vstupuje do Krebsova cyklu. Alternativním zdrojem acetyl-CoA jsou glycidy. Jejich spalování je, vzhledem ke spotřebě kyslíku, energeticky výhodnější díky získání makroergních fosfátů ve fázi anaerobní glykolýzy. Převedení na glykolýzu by tak mohlo být jednou z možností, jak zlepšit kontraktilitu za podmínek ischemie.

V principu jsou tři možnosti, jak tento přesun realizovat (obrázek 7).

První je stimulace enzymů pyruvát-dehydrogenázy, tedy stimulace glykolýzy. Takto působí např. inzulin s glukózou. Tento postup byl zkoušen s rozličnými výsledky u akutního infarktu, k léčbě srdečního selhání však je nevhodný. Přímo lze stimulovat pyruvát-dehydrogenázu dichloracetátem. Bohužel první studie ukázaly relativní toxicitu této léčby, takže jsou hledány jiné postupy.

Druhou, již do kliniky zavedenou léčbou je inhibice β -oxidace mastných kyselin. *Trimetazidin* inhibuje klíčový enzym této spirály 3-ketoacyl-CoA thiolázu. *Ranolazin* inhibuje β -oxidaci na jiném, dosud blíže neurčeném místě. U CHSS byl testován trimetazidin. V malé pilotní studii byly získány výsledky dávající předpoklad, že trimetazidin zlepší funkci levé komory. Rozsáhlá, dobře postavená studie, v níž byl ověřován efekt trimetazidinu na nativní funkci levé komory i na funkci potencionovanou

dobutaminem byla před lety ukončena. To že nebyla zveřejněna dává tušit, že výsledky nebyly příznivé. O testování ranolazinu u CHSS nejsou zprávy.

Třetím možným přístupem je inhibice utilizace mastných kyselin, tedy zásah o etáž výše, tj. na úrovni vstupu mastné kyseliny do mitochondrie. Karnitinový transportní systém účinně tlumí inhibitor enzymu karnitin palmitoyl transferázy *etomoxir*. Prvá nekontrolovaná studie na malém počtu nemocných s dysfunkcí levé komory ukázala zlepšení funkce i zlepšení tolerance zátěže, výsledky však bude nutno ověřit.

h) Diuretika

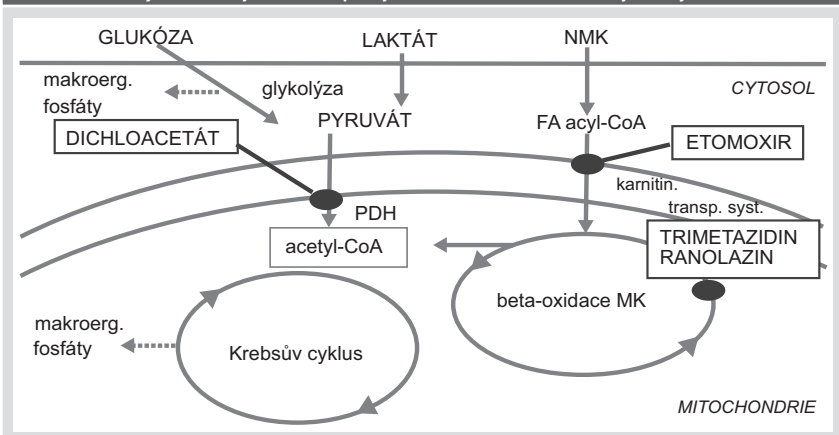
Léčbu dušného nemocného nebo nemocného s anaskarkou při srdečním selhání si nedovedeme představit bez diuretik. Také srdeční glykosidy vděčí svému zavedení do léčebného arzenálu před více než dvěma stoletími svým mírným diuretickým a natriuretickým účinkům. Není pochyb, že podávání diuretik je výhodné

u symptomatických nemocných, zlepšení potíží je přesvědčivé.

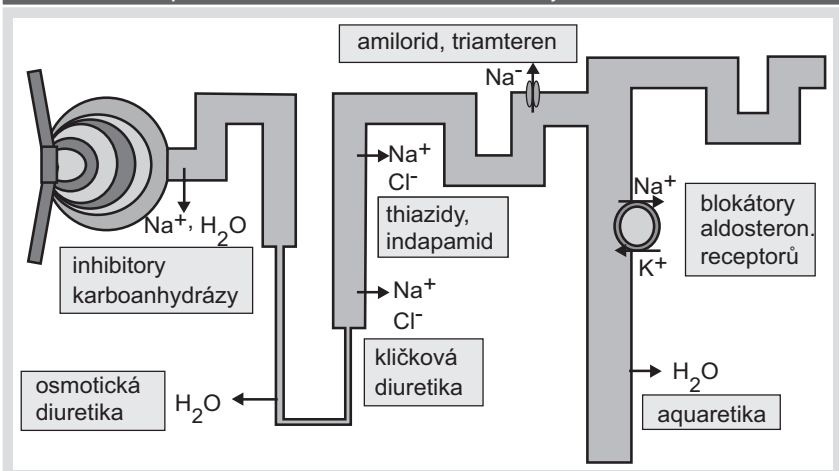
Největší diuretický a natriuretický potenciál mají diuretika působící v ascendentním raménku Henleho klíčky, tedy *diuretika klíčková*: *furosemid*, *torasemid*, *kyselina etakrynová* či *bumetanid*. Diuretika působící v distálním tubulu ledvin, neboli *diuretika distálního tubulu*, reprezentují *tiazidy*, *chlorthalidon*, diuretika s vazodilatačním efektem (*indapamid*, *metipamid*) a *kalium-šetřící diuretika* (*amilorid*, *spironolakton*, *eplerenon* a *triamteren*) (2, 10).

Mechanismus účinku diuretik (s výjimkou blokátorů aldosteronových receptorů) tkví v inhibici specifických proteinů transportujících ionty v tubulárním systému ledvin. Primárním účinkem je tedy útlum zpětné resorpce sodíku sledovaný druhotně snížením zpětné resorpce vody. *Klíčková diuretika* inhibují specifický $\text{Na}^+/\text{K}^+2\text{Cl}^-$ kotransport v Henleho klíčku. Diuretika distálního tubulu inhibují Na^+/Cl^- kotransport. Triamteren a amilorid blokují natriový kanál ve sběrném kanálku (obrázek 8).

Obrázek 7. Schéma působení metabolicky aktivních léků. Zdroj energie (glukóza, laktát či nasycené mastné kyseliny- NMK) vstupují volně do buňky. Glukóza ve fázi anaerobního metabolismu je zdrojem ATP bez nutnosti spotřeby kyslíku. V další fázi je pyruvát štěpen komplexem enzymů pyruvát dehydrogenázy na acetyl CoA, který vstupuje v mitochondrii do Krebsova cyklu, hlavního zdroje ATP. Mastné kyseliny potřebují k překonání mitochondriální membrány karnitinový transportní systém. Po vstupu do mitochondrie jsou degradovány β -oxidací na acetyl CoA, jako zdroje energie v Krebsově cyklu. Oba systémy v nabídce acetyl CoA vzájemně kompetují. Místa možného zásahu jsou vyznačena.



Obrázek 8. Místo působení diureik v renálním tubulárním systému



V řadě krátkodobých studií byl dokumentován význam diuretik na úpravu plicního měštnání a periferních otoků s odpovídajícím zlepšením kvality života. Bohužel podávání diuretik vede k aktivaci jak systému renin, angiotenzin, aldosteron a sympatiku, tak k inhibici aktivity natriuretických vazodilatačních hormonů. Proto je tak žádoucí kombinace diuretik s β -blokátory a inhibitory ACE.

Klinicky významný je vznik relativní rezistence na diuretika. V pozadí za ní může stát špatná biologická dostupnost furosemidu při měštnání ve splachnické oblasti, nadměrná aktivace reninu a angiotenzinu, podávání nesteroidních antirevmatik či renální selhání. Obnovení funkce můžeme dosáhnout parentální aplikací diuretika, současným podáváním inhibitorů ACE, vysazením analgetik či kombinací kličkových diuretik s tiazidy. Právě tato kombinace je u rezistentních otoků neprávem opomíjena, v klinické studii vedlo přidání 50 mg hydrochlorotiazidu ke stávající léčbě 250 mg furosemidu k téměř zdvojnásobení diurézy (9, 10).

Jak je to s dopadem léčby diuretiky na prognózu nemocných? Pro celou skupinu diuretik, s výjimkou blokátorů aldosteronových receptorů spironolaktonu a eplerenonu, nejsou k dispozici žádné studie sledující ovlivnění prognózy. Spiro-nolakton a eplerenon sice zlepšil prognózu, ale v dávkách nižších, než jsou potřebné k navození diuretického efektu. Nemáme-li k dispozici mortalitní studii cílenou speciálně na diuretika, jak vypadá podskupinová analýza velkých studií u nemocných s CHSS? Takové údaje jsou k dispozici. Retrospektivní analýza studie SOLVD ukazuje, že podávání kličkových či tiazidových diuretik bylo spojeno s významným, o třetinu vyšším výskytem náhlé smrti (arytmická smrt). Byla-li však podávána tato diuretika v kombinaci s kalium-šetřícími diuretiky, toto riziko bylo eliminováno. U studie TORIC s moderním kličkovým diuretikem torasemidem byl pozorován o polovinu nižší výskyt úmrtí proti léčbě furosemidem (2,2% proti 4,5%), při spekulacích o vysvětlení se uvažuje o významu nižšího výskytu hypokalemie při léčbě torasemidem. Analýza studie TORIC však je zatížena chybou malých čísel, takže závěry nutno dále ověřit (10, 37).

i) Aquaretika

Označujeme-li klasická diuretika působící primárně na reabsorpci iontů termínem *saluretika*, pak novou skupinu látek inhibujících přímo reabsorpci vody ve sběrném kanálku ledvin nazýváme *aquaretika*. Tato skupina léků působí blokádu účinku adiuoretického hormonu *arginin vazopresinu*. Vazopresin stimuluje receptory V_2 kontroluje permeabilitu sběrného kanálku pro vodu a navíc stimuluje $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ kotransport v Henleho kličce. Stimulace

receptorů V_1 navodí v cévách vazokonstrikci a v srdci hypertrofii myofibril. U srdečního selhání je vazopresin velmi aktivní díky nízkému efektivnímu objemu cirkulující krve a nízkému krevnímu tlaku (16, 37).

Aquaretika navodí vodní diurézu a ponechávají v těle elektrolyty, osmolarita tak zvolna stoupá. Tato vlastnost je velmi vítána u nemocných s hyponatrémií a s retencí tekutin. Úprava homeostázy je za těchto podmínek důležitá, neboť hyponatrémie významně zhoršuje prognózu nemocných se srdečním selháním. Nejdále v klinických studiích je selektivní inhibitor V_2 receptorů pro vazopresin – *tolvaptan*. U nemocných s CHSS byl srovnáván s furosemidem, či byl k tomuto diuretikum přidáván. Efekt byl výhodný zejména u nemocných s hyponatrémií. U dlouhodobé léčby tolvaptanem však byl pozorován vzestup hladiny vazopresinu a uvažuje se o potenciálním nebezpečí potenciace hypertrofie myokardu a vazokonstrikce stimulací receptorů V_1 . Z těchto důvodů byl vyvinut duální blokátor receptorů V_1 i V_2 *conivaptan*. Vedle navození vodní diurézy se objevila další výhodná vlastnost, pokles systémové a plicní rezistence. Nicméně conivaptan je ještě v časně fázi klinického zkoušení, takže na jeho zavedení budeme muset ještě čekat (12, 37).

j) Antiarytmika

Nemocní se srdečním selháním umírají především na poruchy srdečního rytmu. Proto prevence arytmií hraje klíčovou roli v péči o nemocné. Z antiarytmik má, vedle β -blokátorů, dokumentován příznivý vliv na prognózu *amiodaron*. V současné době je považováno za výhodné indikovat amiodaron u rizikových nemocných s pokročilým srdečním selháním, u nemocných resuscitovaných po epizodě fibrilace komor, při arytmiích provázejících levostrannou insuficienci či s paroxysmy fibrilace síní. Amiodaron je pravděpodobně účinný v prevenci náhlé smrti (otevřená studie GESICA u vysokorizikové populace), kdy bylo pozorováno snížení mortality téměř o 30%. U populace s nižším rizikem však jiné studie (HF-STAT, EMIAT) efekt nepotvrzují. Prakticky důležité je, že při metaanalýze klinických studií (EMIAT, CAMIAT) se ukázala výhodnost kombinace amiodaronu s β -blokátory. Dopad na zlepšení prognózy při kombinaci byl, ve srovnání jednotlivých léků podávaných odděleně, více než dvojnásobný. Byl-li ve výše zmíněných studiích sledován dopad léčby amiodaronem na výskyt náhlé arytmiické smrti, pak pokles tohoto ukazatele byl dramatický (asi o 35%). V současných doporučeních je zmiňována výhodnost nižších dávek amiodaronu v kombinaci s β -blokátory u rizikových nemocných s CHSS (2, 8, 10).

k) Antikoagulační a protidestičková léčba

Vedle arytmií a terminálního srdečního selhání je třetím nejčastějším mechanismem úmrtí při CHSS trombembolizace. Příčinou je, vedle velmi často přítomné fibrilace síní, i měštnání v systémovém oběhu s aktivací koagulace. Proto se nabízí užití *antikoagulancií*. O účinku antikoagulační léčby u fibrilace síní máme dostatek informací, zde je jistě antikoagulační léčba namístě. Méně však víme o jejím účinku u nemocných se sinusovým rytmem. Jedinou orientací je další subanalýza studie SOLVD u nemocných s CHSS a s ejekční frakcí pod 35%. U této skupiny nemocných vedla 3–4 roky trvající léčba *warfarinem* ke snížení mortality o 24%. Léčba *antiagregancií* měla efekt menší. Očekávají se výsledky studie HELAS, srovnávající u nemocných s CHSS *warfarin* s *acetylsalicylovou kyselinou* či studie WATCH srovnávající *warfarin* s *acetylsalicylovou kyselinou* a s *klopidogrelem*. Dosavadní postupy doporučují zatím perorální antikoagulaci *warfarinem* pouze u nemocných s fibrilací síní, s průkazem trombu v selhávající komoře či s aneuryzmatem levé komory s trombembolickou anamnézou (2, 9, 10).

Blízkou perspektivou, výhodnou v prevenci trombembolických komplikací provázejících CHSS bude jistě trombinový inhibitor *ximelagatran*, který úspěšně ukončil preregistrační fázi klinických studií. Další řada nových antikoagulancií je ve vývoji (26, 36).

Velmi kontraverzním tématem je podávání protidestičkové léčby, konkrétně acetylsalicylové kyseliny nemocným se srdečním selháním na podkladě ICHS. Je nepochybné, že acetylsalicylová kyselina patří mezi základní léky u nemocných s ICHS, zejména u pacientů po překonaném infarktu myokardu. Tedy i u nemocných s CHSS a s koronární aterosklerózou by měla být protidestičková léčba podávána. Podobně by měly být u nemocných se srdečním selháním indikovány inhibitory ACE. Jedním z příznivých působení inhibitorů ACE je zpomalení degradace bradykininu a zvýšení jeho nabídky. Tímto způsobem je aktivována NO-syntáza a PG-syntáza, zvyšuje se syntéza EDRF/NO i vazodilatačních prostaglandinů (PGI_2 a PGE_2). Skutečnost, že acetylsalicylová kyselina krátkodobě inhibuje syntézu prostanoïů v endotelích, by mohla vést ke snížení příznivého dopadu podávání inhibitorů ASA (3).

Tento teoretický předpoklad má určitou oporu v retrospektivní post-hoc analýze studií SOLVD, CONSENSUS a GUSTO-I, které naznačují, že acetylsalicylová kyselina snižuje příznivý efekt inhibitorů ACE na prognózu nemocných se srdečním selháním. Bohužel v současné době není k dispozici žádná práce

prospektivní, která by splňovala náročná kritéria na konečné řešení této otázky. Naopak jsou k dispozici novější post-hoc analýzy (např. studie BIP), které poukazují na příznivý efekt acetylsalicylové kyseliny v kombinaci s inhibitory ACE. Také kritické rozborů studií, ve kterých byla pozorována negativní interakce ukazují, že skupina užívající kyselinu acetylsalicylovou byla pravděpodobně skupinou rizikovější, a proto byla zatížena i vyšší mortalitou. Proto zatím indikace kombinace acetylsalicylové kyseliny a inhibitorů ACE je řešeno osobním přesvědčením lékaře či je z protidestičkových léků volen klopidoogrel, nebo je zahájena léčba antikoagulační (1, 38).

I) Potlačení remodelace levé komory inhibitory matrixových metaloproteináz

V posledních letech se množí důkazy o významu matrixových metaloproteináz při vývoji remodelace a dilatace levé komory srdeční. Vyšší aktivita metaloproteináz vede k degradaci mezibuněčné matrix a akceleruje progresi srdečního selhání. Polymorfizmy spojené s vysokou aktivitou některých typů metaloproteináz (MMP 2, MMP 3 a MMP9) jsou tak spojeny s horší prognózou svých nositelů. Nabízí se tak možnost blokadou aktivity těchto metaloproteináz specifickými inhibitory upravit patologický stav a zlepšit prognózu nemocných. Většina zveřejněných prací testovala efekt inhibice metaloproteináz (např. ilomastatem či marimastatem) v subakutní fázi infarktu myokardu. Dokumentována byla menší progresie dilatace levé komory v prvních měsících po infarktu myokardu (39, 40, 41, 42).

Závěr

Pestrá paleta léčebných přístupů odráží složitou patogenezi srdečního selhání. Tento přehled měl ukázat na léčebné možnosti plynoucí z inhibice nevhodně aktivovaných regulačních mechanismů. Proč se tato hyperaktivace objevuje odpovídá filosofie celého vývoje: „*příroda chrání akutně ohrožené, ale nepřeje chronicky nemocným*“. Vedle „specifických postupů“ léčby CHSS je nutno zdůraznit, že nesmíme zapomínat na obecné principy léčby základního onemocnění, tj. např. důslednou léčbu rizikových faktorů aterosklerózy a včasnou indikaci revascularizace u ICHS. V poslední době byly zveřejněny pilotní studie ukazující, že léčba statiny u nemocných s ICHS je spojena se zlepšením prognózy (43, 44). Velké studie (např. CORONA) v této indikaci probíhají. V nefarmakologické léčbě nesmíme zapomínat na pohybovou terapii, která je schopna zásadním způsobem zlepšit kvalitu života nemocného. Postupy za-

ložené na elektroimpulzoterapii (biventrikulární stimulace komor či implantace kardioverteru-defibrilátoru), stejně jako mechanická podpora

komor či srdeční transplantace byly zmíněny jen rámcově. Vzhledem k zaměření článku na farmakoterapii nemohly být probrány zevrubněji.

Literatura

1. Kloner RA, Birnbaum Y. Cardiovascular trial review, 2003, VP Group Publ. USA.
2. Widimský J. Srdeční selhání, Triton 2001, Praha.
3. Opie LH. The Heart, Lippincott-Raven, 1998, Philadelphia, USA.
4. Morgan T. Renin, angiotensin, sodium and organ damage. Hypertens Res. 2003; 26(5): 349–54.
5. Rupp H, Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure. Herz. 2002 Nov; 27(7): 621–36.
6. Lee L, Horowitz J. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment. Eur Heart J. 2004 Apr; 25(8): 634–641.
7. Krum H, Liew D. New developments in the pharmacological treatment of chronic heart failure. Expert Opin Investig Drugs. 2003 May; 12(5): 751–757.
8. Chavey WE II, Bleske BE, Nicklas JM. Controversies in the use of beta-blockers in heart failure, Congest Heart Failure, 2003; 9, 5: 255–262.
9. Sharpe N. Heart failure management, M. Dunitz, LTD, 2000, London, GB.
10. Antman EM. Cardiovascular Therapeutics, WB Saunders comp., 2001, Philadelphia, USA.
11. Annual Update 2003. Cardiovascular Drugs, Drugs of the future, 2003; 28 (6): 565–625.
12. Sharma M, Teerlink JR. A rational approach for the treatment of acute heart failure: current strategies and future options. Curr Opin Cardiol. 2004 May; 19(3): 254–Endoh M. Mechanisms of action of novel cardiotonic agents. J Cardiovasc Pharmacol. 2002 Sep; 40(3): 323–338.
13. Sackner-Bernstein JD, Hart D. Neurohormonal antagonism in heart failure: what is the optimal strategy? Mt Sinai J Med. 2004 Mar; 71(2): 115–126.
14. Lawson K, Dune MJ. Peripheral channelopathies as targets for channel openers, Exp Opin Invest Drugs, 2001; 10 (7): 1345–1359.
15. Burger AJ, Burger MR, Aronson D. New therapies for the treatment of congestive heart failure. Drugs Today (Barc). 2002 Jan; 38(1): 31–48.
16. Stanton A. Therapeutic potential of renin inhibitors in the management of cardiovascular disorders. Am J Cardiovasc Drugs. 2003; 3(6): 389–394.
17. Maibaum J, Feldman DL. Renin inhibitors as novel treatments for cardiovascular disease, Exp Opin Ther Patents, 2003, 13 (5), 589–603
18. Dawson A, Davies JL, Struthers AD. The role of aldosterone in heart failure and the clinical benefits of aldosterone blockade. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004 Jan; 2(1): 29–36.
19. Feldman AM, McTierman C. Is there any future for tumor necrosis factor antagonists in chronic heart failure? Am J Cardiovasc Drugs. 2004; 4(1): 11–19.
20. Dawson A, Struthers AD. Vasopeptidase inhibitors in heart failure. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2002 Sep; 3(3): 15.
21. Xu J, Carretero OA, Liu YH, et al. Dual inhibition of ACE and NEP provides greater cardioprotection in mice with heart failure. J Card Fail. 2004 Feb; 10(1): 83–89.
22. Annual Update 2003. Cardiovascular Drugs, Drugs of the future, 2003; 28 (6): 565–625.
23. Worthley MJ, Corti R, Worthley SG. Vasopeptidase inhibitors: will they have a role in clinical practice? Br J Clin Pharmacol. 2004 Jan; 57(1): 27–36.
24. Thibonnier M. Vasopressin receptor antagonists in heart failure. Curr Opin Pharmacol. 2003 Dec; 3(6): 683–687.
25. Hobbs RE, Mills RM, Young JB. An update on nesiritide for treatment of decompensated heart failure, Exp Opin Invest Drugs, 2001; 10, (5): 935–942.
26. Maisel AS. Nesiritide: a new therapy for the treatment of heart failure. Cardiovasc Toxicol. 2003; 3(1): 37–42.
27. DiBianco R. Update on therapy for heart failure. Am J Med. 2003 Oct 15; 115(6): 480–488.
28. McCullough PA, Kuncheria J, Mathur VS. Diagnostic and therapeutic utility of B-type natriuretic peptide in patients with renal insufficiency and decompensated heart failure. Rev Cardiovasc Med. 2004 Winter; 5(1): 16–25.
29. Prestle J, Quinn FR, Smith GL. Ca(2+)-handling proteins and heart failure: novel molecular targets? Curr Med Chem. 2003 Jun; 10(11): 967–981.
30. Konstam MA. Improving clinical outcomes with drug treatment in heart failure: what have trials taught? Am J Cardiol. 2003 Mar 20; 91(6A): 9D–14D
31. Endoh M. The therapeutic potential of novel cardiotonic agents. Expert Opin Investig Drugs. 2003 May; 12(5): 735–750.
32. Chatterjee K, De Marco T. Role of nonglycosidic inotropic agents: indications, ethics, and limitations. Med Clin North Am. 2003 Mar; 87(2): 391–418.
33. Lehmann A, Boldt J, Kirchner J. The role of Ca++-sensitizers for the treatment of heart failure. Curr Opin Crit Care. 2003 Oct; 9(5): 337–344.
34. Cleland JG, Nikitin N, McGowan J. Levosimendan: first in a new class of inodilator for acute and chronic severe heart failure. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004 Jan; 2(1): 9–19.
35. Lowery SL, Massaro R, Yanci CW Jr. Advances in the management of acute and chronic decompensated heart failure. Lippincott Case Manag. 2004 Jan-Feb; 9(1): 4–18; quiz 19–20.
36. Costello-Boerrigter G, Burnett JC Jr. Revisiting salt and water retention: new diuretics, aquaretics, and natriuretics. Med Clin North Am. 2003 Mar; 87(2): 475–491.
37. Leor J, Reicher-Reiss H, Goldbourt U et al. Aspirin and mortality in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. A cohort study of 11 575 patients with CAD, JACC 1999, 33 (7): 1920–1925.
38. Ramnath N, Creaven PJ. Matrix metalloproteinase inhibitors. Curr Oncol Rep. 2004 Mar; 6(2): 96–102.
39. Katsuda S, Kaji T. Atherosclerosis and extracellular matrix. J Atheroscler Thromb. 2003; 10(5): 267–
40. Swynghedauw B. Myocardial remodelling pharmacological targets, Exp Opin Invest Drugs, 2002; 11 (5): 661–674.
41. Bode W. Structural basis of matrix metalloproteinase function. Biochem Soc Symp. 2003; (70): 1–14.
42. Guyatt GH, Devereaux PJ. A review of heart failure treatment, Mount Sinai J Med, 2004; 71, 1: 47–53.
43. Horwich TB, Mac Lellan WR, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure, J Am Coll Cardiol 2004; 18, 43 (4): 642–648.
44. Abbott KC, Bakris GL. What have we learned from the current trials? Med Clin North Am. 2004 Jan; 88(1): 189–207.