

praktická a preventívna

kardiológia

2012

príloha časopisu
bedeker
zdravia

 NOVARTIS

 SERVIER

Tracleer® (bosentan)



pre pacientov s plúcnou artériovou
hypertenziou v štádiu WHO II a III²



Uvedenie na trh

Idiopatická PAH (iPAH)

Tablety
pre deti² 2009

2008 PAH vo funkčnej
triede WHO II¹

Pediatrickí pacienti⁴ 2007

2006 Vrodené chyby srdca vrátane
Eisenmengerovho syndrómu⁵

Výsledky 3-ročného
sledovania v klinických
štúdiách⁶

2004

2003 HIV⁷

2002 Systémové
ochorenia spojiva⁸

2001

10 rokov klinických skúseností
u viac ako 100 000 pacientov³



Actelion Pharmaceuticals SK, s.r.o., Laurinská 18, 811 01 Bratislava

Skrátená informácia o lieku

Tracleer® 62,5 mg alebo 125 mg filmom obalené tablety. Zloženie: Každá filmom obalená tableta obsahuje 62,5 alebo 125 mg bosentan (ako monohydrát). **Indikácie:** Liečba pľúcnej arteriálnej hypertenzie (PAH) na zlepšenie záťažovej kapacity a symptómov pacientov funkčnej klasifikácie III WHO. Účinnosť bola preukázaná pri primárnej PAH, PAH pri sklerodermii bez signifikantného intersticiálneho pľúcneho ochorenia, PAH spojennej s vrodeným ľavo-pravým skratom a Eisenmengerovým syndrómom. Isté zlepšenie bolo preukázané u pacientov s PAH funkčnej klasifikácie II WHO. Tracleer je indikovaný tiež na zníženie počtu nových vredov na prstoch u pacientov so systémovou sklerózou a pokračujúcou vredovou chorobou prstov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Tablety sa užívajú ráno a večer, s jedlom alebo nalačno. Filmom obalené tablety treba prehltnúť spolu s vodou. U dospelých pacientov má byť liečba Tracleerom zahájená dávkou 62,5 mg dvakrát denne počas štyroch týždňov, a potom zvýšená na udržiavaciu dávku 125 mg dvakrát denne. V prípade rozhodnutia o vysadení Tracleeru je potrebné liek odobrať postupne a súčasne zahájiť alternatívnu liečbu. U detí mladších ako dva roky s PAH sú len obmedzené klinické skúsenosti. Nie sú žiadne údaje o bezpečnosti a účinnosti u pacientov so systémovou sklerodermiou a vredovou chorobou prstov mladších ako 18 rokov. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Stredné až ťažké zhoršenie funkcie pečene tj. Child-Pugh klasifikácia B alebo C. Počiatočné hodnoty aminotransferáz pečene tj. AST a/alebo ALT trikrát vyššie než horná hranica normálu. Súčasné užívanie cyklosporínu A. Tehotenstvo. Ženy vo fertilnom veku, ktoré neužívajú spoľahlivé antikoncepčné metódy. **Špeciálne upozornenia:** Liečbu Tracleerom je možné začať iba vtedy, ak je systémový systolický krvný tlak vyšší než 85 mmHg. Zvýšenie pečenejých aminotransferáz, spojené s užívaním bosentanu, závisí od dávky. Hladiny pečenejých aminotransferáz musia byť zmerané pred zahájením terapie a následne v mesačných intervaloch počas liečby Tracleerom a 2 týždne po každom zvýšení dávky. V prípade pridružených klinických symptómov poškodenia pečene, tj. nauzea, vracanie, horúčka, bolesť brucha, žltáčka, neobvyklá apatia alebo únava, syndróm podobný chripke (bolesť kľbov, svalov, horúčka), musí byť terapia ukončená a nemožno uvažovať o znovunasadení Tracleeru. Liečba bosentanom bola spojená so znížením koncentrácie hemoglobínu, závislým od dávky. Odporúča sa určiť koncentráciu hemoglobínu pred začiatkom liečby, každý mesiac v priebehu prvých štyroch mesiacov liečby, a potom každý štvrtý. Po podaní vazodilatátorov (najmä prostacyklínov) u pacientov s pľúcnou veno-okluzívnou chorobou boli zaznamenané prípady pľúcneho edému. U pacientov s PAH a súbežnou dysfunkciou ľavej komory sa odporúča sledovať príznaky retencie tekutín. **Významné interakcie:** Bosentan je induktor cytochrómu P 450, izoenzymov CYP2C9 a CYP3A4. Pri súčasnom podávaní Tracleeru sa plazmatické koncentrácie liečiv, metabolizovaných týmito izoenzymami, znižujú. Neodporúča sa súčasné podávanie silného inhibítora CYP3A4 (ako je napr. ketokonazol, itraconazol a ritonavir) a inhibítora CYP2C9 (ako napr. vorikonazol) s Tracleerom. Súčasné užívanie Tracleeru s flukonazolom sa neodporúča. Spoločné podávanie takrolimusu alebo sirolimusu a bosentanu môže viesť k zvýšeniu plazmatickej koncentrácie bosentanu. Kombinácia bosentanu s glibenklamidom sa nemôže používať. Z dôvodu možného zníženia účinku hormonálnej antikoncepcie sa užívanie hormónov ako jedinej metódy antikoncepcie nepovažuje za spoľahlivý spôsob antikoncepcie. Pre warfarín alebo podobné perorálne antikoagulanty nie je potrebná úprava dávky po zahájení terapie bosentanom, ale odporúča sa intenzívnejšie sledovanie INR. Pri súčasnom podávaní simvastatínu by sa malo uvažovať o monitorovaní hladín cholesterolu a následnej úprave dávky, pretože užívanie Tracleeru znižuje plazmatické koncentrácie simvastatínu. Pri súčasnom podávaní s rifampicínom je následne možné očakávať významné zníženie účinku bosentanu. Pri súčasnom podávaní lopinaviru+ritonaviru alebo iných ritoonavirů zosilňujúcich účinok inhibujúcich proteáz by sa mala sledovať schopnosť pacientov tolerovať Tracleer. V prípade súčasného podávania so sildenafilom sa odporúča zvýšená opatrnosť. Vzhľadom k potvrdenej hepatotoxicite nevirapínu, sa kombinácia s bosentanom neodporúča. **G gravidita a laktácia:** Tracleer je počas tehotenstva kontraindikovaný. U žien vo fertilnom veku sa nesmie začať terapia bosentanom, pokiaľ neužívajú spoľahlivú antikoncepciu a pokiaľ nie je výsledok tehotenského testu pred terapiou negatívny. Vykonalie tehotenského testu sa odporúča raz za mesiac. Dojčenie počas liečby Tracleerom sa neodporúča. **Hlavné nežiaduce účinky:** Veľmi časté: bolesť hlavy, abnormálne pečenejé testy, edém, retencia tekutín. Časté: infekcie horných dýchacích a močových ciest, anémia, synkopa, palpitácie, hypotenzia, sčervenanie kože, artralgia, bolesť na hrudi, bolesť končatín a chrbta, hnačka, zápcha, bolesť brucha, nauzea. Vzácné boli hlásené neutropenia, leukopenia a prípady zlyhania pečene. Tieto prípady zdôrazňujú význam prísneho dodržiavania mesačnej schémy monitorovania pečenejých funkcií počas liečby Tracleerom. **Uchovávanie:** Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30°C. **Dostupné liekové formy/veľkosti balení:** filmom obalené tablety, 56 a 112x125 mg, 56 x 62,5 mg. **Reg. č.:** EU/1/02/220/001, EU/1/02/220/002, EU/1/02/220/003, EU/1/02/220/004, EU/1/02/220/005. **Datum 1. registrácie/predloženia registrácie:** 15.5.2002 / 15.5.2007. **Dátum poslednej kontroly textu:** April 2012. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Actelion Registration Ltd., BSI Building 13th Floor, 389 Chiswick High Road, London W4 4AL, Veľká Británia. **Aktuálny rozsah a podmienky hradenia z prostriedkov verejného zdravotného poistenia nájdete na** <http://www.health.gov.sk/>. **V prípade, že prípravok nie je aktuálne zaradený v zozname kategorizovaných liekov, ako aj v prípade indikácií prípravku, ktoré nespadajú pod indikačné a preskripčné obmedzenia kategorizácie, je možné požiadať o úhradu z verejného zdravotného poistenia v súlade s § 88 zákona č. 363/2011 Z. z.**

TRA - 18-07-12-034

Literatúra:

1. Galie et al., Lancet 2008
2. SmPC Tracleer, april 2012
3. Tracleer 16, Periodic Safety Update Report (PSUR), júl 2011
4. Beghetti et al., Br J Clin Pharmacol 2009
5. Galie et al., Circulation 2006
6. Mc Laughlin et al., Eur Respir J 2005
7. Sitbon et al., Am J Respir Crit Care Med 2004
8. Denton et al., Am Rheum Dis 2006

- 2** Pľúcna artériová hypertenzia
MUDr. Milan Luknár
- 10** Artériová hypertenzia v klinickej praxi
MUDr. Ivana Šoóšová, PhD., FESC.
- 15** Súčasné možnosti antikoagulačnej
liečby chorých s fibriláciou predsiení
MUDr. Peter Olexa, PhD.
- 21** Diagnostický postup pred indikáciou
ICD/CRT
MUDr. Adrian Bystriansky
- 29** Novinky zo sveta implantovateľných
kardiovertorov — defibrilátorov
MUDr. Gabriela Kaliská, CSc.
- 33** Klinické skúšanie liekov
MUDr. Dagmar Kučerová
- 36** Nové trendy v laboratórnej technike
a diagnostike
MUDr. Katarína Daňová, PhD.
- 40** Diabetes mellitus ako kardio-vaskulárne
ochorenie
MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.
- 46** Ischemická choroba srdca
MUDr. Martin Hudec, MRCPI
- 51** Natriuretické peptidy — biomarkery
srdcového zlyhávania v klinickej praxi
MUDr. Peter Lesný
- 56** Postihnutie myokardu pri Fabryho chorobe
MUDr. Peter Solík, PhD.
- 61** Koenzým Q 10 a srdcovo-cievne ochorenia
prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.

Vážení čitatelia, účastníci XVII. Kongresu SKS!



V rukách máte zborník prehľadných prác, ktorého zásadnou úlohou, zámerom a cieľom je posilniť vzdelávací, postgraduálny rozmer kongresu. Kvalitné kontinuálne vzdelávanie lekárov a sestier je jednou zo základných podmienok pre dlhodobý rozvoj poskytovania zdravotnej starostlivosti. Každoročný kongres je vrcholnou udalosťou v živote SKS. Na tohtoročnom očakávame viac ako 1500 účastníkov, ktorí majú možnosť počas troch dní vypočuť si desiatky prezentácií a diskutovať o pálčivých problémoch dnešnej kardio-vaskulárnej medicíny.

Pri príležitosti XVII. Kongresu SKS sme pre Vás v spolupráci so spoločnosťou RE-PUBLIC s. r. o. a časopisom Bedeker zdravia po tretíkrát pripravili zborník odborných článkov. Je určený všetkým zdravotníckym pracovníkom, ktorí sa profesionálne venujú alebo vo svojej práci stretávajú s ochoreniami kardio-vaskulárneho systému. Obsahovo zborník pokrýva široký rozsah tém od najčastejších ochorení ako artériová hypertenzia či ischemická choroba srdca až po zriedkavé choroby, akými sú pľúcna artériová hypertenzia alebo Fabryho choroba.

Zámerom zborníka je poskytnúť stručné, prehľadné a moderné informácie príťažlivým spôsobom. Príspevky pochádzajú od uznávaných slovenských odborníkov. Autori boli vyzvaní k tomu, aby príspevky orientovali prakticky a sústredili sa na zásadné a všeobecne akceptované fakty na ploche danej stanoveným rozsahom štyroch až piatich strán. Takto sme chceli dosiahnuť, aby príspevky boli vecné a jasne formulované aj za cenu určitého zjednodušenia. Ako sa autori vyrovnali s touto neľahkou úlohou a výzvou, posúďte najlepšie sami. Verím, že každý z Vás nájde minimálne jednu tému, ktorá ho zaujme a možno inšpiruje k hlbšiemu štúdiu alebo zmene v každodenných rutinných rozhodnutiach.

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSC., FESC
Prezidentka Slovenskej kardiologickej spoločnosti

Plúcna artériová hypertenzia

MUDr. Milan Luknár,

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, NÚSCH, a.s.

SÚHRN: Plúcna hypertenzia sa definuje ako prítomnosť stredného tlaku v pľúcnici ≥ 25 mm Hg. Na jej vzniku sa môžu podieľať ochorenia s rôznou etiológiou a klinickým priebehom. V ostatnom období sa do klinickej praxe zaviedlo viacero liečebných možností zameraných na základné patogenetické procesy. Boli schválené na liečbu pľúcnej artériovej hypertenzie (trieda I klasifikácie z Dana Point). Pri pľúcnej hypertenzii v dôsledku postihnutia ľavostranných srdcových oddielov (trieda II) je indikovaná liečba ochorenia ľavého srdca. Základom liečby PH pri postihnutí pľúc alebo hypoxii (trieda III) je liečba ochorenia pľúc a oxygenoterapia. Pre vybraných pacientov s chronickou tromboembolickou PH (trieda IV) predstavuje liečbu voľby trombendarterektómia pľúcnice. Pri PH v triede V nie je možné navrhnúť jednotnú terapeutickú stratégiu.

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia, liečba, pľúcna artériová hypertenzia

SUMMARY: Pulmonary hypertension is defined as mean pulmonary arterial pressure ≥ 25 mm Hg. This condition can have etiology and clinical course. Recently, several drug treatment options aimed at underlying pathogenic processes have been introduced in the clinical practice. They have been approved for the treatment of pulmonary arterial hypertension (Dana Point class I). Treatment of pulmonary hypertension due to left heart disease (class II) should be focused on underlying left heart disorder is appropriate. Treatment of lung disease and oxygen therapy is the core treatment for pulmonary hypertension due to lung disease or hypoxia (class III). Pulmonary thrombendarterectomy is the treatment of choice in eligible patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (class IV). Class V pulmonary hypertension cannot be offered a common therapeutic approach.

Keywords: pulmonary hypertension, treatment, pulmonary arterial hypertension

Úvod

Plúcna hypertenzia (PH) je pomerne častý stav, ktorý znamená zvýšenie tlaku v pľúcnici. Arbitrárne stanovenou hranicou PH je stredný tlak v pľúcnici (mPAP) ≥ 25 mm Hg, stanovený pomocou pravostrannej katetrizácie. Podľa miesta vzniku postihnutia pľúcnej cirkulácie, etiológie, patogenézy, patologickoanatomického a klinického obrazu, sprievodných ochorení a prognózy rozlišujeme niekoľko tried a typov PH.

V ostatnom čase sa do praxe dostali látky zamerané priamo na niektoré patogenetické mechanizmy PH – va-

zokonstrikciiu, zvýšenú proliferáciu a trombózu. Schválené sú zatiaľ výlučne pre jednu triedu skupiny PH, pľúcnu artériovú hypertenziu (PAH). Ich nevhodné použitie môže viesť k poškodeniu pacienta. Optimálna liečba si preto vyžaduje správne stanovenie triedy a podtriedy PH (Tabuľka 1).

TRIEDA I: PLÚCNA ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA

PAH je prekapilárna PH (t. j. mPAP ≥ 25 mm Hg a zároveň tlak v pľúcnici v zaklínení ≤ 15 mm Hg), pri ktorej sa vylúčia bežné príčiny PH, najmä pľúcne ochorenie a tromboembólia. Po vylúčení pridružených ochorení a asociovaných stavov sa PAH označuje ako idiopatická. Nevyhnutnou podmienkou stanovenia diagnózy a iniciácie špecifickej liečby, ktorú nemožno obísť, je pravostranná srdcová katetrizácia. Iniciácia takejto liečby nesmie byť založená na echokardiografii.

Základná a podporná liečba

K tzv. nešpecifickej liečbe zaraďujeme režimové opatrenia a úpravu životného štýlu, liečbu pravostranného srdcového zlyhávania a ďalších pridružených stavov. V ostatnom čase sa diskutuje o význame riadenej telesnej aktivity. K dispozícii sú malé a randomizované štúdie s relatívne krátkym časom sledovania, ktoré ukázali, že cvičebný program má schopnosť zlepšiť toleranciu záťaže. Pacientky s PAH by mali užívať účinnú antikoncepciu, pričom však treba myslieť na to, že niektoré kontraceptíva interferujú s metabolizmom špecifickej liečby. Od prípadnej gravidity je potrebné pacientky dôrazne odrádzať vzhľadom na vysokú mor-

1. Pľúcna artériová hypertenzia
1.2 Hereditárna
1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi
1.4 Asociovaná s inými stavmi
1.4.1 ochorenia spojivového tkaniva
1.4.2 infekcia HIV
1.4.3 portálna hypertenzia
1.4.4 vrodené chyby srdca
1.4.5 schistozomiáza
1.4.6 chronická hemolytická anémia
1.5 Perzistujúca pľúcna hypertenzia novorodencov
1'. Pľúcna venookluzívna choroba alebo pľúcna kapilárna hemangiomatóza
2. Pľúcna hypertenzia pri postihnutí ľavostranných srdcových oddielov
2.1 Systolická dysfunkcia
2.2 Diastolická dysfunkcia
2.3 Chlopňové chyby
3. Pľúcna hypertenzia pri pľúcnom postihnutí alebo hypoxii
3.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc
3.2 Intersticiálne postihnutie pľúc
3.3 Iné pľúcne choroby s kombinovanou obštrukčnou a reštrikčnou ventilačnou poruchou
3.4 Spánkové poruchy dýchania
3.5 Ochorenia s alveolárnou hypoventiláciou
3.6 Chronická expozícia vysokým nadmorským výškam
3.7 Vývojové chyby
4. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia
5. PH s nejasnými alebo multifaktoriálnymi mechanizmami
5.1 Hematologické ochorenia: myeloproliferatívne stavy, splenektómia
5.2 Systémové ochorenia: sarkoidóza, histiocytóza a i.
5.3 Metabolické ochorenia: glykogenózy, Gaucheroва choroba, ochorenia štítnej žľazy
5.4 Iné: obštrukcia nádormi, fibrozujúca mediastinitída, chronická renálna insuficiencia liečená dialýzou

Tabuľka 1. Klinická klasifikácia pľúcnej hypertenzie (Dana Point, 2008)

talitu gravidných i detí. O dlhodobej domácej oxygenterapii sa uvažuje v prípade pacientov s hypoxémiou (pO_2 v artériovej krvi <60 mm Hg). Cieľom je dosiahnuť kyslíkovú saturáciu artériovej krvi nad 90 %. Kyslík v nízkych koncentráciách (2 l/min) je potrebné inhlovať minimálne 16 hodín denne. Antikoagulačná liečba vychádza z predpokladu, že progresiu ochorenia podporuje lokálna trombóza. Zároveň však zvyšuje riziko krvácaných komplikácií, najmä hemoptýzy. Retrospektívne nerandomizované pozorovania ukázali, že pacienti s idiopatickou PAH liečení perorálnou antikoagulačnou liečbou mali lepšie prežívanie než pacienti, ktorí takúto liečbu nedostávali. V súčasnosti je jednoznačne indikovaná pacientom s idiopatickou PAH, ktorí nemajú kontraindikáciu. Cieľom je dosiahnuť hodnotu interna-

tional normalized ratio (INR) 2,0-2,5. Oprávnenosť antikoagulačnej liečby pre pacientov s inými typmi PAH je menej zrejma a riziko a prospešnosť takejto liečby je potrebné posúdiť individuálne. Diuretiká sa podávajú pri prejavoch kongescie. Digoxín je indikovaný pri supraventrikulárnych tachyarytmiami, ktoré spravidla spôsobujú náhle a závažné zhoršenie stavu. Podávanie betablokátorov sa považuje za nevhodné, keďže jedným z mála kompenzačných mechanizmov, ktorými je pacient s PH schopný zvýšiť minútový objem pri záťaži, je tachykardia. Vzhľadom na anxiétu, depresiu a sociálnu izoláciu je často potrebná psychoterapia a anxiolytická a antidepresívna liečba. Selektívne inhibítory spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) sú však nevhodné, keďže patria do skupiny látok s možným podporným

vpływom na vznik PAH. V tomto kontexte môžu zohrať významnú úlohu patientske podporné skupiny, ktoré boli v nedávnom čase založené aj na Slovensku.

Špecifická liečba

Špecifická liečba sa zameriava na mechanizmy vzniku a rozvoja prekapilárnej PH, teda predovšetkým vazokonstrikciu a proliferáciu.

Blokátory kalciového kanála

Blokátory kalciového kanála (BKK) sa v minulosti používali empiricky na liečbu primárnej (dnes označovanej ako idiopatická) PH. Takáto liečba priniesla úžitok len malej časti chorých, a to tým, v prípade ktorých sa zaznamenal pokles tlakov v pľúcnici pri akútnom vazodilatačnom teste. V ostatných prípadoch môžu vedľajšie účinky BKK používaných z indikácie PAH v dávkach, ktoré sú podstatne vyššie, než pri systémovej artériovej hypertenzii (t. j. napr. až 40 mg amlodipínu/deň alebo 720 mg diltiazemu), prevažovať nad ich priaznivým pôsobením. V súčasnosti sú teda BKK indikované výhradne pacientom, ktorí spĺnia kritérium reverzibility PH v akútnom vazodilatačnom teste vykonávanom pri pravostrannej katetrizácii (pokles mPAP aspoň o 10 mm Hg s dosiahnutím mPAP <40 mm Hg). V monoterapii BKK sa pokračuje len vtedy, ak sa subjektívne ťažkosti pacienta výrazne zmiernia a kontrolná katetrizácia dokáže podstatný pokles až normalizáciu tlakových pomerov v malom obeh. Podiel dlhodobých respondérov len cca 5 % pacientov s idiopatickou PA pri iných typoch PAH je dokonca ešte niž-

ší. Pacienti dobre reagujúci na BKK sa však vyznačujú dobrou dlhodobou prognózou.

Antagonisty endotelínového receptora

Blokovaním receptorov ETA alebo ETB zabezpečujú vazodilatačný a antiproliferatívny efekt. Majú výhodu perorálneho podávania. Ambrisentan selektívne antagonizuje receptor ETA. Bosentan je duálny antagonist receptorov ETA a ETB. V krátkodobých randomizovaných klinických štúdiách obe látky v porovnaní s placebom dokázali účinnosť na subjektívny stav, fyzickú výkonnosť a kvalitu života. Podľa dlhodobých pozorovaní sa ukazuje, že zlepšujú prežívanie pacientov. Bosentan v randomizovanej klinickej štúdii pacientov s Eisenmengerovým syndrómom priaznivo ovplyvnil toleranciu fyzickej záťaže a hemodynamickú ukazovateľ. Medzi nežiaduce účinky antagonistov endotelínových receptorov patrí teratogenita, periférne edémy, zníženie koncentrácie hemoglobínu a elevácia tzv. hepatálnych testov. Preto si ich podávanie vyžaduje opatrnosť v prípade ochorení pečene a pravidelné kontroly markerov hepatálnej lézie v mesačných intervaloch.

Analógy prostacyklínu

Prostacyklín je endogénna látka, ktorá je najsilnejším inhibítorom agregácie doštičiek. Má cytoprotektívne a antiproliferatívne vlastnosti. Syntetický prostacyklín, epoprostenol, bol prvou molekulou používanou v špecifickej liečbe PAH. Vyznačuje sa krátkym biologickým polčasom a pri izbovej teplote rýchlo degraduje, preto je ho potrebné chladiť. Podáva sa kontinu-

LEPŠIA PROGNÓZA	UKAZOVATEL PROGNÓZY	HORŠIA PROGNÓZA
nie	klinické prejavy zlyhávania PK	áno
pomalá	rýchlosť progresie symptómov	rýchla
nie	synkopa	áno
I, II	FT WHO	IV
dlhšia (>500 m)	vzdialenosť pri 6MTCH	kratšia (<300 m)
vrcholová spotreba kyslíka >15 ml/kg/min	spiroergometria	vrcholová spotreba kyslíka <12 ml/kg/min
normálna alebo takmer normálna	plazmatická hodnota BNP/NT-proBNP	výrazne zvýšená a stúpajúca
bez perikardiálneho výpotku	echokardiografický nález	perikardiálny výpotok
TAPSE >2,0 cm		TAPSE <1,5 cm
RAP <8 mm Hg a CI ≥2,5 l/min/m ²	hemodynamika	RAP >15 mm Hg alebo CI ≤2,0 l/min/m ²

álnou intravenóznou infúziou cestou tunelizovaného katétra, z čoho vyplýva riziko závažných infekčných komplikácií. Pri náhlom prerušení liečby sa môže vyvinúť rebound fenomén s prudkým vzostupom tlakov v pľúcnici a ohrozením života. V randomizovanej štúdii sa dokázal priaznivý vplyv na mortalitu pacientov s PAH. V Slovenskej republike nie je registrovaný.

Vzhľadom na nevýhody epoprostenolu bolo syntetizovaných viacero analógov s odlišnými vlastnosťami a spôsobom podávania, ktorý však napriek pokusom o prípravu perorálnej formy zatiaľ ostáva parenterálny. Všetky analógy stimulujú prostacyklínové receptory. Účinnosť na toleranciu fyzickej záťaže a kvalitu života dokázali v krátkodobých randomizovaných štúdiách a dlhodobých nerandomizovaných pozorovaniach. Treprostinil má relatívne dlhý biologický polčas a je chemicky stabilný. Preto sa dá podávať subkutánne vo forme kontinuálnej infúzie. Najväčším problémom liečby treprostinilom sú lokálne komplikácie (bolesť, iritácia a inflamácie kože a podkožných tkanív), ktoré zvyknú ustúpiť do niekoľkých dní od iniciácie podkožnej infúzie. Ďalším prostacyklínovým analógom je iloprost. Podáva sa vo forme inhalácií. Vzhľadom na krátky biologický polčas si vyžaduje inhaláciu šesť až deväťkrát za deň, výhodou je neinvazívne podávanie.

Inhibítory fosfodiesterázy typu 5

Antagonizujú fosfodiesterázu typu 5, ktorá sa vyznačuje výraznou expresiou v pľúcnom riečisku. Zabraňujú tak degradácii vazodilatačne pôsobiaceho oxidu dusnatého a pôsobia antiproliferačne. V SR je v súčasnosti na liečbu PAH schválený sildenafil. Podáva sa perorálne s cieľom zvýšiť záťažovú kapacitu, zmierniť symptómy a upraviť hemodynamiku. Medzi nežiaduce účinky patria cefalea, začervenanie tváre a epistaxa.

Nové liečivá

Medzi sľubné prípravky, ktoré sa nachádzajú v neskorších štádiách klinického výskumu, patria najmä duálny antagonist endotelínových receptorov macitentan, neprostanoidový aktivátor prostacyklínových receptorov selexipag, stimulátor guanylátcyklázy riociguat či inhibítor tyrozínkinázy imatinib. V rôznom štádiu klinických skúšok sú ďalšie molekuly, ako sú napr. inhibítory Rho-kinázy, inhibítory elastázy a ďalšie.

Kombinačná liečba

Koncept kombinačnej liečby vychádza z existencie viacerých dráh, ktoré zabezpečujú vazodilataciu, zabraňujú proliferácii, trombóze a remodelácii. Otázka iniciálnej kombinačnej liečby, ako aj pridávania ďalších látok

k súčasnej špecifickej liečbe (tzv. sekvenčná kombinácia liečba), zatiaľ nie je jednoznačne vyriešená. Potrebné sú dôkazy z randomizovaných štúdií. Posúdenie ďalšej terapeutickkej stratégie si vyžaduje dôkladné zhodnotenie stavu v špecializovanom centre.

Intervenčná a chirurgická liečba

Atriálna septostómia predstavuje paliatívny výkon. Spočíva vo vytvorení arteficiálneho defektu predsieňového septa s pravo-ľavým skratom, ktorý čiastočne transformuje tlakové preťaženie pravostranných srdcových oddielov na objemové za cenu desaturácie periférnej krvi kyslíkom. Vo svete sa používa pri pacientoch v terminálnom štádiu a ako premostenie k transplantácii pľúc.

Kuratívny spôsob liečby predstavuje transplantácia pľúc. S nástupom moderných imunosupresív sa prežívanie pacientov po transplantácii pľúc zlepšuje, v súčasnosti 50 % pacientov po transplantácii oboch pľúc prežije 6,8 roka. Aby sa dosiahli optimálne výsledky, je pacientov potrebné poukazovať na transplantáciu ešte pred ireverzibilným poškodením pravej komory a cieľových orgánov. Transplantácia pľúc je jedinou možnosťou liečby vzácnych typov PAH — pľúcnej kapiлярnej hemangiomatózy a venookluzívnej choroby.

Stratégia liečby PAH

Základom úvahy o druhu a dávke liečiva je správny odhad prognózy pacientov. S cieľom identifikovať pacientov, ktorí majú zlú prognózu, a teda si vyžadujú najagresívnejší postup, sa hľadajú jednoduché ukazovatele. Základným kritériom je predovšetkým funkčný stav pacienta (trieda WHO/NYHA). Na základe viacerých štúdií so špecifickou liečbou sa ukazuje, že iniciácia liečby vo včasnom štádiu ochorenia pri absencii významnej funkčnej limitácie má priaznivý vplyv na prognózu pacientov.

Zdá sa však, že neexistuje jediný spoľahlivý ukazovateľ prognózy — hodnotiť prognózu je skôr možné na základe kombinácie viacerých parametrov. Pri prognostickej stratifikácii sa teda zohľadňujú aj ďalšie klinické ukazovatele a výsledky funkčných, zobrazovacích, invazívnych a laboratórnych vyšetrení. Podľa Európskej kardiologickej spoločnosti patria medzi negatívne prognostické ukazovatele prítomnosť klinických prejavov zlyhávania pravej komory, rýchla progresia symptómov, synkopy, vyššia funkčná trieda, krátka vzdialenosť prejdená pri 6-minútovom teste chôdzou, nízka fyzická výkonnosť pri spiroergometrii, vysoká plazmatická hodnota natriuretických peptidov, a nakoniec niektoré echokardiografické a hemodynamické znaky. Ak sa prevažná časť ukazovateľov prognózy na-

	VSTUPNÉ VYŠETRENIE (PRED LIEČBOU)	KAŽDÝCH 3 – 6 MESIACOV*	3 – 4 MESIACE PO INICIÁCII ALEBO ZMENE LIEČBY	V PRÍPADE KLINICKÉHO ZHORŠENIA
Klinické zhodnotenie FT WHO EKG	•	•	•	•
6MTCH	•	•	•	•
Spiroergometria	•		•	•
BNP/NT-proBNP	•	•	•	•
Echokardiografia	•		•	•
PSK	•		•	•

Tabuľka 2 / Vyšetrenia a časový rozvrh kontrolných návštev pacientov s PAH (podľa 6)

chádza v priaznivom pásme, stav sa hodnotí ako uspokojivý a liečba sa považuje za dostačujúcu. Ak je prítomná väčšina ukazovateľov nepriaznivej prognózy, je nutné uvažovať o agresívnejšom postupe či zvážiť eskaláciu liečby. V prípadoch, keď nie je možné stav pacienta zhodnotiť jednoznačne, je potrebné využiť doplnkové markery a ďalší postup stanoviť individuálne.

Stav pacienta by sa mal pravidelne prehodnocovať, odporúčané parametre a časové intervaly, ktoré je však možné prispôbiť potrebám pacienta, uvádza tabuľka 2.

Jednou z novších kombinácií parametrov, ktoré sa snažia spresniť prognózu pacienta, je skóre REVEAL. Vychádza z rovnomenného amerického registra z klinickej praxe a zohľadňuje podskupinu PAH, funkčnú triedu, pridružené ochorenia (obličkové postihnutie), systolický tlak krvi, testy výkonnosti a ďalšie parametre (tabuľka 3). Stratégia liečby je zhrnutá na obrázku 1.

Organizácia liečby PAH

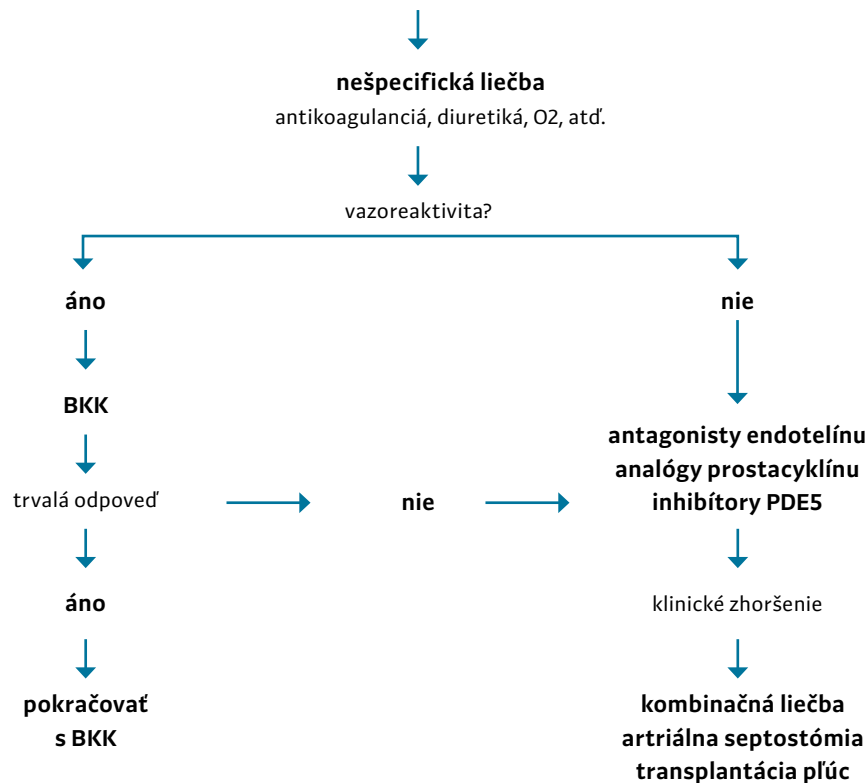
Nízka incidencia a prevalencia PAH, zložitý charakter diagnostického procesu a nedostatok vedeckých dôkazov si vyžadujú koncentrovať pacientov do špecializovaných centier. Takéto centrum by malo spĺňať viaceré požiadavky ako napríklad možnosti rýchleho napojenia na celé spektrum diagnostických a konziliárnych vyšetrení, dostatočný počet sledovaných pacientov, katetrizácií a testov vazoreaktivity, ale aj realizáciu výskumu a randomizovaných klinických štúdií, výučbu ďalších odborníkov a publikačnú činnosť.

Jedným z dôležitých rozmerov činnosti centra pre PAH je aj spolupráca s organizáciou pacientov (obrázok 2), ktorá môže okrem podpory riešenie ochorenia v rámci pacientov samotných významne zasahovať do výskumu, organizačných, spoločenských a politických aspektov starostlivosti o pacientov s PAH.

Tabuľka 3 / Parametre, ktoré podľa rizikového skóre REVEAL prispievajú k horšej prognóze (upravené podľa 1)

CHARAKTER	HODNOTA
podskupina PAH	asociovaná s ochorením spojiva portopulmonálna familiárna
demografia a pridružené ochorenia	renálna insuficiencia muži >60 r.
funkčná trieda WHO	III, IV
vitálne znaky	systolický TK <110 mm Hg srdcová frekvencia >92/min
6-minútový test chôdzou	<165 m
natriuretický peptid typu B (BNP)	>180 pg/ml
echokardiogram	perikardiálny výpotok
funkčné vyšetrenie pľúc	difúzna kapacita pľúc pre CO ≤32% predikovanej hodnoty
pravostranná katetrizácia	mRAP >20 mmHg po roku pľúcna cievna rezistencia >32 Woodových jednotiek

pľúcna artériová hypertenzia
funkčná trieda NYHA/WHO II — IV



Obrázok 1 / Zjednodušená schéma stratégie liečby PAH (upravené podľa 6).

TRIEDA II: PH PRI POSTIHNUTÍ LAVÉHO SRDCA

Tento typ tvorí asi 75 % všetkých prípadov PH. Primárnym mechanizmom je zvýšenie plniaceho tlaku ľavej komory (LK) ako následok systolickej, resp. diastolickej dysfunkcie LK či chlopňovej chyby. Následne sa pasívne spätne zvýši tlak v pľúcnici. V dôsledku vazokonstrikcie, hypertrofie a remodelácie drobných pľúcnych tepien sa niekedy vyvíja tzv. reaktívna (t. j. prekapilárna) zložka PH, ktorá môže v katetrizačnom náleze dominovať (tzv. „out of proportion“).

Nález PH spojený s normálnou ejekčnou frakciou ľavej komory najpravdepodobnejšie znamená srdcové zlyhávajúce so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory. Odlíšiť tento typ PH od idiopatickej PAH môže byť neraz veľmi ťažké a potrebné sú doplňujúce vyšetrenia. Stanovenie správnej diagnózy je však rozhodujúce pre voľbu terapeutického postupu, ktorý sa pri týchto dvoch typoch môže diametrálne líšiť.

Optimálna liečba PH triedy II sa opiera o riešenie základného ochorenia ľavého srdca, t. j. liečbu systolického a diastolického srdcového zlyhávania alebo korekciu chlopňovej chyby.

Selektívne pľúcne vazodilatancia by mohli nežiaduco zvýšiť transpulmonárny prietok, ktorý by zlyhávajúca ľavá komora nezvládla, a to najmä pri jej zníženej diastolickej poddajnosti. Výsledky randomizovaných štúdií liečby pacientov s týmto typom PH sú zatiaľ nepresvedčivé a cieľnú liečbu neoprávňujú. Literatúra uvádza úspešné podávanie cieľenej liečby, napr. silde- nafilu, vybraným skupinám takýchto pacientov. Ukázalo sa, že pokles PH a normalizáciu tlakových pomerov v malom obehu je možné dosiahnuť aj pomocou mechanických podporných systémov LK. Liečba primárne zameraná na samotnú PH má však význam výhradne v prípadoch, kedy by PH mohla predstavovať prekážku radikálneho riešenia základného postihnutia ľavého srdca, ktorou sa súčasne odstráni aj vysoký plniaci tlak LK, ako je napr. transplantácia srdca a snáď aj korekcia chlopňových chýb.

TRIEDA III: PH PRI OCHORENÍ PLÚC A HYPOXII

Dominantným mechanizmom vývoja PH v tejto triede je chronická alveolárna hypoxia, ktorá spôsobuje vazokonstrikciu pľúcnych arteriol.

Základným terapeutickým opatrením je preto optimálna liečba základného postihnutia (ochorenia pľúc,

spánkovej poruchy dýchania, oxygenoterapia a pod.). Liečba zameraná na samotnú PH v tomto prípade zatiaľ nie je podporená dôkazmi. Nie je jasné, či by pacient s ťažkou ventilačnou poruchou a hypoxémiou a sprievodnou PH mohol profitovať zo špecifickej liečby. Tá je schopná síce znižovať tlak v pľúcnici, čo však môže nepriaznivo kompenzovať hypoxémiu v dôsledku zvýšenej perfúzie nedostatočne ventilovaných oblastí pľúc. Pacientov s PH s nadmerne vysokými hodnotami mPAP nezodpovedajúcimi závažnosti pľúcneho postihnutia („out of proportion“) sa odporúča zaraďovať do klinických štúdií, pričom vzhľadom na heterogenitu pľúcnych ochorení pravdepodobne nie je možné výsledky štúdií generalizovať na celú skupinu PH pri pľúcnom postihnutí a hypoxii.

TRIEDA IV: CHRONICKÁ TROMBOEMBOLICKÁ PH

Vyvíja sa v dôsledku mechanickej prekážky (tromboembolu) v súčinnosti s ďalšími mechanizmami, ktoré prispievajú k remodelácii pľúcneho riečiska a pretrvávaniu elevácie tlaku v pľúcnici a pľúcnej cievnej rezistencie.

Pacienti s chronickou tromboembolickou pľúcnou hypertenziou by mali doživotne užívať antikoagulačnú liečbu. Kuratívnu liečbu môže vo vybraných prípadoch, kedy zvýšené hodnoty tlaku v pľúcnici pretrvávajú aj napriek účinnej trojmesačnej antikoagulačnej liečbe, predstavovať trombendarterektómia pľúcnice. Zlepšuje pľúcnu hemodynamiku, záťažovú kapacitu, symptómy a prežívanie.

Zatiaľ nemáme k dispozícii údaje, ktoré by oprávňovali podávanie cielenej liečby PH. Táto by mohla prichádzať do úvahy v prípade tromboembolického postihnutia, ktoré nie je prístupné chirurgickému riešeniu, pri kontraindikácii operácie kvôli významným pridruženým ochoreniam, v rámci premostenia k operácii v prípade rizikových pacientov pri nutnosti odloženia operácie a pacientov s reziduálnou PH po trombendarterektómii.

TRIEDA V: PH S NEJASNÝMI ALEBO MULTIFAKTORIÁLNYMI MECHANIZMAMI

Táto skupina zahŕňa PH, ktorá sa spája s viacerými patologickými stavmi, ako sú napr. systémové a metabolické choroby či myeloproliferatívne ochorenia. Vzhľadom na značnú heterogenitu tejto skupiny nie je možné stanoviť uniformnú terapeutickú stratégiu. Liečba sa zameriava na základné ochorenie. Špecifická liečba samotnej PH zatiaľ nie je odôvodnená.

Záver

Pľúcna hypertenzia je pomerne častý stav definovaný jediným kritériom (stredný tlak v a. pulmonalis ≥ 25 mm Hg), ktorý má viaceré príčiny. Naopak, pľúcna artériová hypertenzia je vzácne ochorenie s doteraz nie vyčerpávajúco objasneným mechanizmom vzniku a progresie. Terapeutické postupy pri jednotlivých triedach PH sa môžu zásadne líšiť a pre správnu liečbu má kľúčový význam presné stanovenie diagnózy.

Špecifická medikamentózna liečba zameraná na samotnú PH ostáva zatiaľ rezervovaná pre pacientov s PAH. Na rozdiel od iných ochorení srdca a ciev je množstvo vedeckých dôkazov vzhľadom na nízku incidenciu a prevalenciu PAH obmedzené. Podávanie látok ovplyvňujúcich samotné patomechanizmy PH pacientom s inými typmi PH môže mať nežiaduce následky.

V klinickej praxi sú k dispozícii viaceré terapeutické možnosti medikamentózne liečby PAH. Stále síce nemajú schopnosť pacientov s PAH vyliečiť, no klinické štúdie, metaanalýzy a registre však ukázali, že zmierňujú subjektívne ťažkosti, zlepšujú toleranciu záťaže, zvyšujú kvalitu života, spomaľujú progresiu ochorenia a predlžujú život pacientov s PAH.

Hľadajú sa kritériá, podľa ktorých by bolo možné objektívne a presne zhodnotiť účinnosť liečby a včas reagovať jej eskaláciou. Súčasné skórovacie systémy si vyžadujú validáciu na rozsiahlejších a špecifických populáciách pacientov.

Obrázok 1



Liečba PAH je stále komplexná, ekonomicky, logisticky a psychologicky náročná pre pacienta, jeho príbuzných, ošetrojúci personál i celú spoločnosť.

Keďže vývoj v oblasti PH napreduje, v roku 2013 sa vo francúzskom Nice uskutoční svetové sympóziu o PH, kde sa očakáva ďalší pokrok pri štandardizácii diagnostických a terapeutických postupov v súlade s klinickou praxou a najnovšími vedeckými poznatkami.



Obrázok 2 / Slovenské Združenie pacientov s pľúcnou hypertenziou.

LITERATÚRA

1. Benza R., Gomberg-Maitland M., Miller D. P. et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2012; 141:354-362.
2. Blanco I., Gimeno E., Munoz P. A. et al. What are the hemodynamic and gas exchange effects of sildenafil in patients with chronic obstructive pulmonary disease and pulmonary hypertension? *Am J Resp Crit Care Med* 2010. 181(3):270.
3. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70:580-587.
4. Gabbay E., Yeow W., Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;175:A713.
5. Galiè N., Beghetti M., Gatzoulis M. A. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. *Circulation*. 2006;114(1):48-54.
6. Galiè N., Hoeper M. M., Humbert M. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30:2493-2537.
7. Guazzi M., Vicenzi M., Arena R. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164-74.
8. <http://phaslovakia.org>
9. Hoeper M., Barbera J. A., Channick R. et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-PAH pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S85-S96.
10. Humbert M., Lynch J. P. eds. Pulmonary hypertension. New York: Inform Healthcare 2009, 550 pp.
11. Chaouat A., Naeije R., Weitzenblum E. Pulmonary hypertension in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:1371- 85.
12. Christie J. D., Edwards L .B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-eighth adult lung and heart-lung transplant report — 2011. *J Heart Lung Transplant* 2011;30(10):1104-1122.
13. Jais X., D'Armini A. M., Jansa P. et al. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in iNoperable Forms of chronic Thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:2127-2134
14. Keogh A., Benza R. L., Corris P. et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:S67-S77.
15. Mikus E., Stepanenko A., Krabatsch T. et al. Reversibility of fixed pulmonary hypertension in left ventricular assist device support recipients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Feb 25, epub ahead of print.
16. Rubin L .J., Hoeper M. M., Klepetko W. et al. Current and future management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from diagnosis to treatment responses. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:601-607.
17. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
18. Stolz D., Rasch H., Linka A. et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008;32(3):619-28.
19. Fang J.C., DeMarco T., Givertz M. M. et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult-a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2012 Sep;31(9):913-33.

Artériová hypertenzia v klinickej praxi

MUDr. Ivana Šoóšová, PhD., FESC

Primárka Ambulantného oddelenia, NÚSCH a. s., Bratislava



Artériová hypertenzia (AH) je multifaktoriálne civilizačné ochorenie s vysokou prevalenciou v dospeljej populácii ekonomicky vyspelých krajín. Spolu s fajčením, cukrovkou, hyperlipidémiou a obezitou je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Vysoký tlak krvi (TK) sa veľkou mierou podieľa na vzniku náhlych cievnych mozgových príhod (NCMP), ischemickej choroby srdca (ICHS, resp. koronárnej choroby — KCH) a ischemickej choroby dolných končatín (ICHDK, resp. periférneho artériového ochorenia — PAO). Metaanalýzy populačných štúdií ukázali jednoznačnú závislosť medzi cerebrovaskulárnou a kardiovaskulárnou morbiditou a mortalitou a výškou TK. Z hľadiska globálnej mortality sa v štatistikách Svetovej zdravotníckej organizácie (WHO) vysoký TK nachádza na prvom mieste v rebríčku faktorov ovplyvňujúcich úmrtnosť svetovej populácie (Obrázok 1).

SUMMARY: Arterial Hypertension (AH) is a multifactorial civilizational disease, with a high prevalence in the adult population of economically developed countries. Along with smoking, diabetes, hyperlipidemia, and obesity, it is one of the highest risk factors for cardiovascular disease (CVD). High blood pressure (BP) is largely involved in the development of stroke (stroke), coronary heart disease (CHD, respectively. Coronary disease — KCH), and ischemic disease of the lower extremities (PAD, respectively. Peripheral arterial disease — PAD). Meta-analysis of population-based studies have shown a clear relationship between cerebrovascular and cardiovascular morbidity and mortality, and the amount of TK. In terms of global mortality, the World Health Organization (WHO) statistics suggest that high blood pressure is the first chief factor affecting mortality rate of the world population (Figure 1).

Key words: hypertension, classification of hypertension, blood pressure monitoring

Úvod

V Slovenskej republike trpí AH približne 40 % dospeljej populácie. Jej výskyt významne stúpa s vekom. Vo veku nad 65 rokov má vysoký TK až 80 % ľudí. Hypertenzia stále predstavuje aktuálny medicínsky, sociálny, ale aj ekonomický problém. Alarmujúca je skutočnosť, že až dve tretiny pacientov s diagnostikovanou AH má z rôznych príčin nedostatočne kontrolovaný TK.

Definícia a klasifikácia hypertenzie

AH je definovaná ako trvalé a opakovanými meraniami potvrdené zvýšenie systolického TK (sTK) na 140 mmHg a viac a diastolického (dTK) na 90 mmHg a viac, alebo už užívanie

antihypertenzívnej liečby. Okrem systolicko-diastolickej AH je dôležité venovať pozornosť aj tzv. izolovanej systolickej hypertenzii, pre ktorú je charakteristický zvýšený sTK ≥ 140 mmHg a normálny dTK < 90 mmHg. Klasifikáciu jednotlivých kategórií TK uvádza Tabuľka 1. Ak namerané hodnoty sTK a dTK prináležia do rôznych kategórií, výsledná klasifikácia zodpovedá vyššej (horšej) kategórii.

V rámci kategórie normotenzia sú hodnoty TK stratifikované na optimálny, normálny a vysoký normálny TK.

Pojmom rezistentná hypertenzia sa označuje stav, kedy sa napriek vhodne zvolenej kombinácii aspoň troch antihypertenzívnych liekov obsahujúcich aj diuretikum, nepodari u pacienta znížiť TK pod hodnotu 140/90 mmHg.

Technika merania tlaku krvi

Technike merania TK je potrebné venovať veľkú pozornosť. Vzhľadom na zákaz lekárskeho použitia ortuti sa veľmi presné ortuťové tlakomery dostávajú do úzadia a nahrádzajú ich nové poloautomatické alebo automatické prístroje s auskultačným alebo oscilometrickým princípom merania. Pred vyšetrením má byť pacient aspoň 5 minút v pokoji. 30 minút pred meraním nemá fajčiť, ani konzumovať nápoje s obsahom kofeínu. Meranie TK sa vykonáva na ramene sediaceho pacienta s voľne položeným predlaktím na podložke, pričom tonometer má byť umiestnený v úrovni srdca. Pri prvej návšteve pacienta je potrebné merať TK na oboch horných končatinách. Meranie sa má opakovať, ak sa hodnoty líšia o viac ako 20 mmHg. Ak je rozdiel medzi oboma končatinami viac ako 20 mmHg aj pri opakovanom meraní, za relevantnú sa považuje vyššia hodnota TK. Pri kontrolných vyšetreniach je potom potrebné merať TK vždy na tej paži, na ktorej bol pri vstupnom vyšetrení namera-

ný vyšší TK. Manžeta tlakomera má mať primeranú šírku a dĺžku (pri obvode ramena do 33 cm má byť šírka manžety 12 cm, na rameno s obvodom 33-41 cm je potrebná manžeta široká 15 cm a v prípade ramena nad 41 cm manžeta šírky 18 cm).

Meranie TK treba počas vyšetrenia aspoň raz zopakovať. Ak sa druhá hodnota odlišuje od prvého merania, treba vykonať aj tretie meranie. Za relevantný TK sa považuje nižšia hodnota z posledných dvoch meraní.

Meranie TK postojacky je dôležité u starších pacientov a u diabetikov kvôli vyššej pravdepodobnosti ortostatickej hypotenzie. Vykonáva sa po 1 minúte vo vzpriamenej polohe, pričom manžeta s tlakomerom by takisto mala byť v úrovni srdca a paža podopretá ako pri meraní posediačky.

Je žiadúce, aby pacient s hypertenziou mal doma prístroj na meranie a kontrolu TK v bežných domácich podmienkach. Vhodné sú iba certifikované tlakomery podľa štandardných protokolov Britskej hypertenziologickej spoločnosti (BHS) alebo americkej Asociácie pre vývoj medicínskych prístrojov (AAMI). Nevyhovujúce sú tonometre, ktorých manžeta sa pri meraní upevňuje na zápästie, pretože sú málo presné.

Ambulantné monitorovanie krvného tlaku (ABPM) najčastejšie počas 24 a niekedy až 48 hodín je vhodné realizovať v nasledujúcich prípadoch: zvýšená variabilita TK, diskrepancia medzi hodnotami TK nameranými v domácich podmienkach a v ordinácii lekára — tzv. fenomén bieleho pláňa (vyšší TK u lekára a normálny TK doma) a tzv. maskovaná hypertenzia (vyšší TK v domácich podmienkach a normálny TK u lekára), rezistentná hypertenzia, suspektné epizódy hypotenzie (najmä u starších jedincov a diabetikov) a hypertenzia v gravidite.

Podľa posledných odporúčaní BHS pre Klinický manažment primárnej hypertenzie u dospelých, ktoré boli publikované v roku 2011, je ABPM indikovaný na potvrdenie diagnózy AH u všetkých pacientov s kazuálnym TK 140/90 mmHg a vyšším. Podľa ABPM sa za normotenziu považuje priemerná hodnota TK počas dňa (fáza bdenia) 135/85 mmHg. Priemerný TK v rozmedzí 135/85 až 149/94 mmHg definujú britské odporúčania ako hypertenziu 1. stupňa a priemerný TK $\geq 150/95$ mmHg ako hypertenziu 2. stupňa. Pre diagnózu ťažkej hypertenzie je rozhodujúca hodnota kazuálneho sTK ≥ 180 mmHg alebo dTK ≥ 110 mmHg.

Podľa uvedených odporúčaní vhodnou alternatívou k ABPM s cieľom potvrdiť diagnózu AH je tzv. domáce monitorovanie TK (HBPM). Spočíva v pravidelnom meraní TK v domácich podmienkach samotným pacientom alebo jemu blízkou osobou. Podmienkou je meranie a zaznamenávanie hodnôt TK dvakrát denne (ráno a večer) minimálne 4 po sebe idúce dni, ideálne 7 dní. Pri každom rannom aj večernom meraní sa zaznamenávajú 2 hodnoty TK s odstupom aspoň 1 minúty medzi meraniami, u sediaceho pacienta.

Priemerný TK sa vypočíta zo všetkých nameraných hodnôt s výnimkou hodnôt TK zaznamenaných v prvý sledovaný deň. Limity pre normotenziu a hypertenziu 1. a 2. stupňa sú rovnaké ako pri ABPM.

Etiopatogenetická klasifikácia hypertenzie

Etiopatogeneticky sa AH delí na primárnu (esenciálnu) a sekundárnu hypertenziu. Na vzniku esenciálnej AH sa podieľa mnoho patogenetických mechanizmov, ale nie je známa vlastná vyvolávajúca príčina. Pri sekundárnej hypertenzii je zvýšený TK dôsledkom iného, presne definovaného patologického stavu (napr. renálna alebo endokrinná hypertenzia). Diagnóza primárnej AH sa stanoví po vylúčení príčin sekundárnej hypertenzie.

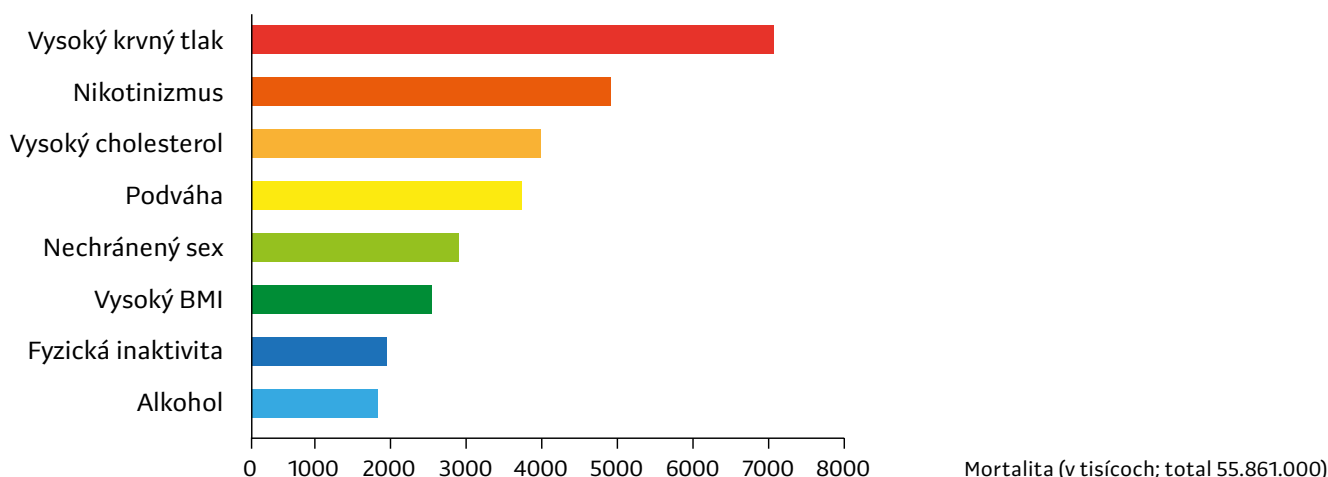
Primárna AH predstavuje absolútnu väčšinu hypertenznej populácie, súčasné štatistiky však naznačujú, že výskyt sekundárnej AH je vyšší ako v minulosti udávaných 5 %. Odlíšenie sekundárnej formy od esenciálnej hypertenzie je dôležité kvôli možnosti špecifickej liečby, ktorá môže viesť u potenciálne odstrániteľných príčin (primárny hyperaldosteronizmus, renovaskulárna hypertenzia, feochromocytóm, koarktácia aorty, Cushingov syndróm a pod.) v skorých štádiách k vymiznutiu hypertenzie. Podozrenie na sekundárnu AH vzniká v prípade náhleho začiatku ťažkej hypertenzie alebo náhleho zhoršenia existujúcej AH, pri rezistencii na liečbu alebo v prítomnosti klinických a laboratórnych znakov suponujúcich možnosť sekundárnej príčiny AH.

Prognóza

Prognóza AH závisí od výšky TK, prítomnosti ďalších kardiovaskulárnych rizikových faktorov, subklinického poškodenia cieľových orgánov (PCO) a existencie pridružených ochorení. Z hľadiska prognózy pritom nie je rozhodujúci vstupný TK pri stanovení diagnózy AH, ale hodnoty TK dosiahnuté pri liečbe.

Stanovenie celkového kardiovaskulárneho rizika

Celkové kardiovaskulárne riziko sa stanovuje podľa farebných nomogramov vychádzajúcich z projektu SCORE, ktorý určuje odhad rizika fatálnych kardiovaskulárnych príhod v nasledujúcich 10 rokoch. Za vysoké riziko sa považuje hodnota > 5 %, čo znamená, že pravdepodobnosť úmrtia na KVO počas nasledujúcich 10 rokov je viac ako 5 %. Osoby s už manifestným KVO alebo renálnym ochorením majú vysoké (> 5 %) alebo veľmi vysoké (> 10 %) riziko úmrtia na KVO v nasledujúcich 10 rokoch. U asymptomatických jedincov odhad rizika úmrtia na KVO vyplýva z veku, pohlavia, nikotinizmu, hodnôt sTK a celkového cholesterolu, resp. pomeru celkového a HDL-cholesterolu, ktorý má význam používať iba u osôb so zníženou koncentráciou HDL-cholesterolu ($< 1,0$ mmol/l u mužov, resp. $< 1,2$ mmol/l u žien). Diabetici 1. typu



Lopez AD et al. Global Burden of Disease and Risk Factors, WHO 2006

s mikroalbuminúriou a všetci diabetici 2. typu sa automaticky považujú za osoby s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (> 5 %).

Poškodenie cieľových orgánov

V rámci pátrania po príznakoch subklinického orgánového postihnutia sa posudzuje prítomnosť hypertrofie ľavej komory (EKG, echokardiografia), zhrubnutie steny karotickej artérie alebo prítomnosť aterosklerotického plátu (sonografia karotíd), znížený členkovo-brachiálny index (meranie TK), mierna elevácia kreatinínu, pokles glomerulárnej filtrácie (GF) a mikroalbuminúria (laboratórne testy, výpočet GF podľa vzorca MDRD).

Liečba

Rozhodnutie, kedy začať s antihypertenzívnou liečbou závisí od viacerých skutočností — hodnoty sTK a dTK, úroveň celkového kardiovaskulárneho rizika, prítomnosti subklinického orgánového poškodenia (PCO), manifestného KVO a/alebo renálneho ochorenia, či existencie podozrenia na tieto stavy.

Cieľom liečby je dosiahnuť normalizáciu TK, tj. jeho zníženie pod 140/90 mmHg. Podľa Prehodnotenia európskych odporúčaní pre manažment hypertenzie publikovaných v roku 2010 je hodnota TK < 140/90 mmHg cieľom liečby AH aj u vysokorizikových pacientov — s diabetom, metabolickým syndrómom, rizikom podľa SCORE 5 %, renálnou dysfunkciou, proteinúriou, po infarkte myokardu a po NCMP. Predchádzajúce odporúčanie znížiť TK pod 130/80 mmHg u diabetikov či u osôb s vysokým kardiovaskulárnym rizikom nie je v súčasnosti jednoznačne podporené klinickými štúdiami. U týchto hypertonikov sa v súčasnosti odporúča udržiavať hodnoty sTK v dolnom pásme rozmedzia 130-139 mmHg. Zmena nastala aj v prípade izolovanej

systolickej hypertenzie starších osôb. Chýba jednoznačná evidencia o užitočnosti zníženia sTK pod 140 mmHg v tejto skupine pacientov.

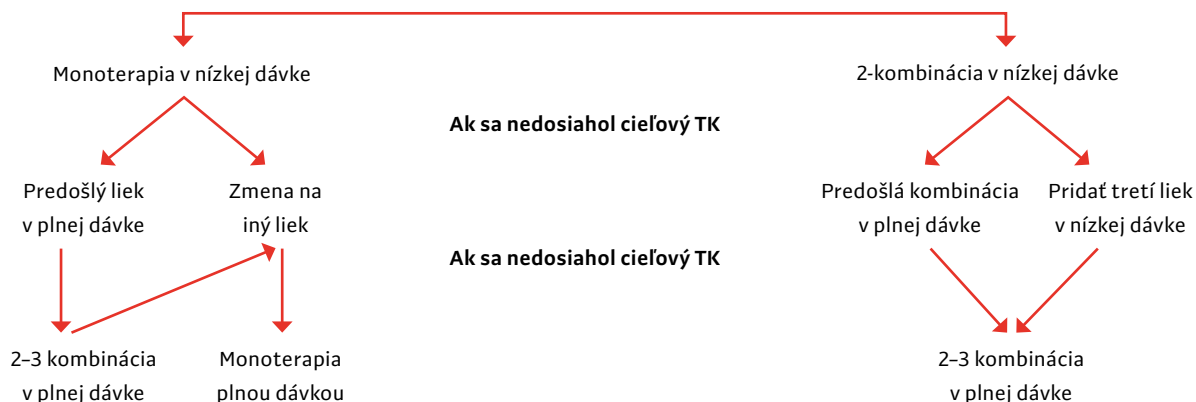
Nefarmakologická terapia

Je súčasťou liečby všetkých pacientov s AH. Spočíva v uplatňovaní režimových opatrení a úprave životného štýlu s nasledujúcimi zásadnými opatreniami:

1. Nefajčiť. Fajčenie spôsobuje akútne zvýšenie TK a srdcovej frekvencie, ktoré pretrvávajú viac ako 15 minút po vyfajčení jednej cigarety.
2. Striedmosť v konzumácii alkoholu. Nadmerný prívod alkoholu sa spája s vysokým rizikom NCMP. Mužom sa odporúča maximálny príjem 20 — 30 g alkoholu (zodpovedá približne 500 ml piva alebo 200 ml vína alebo 40 ml destilátu) denne, ženám polovičné množstvo.
3. Pokles príjmu soli pod 5 g denne. Znamená to zníženie prívodu NaCl o viac ako dve tretiny, keďže bežný príjem soli u dospelého človeka predstavuje až 15 g. Úroveň poklesu hodnôt TK býva individuálna, významné zníženie sa pozoruje u obéznych osôb, starších ľudí a najmä u žien po menopauze. V praxi to znamená neprisáľať si jedlo (odstrániť soľničky z dosahu), vyhýbať sa presoleným hotovým jedlám a konzumovať viac jedál pripravených priamo z prírodných ingrediencií. Súčasne je vhodné zvýšiť príjem draslíka (obsahujú ho najmä vlašské orechy, mandle, oranžové a červené druhy ovocia a zeleniny), celkovo zvýšiť konzumáciu čerstvého ovocia a zeleniny a obmedziť príjem tukov.
4. Redukcia nadmernej hmotnosti. Predstavuje jedno z najefektívnejších opatrení. Normalizácia telesnej hmotnosti vedie u väčšiny pacientov s AH k zníženiu TK alebo k zníženiu počtu a dávok liekov potrebných na kontrolu hypertenzie. Platí to predovšetkým pre centrálnu formu obezity s nahromadením tuku v oblasti trupu a brucha (tzv. typ „jablko“).

Hodnota TK pred liečbou
Prítomnosť PCO a rizikových faktorov

Voľba medzi:



PCO = poškodenie cieľových orgánov

ESH-ESC Guidelines. J Hypertens 2007;25:1105–87

5. Pravidelná fyzická aktivita. Dynamická záťaž znižuje pokojový sTK približne o 5 mmHg. Vhodné sú vytrvalostné aeróbne druhy fyzickej aktivity — rýchla chôdza, beh, bicyklovanie, plávanie v trvaní aspoň 30 minút za deň, minimálne 3-4 krát týždenne. Silové cvičenia a vrcholový šport sa neodporúčajú.

6. Eliminácia stresu. Pokiaľ je to možné, vyhýbať sa stresujúcim situáciám, ev. uplatňovať relaxačné postupy na odbúravanie stresu — napr. vo forme jogy. Psychológ môže pomôcť pri osvojení si techniky autogénneho tréningu. Dôležitý je dostatočný spánok.

Medikamentózna terapia

Farmakologická liečba je neodkladne indikovaná u všetkých pacientov s kazuálnym sTK ≥ 180 mmHg alebo dTK ≥ 110 mmHg bez ohľadu na ich celkové kardiovaskulárne riziko alebo prítomnosť PCO.

Podľa európskych odporúčaní u pacientov so sTK v rozmedzí 150-179 mmHg alebo dTK 95-109 mmHg sa liečba iniciuje do jedného mesiaca od stanovenia diagnózy AH. Avšak,

ak je prítomné PCO, manifestné KVO, renálne ochorenie, diabetes mellitus, metabolický syndróm alebo riziko SCORE ≥ 5 %, farmakologická terapia je indikovaná neodkladne.

Pri hodnotách sTK 140-149 mmHg alebo dTK 90-94 mmHg je možné počkať s farmakoterapiou 3 mesiace. Ak pretrváva TK $\geq 140/90$ mmHg aj po 3 mesiacoch, indikovaná je farmakologická liečba. V prípade prítomnosti PCO, manifestného KVO, renálneho ochorenia, rizika SCORE 5 %, diabetes mellitus alebo metabolického syndrómu treba medikamentóznou terapiu iniciovať do 1 mesiaca.

Moderný trend liečby AH predstavuje použitie kombinovanej terapie už v úvode liečby AH (Obrázok 2). Ideálne je pritom použiť fixnú kombináciu antihypertenzív s 24-hodinovou účinnosťou, ktorá nielenže pôsobí synergicky na pokles TK ale významne zlepšuje compliance pacienta.

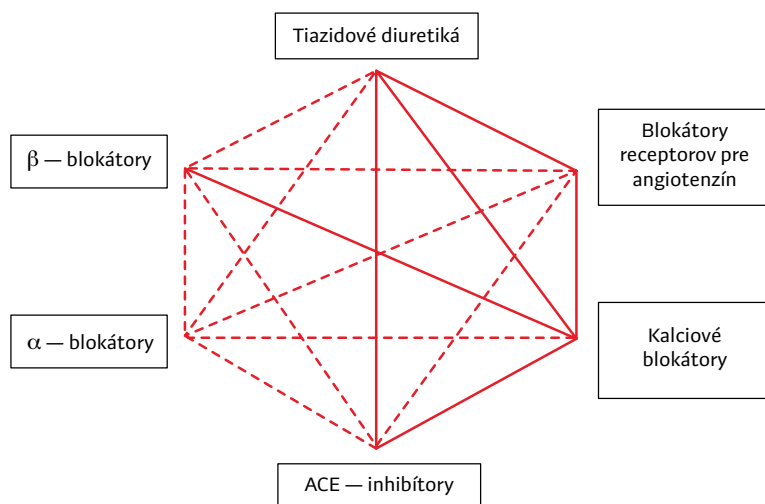
Výber jednotlivých antihypertenzív

Vo farmakoterapii AH tak v monoterapii ako aj kombinovanej liečbe sa používa 5 základných tried antihypertenzív (Obrázok 3):

Tabuľka 1 / Klasifikácia tlaku krvi (TK) a hypertenzie podľa nameraných hodnôt TK

Kategória	SYSTOLICKÝ TK (mmHg)	DIASTOLICKÝ TK (mmHg)
Optimálny TK	menej ako 120	menej ako 80
Normálny TK	120 — 129	80 — 84
Vysoký normálny TK	130 — 139	85 — 89
Hypertenzia 1. stupňa	140 — 159	90 — 99
Hypertenzia 2. stupňa	160 — 179	100 — 109
Hypertenzia 3. stupňa	180 a viac	110 a viac
Izolovaná systolická hypertenzia	140 a viac	menej ako 90

ESH-ESC Guidelines. J Hypertens 2007; 25:1105–87



Orámované sú tie skupiny antihypertenzív, u ktorých sa potvrdil vplyv na zníženie kardiovaskulárnej mortality v kontrolovaných štúdiách. Plné čiary predstavujú preferované kombinácie antihypertenzív v bežnej populácii hypertonikov.

ESH-ESC Guidelines. J Hypertens 2007;25:1105-85

ACE-inhibítory, blokátory receptorov AT1 pre angiotenzín II (AT1-blokátory), kalciové blokátory, diuretiká a betablokátory. Pre tieto skupiny antihypertenzív existuje dostatok dôkazov o znížení kardiovaskulárnej a cerebrovaskulárnej mortality. Alfa-blokátory, centrálné pôsobiace látky a priame inhibítory renínu sú liekmi druhej voľby a používajú sa predovšetkým ako súčasť kombinovanej terapie, pretože pre tieto antihypertenzíva chýbajú dôkazy o priaznivom vplyve na kardiovaskulárnu mortalitu.

Hlavný prínos medikamentózneho liečby AH spočíva v samotnom znížení TK. Avšak pre jednotlivé skupiny antihypertenzív existujú aj tzv. viazané indikácie, kedy okrem zníženia TK daný liek priaznivo ovplyvňuje aj iné ochorenie prítomné u pacienta (napr. betablokátory a ACE-inhibítory u hypertonikov po infarkte myokardu).

Vhodné kombinácie základných tried antihypertenzív sú uvedené na obrázku 3. Vo svetle súčasných poznatkov sa za menej vhodnú považuje kombinácia betablokátorov a diuretik, keďže má potenciálne nežiadúce metabolické účinky. Dvojkombinácia ACE-inhibítorov a AT1-blokátorov nepatrí k štandardne odporúčanej liečbe nekomplikovanej esenciálnej hypertenzie. Táto kombinácia je vhodná len u pacientov s renálnou dysfunkciou a významnou proteinúriou. Dvojkombinácia ACE-inhibítorov (alebo AT1-blokátorov) a betablokátorov nemá významný aditívny antihypertenzívny potenciál. Je však veľmi výhodná u pacientov s ICHS a so srdcovým zlyhávaním. Pomerne často je potrebné v prípade ťažkej AH podávať najmenej trojkombináciu antihypertenzív. Súčasťou troj- a viac-kombinácie by vždy malo byť diuretikum.

Dôležitou podmienkou úspešnej terapie je vysvetlenie významu liečby a motivácia pacienta. Liečba hypertenzie by mala byť celoživotná, pretože u správne diagnostikovaných pacientov vedie prerušenie terapie obvykle k návratu do hypertenzných hodnôt TK.

LITERATÚRA

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington (DC): World Bank; 2006.
2. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. Guidelines Committee. J Hypertens 2007;25, 1105-1187.
3. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the management of Arterial hypertension. ESH-ESC Task Force on the management of Arterial Hypertension. J of Hypertension 2007, 25, 1751-1762.
4. Karen I, Widimský J jr. Doporučení diagnostických a léčebných postupů u arteriální hypertenze. 2. aktualizované vydání 2008. Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře.
5. ONTARGET Investigators, Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med, 2008, 358, p. 1547-1559.
6. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. Journal of Hypertension, 2009, 27, 11, p. 2121-2158.
7. Baráková A. Epidemiologická situácia v SR — choroby obehovej sústavy a ich rizikové faktory. Via pract., 2009, roč. 6 (1): 17-21
8. Clinical management of primary hypertension in adults. Developed by the Newcastle Guideline Development and Research Unit and updated by the National Clinical Guideline Centre (formerly the National Collaborating Centre for Chronic Conditions) and the British Hypertension Society, August 2011. www.nice.org.uk/guidance/CG127

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ivana Soóšová, PhD, FESC
Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a.s.
Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
tel +421 2 59320 257, fax +421 2 59320 287
e-mail: ivana.sooosova@nusch.sk

SúčasnÉ možnosti

antikoagulačnej liečby chorých s fibriláciou predsiení

MUDr. Peter Olexa, PhD.

Kardiologická a interná ambulancia, Topcare s.r.o. a Arytmologické oddelenie,

Klinika kardiológie, VÚSCH a. s. a LF UPJŠ, Ondavská 8, Košice



SÚHRN: Zavedenie antikoagulancií do komplexnej liečby pacientov s fibriláciou predsiení ohrozených vznikom cievnej mozgovej príhody a tromboembolizmu viedlo k výraznému zlepšeniu prežívania a kvality života týchto chorých. Liečba inhibítormi vitamínu K, označovanými aj ako tzv. klasické antikoagulanciá je spojená s nárastom rizika vzniku krvácaní, nežiaducich účinkov a liekových interakcií. Nevýhody warfarínu v prevencii tromboembolických príhod v prípade chorých s fibriláciou predsiení viedli k hľadaniu nových alternatívnych antitromboticky pôsobiacich substancií. Selektívne inhibítory jednotlivých špecifických koagulačných faktorov, predovšetkým faktora Xa a trombínu (faktora IIa) predstavujú najväčšiu a najslubnejšiu skupinu nových, tzv. moderných antikoagulancií. Na rozdiel od konvenčných inhibítorov vitamínu K majú nové preparáty potenciál vyššej účinnosti, bezpečnosti a jednoduchšieho použitia než konvenčné preparáty. Významne tak rozširujú naše možnosti medikamentózneho prevencie a liečby artériového a žilového tromboembolizmu.

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia, liečba, pľúcna artériová hypertenzia

SUMMARY: Although the available heparins and vitamin K antagonists are highly effective for the prevention and/or treatment of most thrombotic diseases, prevention of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation, some their disadvantages led researchers and clinicians to search for alternative agents. Selective inhibitors of specific coagulation factors, predominantly factor Xa and thrombin represent the largest class of new antithrombotic agents, designed to overcome the limitations of traditional anticoagulants. Available clinical trials indicate that new anticoagulants have the potential to be more effective and easier to use than conventional drugs. They greatly expand our armamentarium for the prevention and treatment of arterial and venous thromboembolism.

Key words: vitamin K antagonists, thrombin inhibitors, factor Xa inhibitors

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšie sa vyskytujúcou poruchou rytmu v klinickej kardiológii. V Európe postihuje približne deväť miliónov chorých, v USA asi 2,5 milióna. Nepravidelná srdcová činnosť a chýbanie synchronných kontraktíí v predsieňach umožňujú tvorbu krvných zrazenín predovšetkým v ušku ľavej predsieni. Zrazeniny alebo ich

časti sa z predsiení môžu uvoľniť a krvným prúdom embolizovať ktorýkoľvek orgán v tele. Najčastejšie dochádza k embolizácii do mozgu, k vzniku tromboembolickej – ischemickej mozgovej porážky. Pri embolizácii do ostatných orgánových systémov hovoríme o systémovej embolizácii. Nález FP u pacienta s reumatickou chorobou srdca zvyšuje riziko porážky až 17-násobne, u pacientov bez významného valvulárneho rizika stúpa až 5-násobne (2). Veľmi dôležitým poznatkom je fakt, že porážky v prípade chorých s FP majú významne vyššiu mortalitu a potenciál pacienta invalidizovať v porovnaní s následkami vzniku porážky u chorého bez FP. Pritom na forme FP nezáleží, všetky typy fibrilácie predsiení sú spojené s rovnakým rizikom. Riziko porážky majú rovnaké pacienti s paroxysmálnou, perzistujúcou i permanentnou formou FP (1-3). Nielen invalidizácia chorých s FP a CMP je závažná, ale aj ich prežívanie je zlé. V rebríčku príčin úmrtia v celosvetovom meradle patrí tejto skupine tretia priečka: 25 % pacientov zomiera do mesiaca, a až 50 % do roka.

Vysoké riziko vzniku CMP u chorých s FP je možné znížiť pomocou antikoagulačnej liečby antagonistami vitamínu K (VKA), menej významne aj pomocou antiagregačnej liečby zvyčajne kyselinou acetylsalicylovou (ASA).

WARFARÍN

Začiatky využívania antikoagulačného pôsobenia niektorých prírodných substancií na liečebné účely v humánnej medicíne siahajú do hlbokého staroveku. Vznik skutočnej antikoagulačnej liečby umelo syntetizovanými preparátmi sa datuje do roku 1938, kedy bol prvýkrát Marrayom a Bestom liečebne použitý heparín. Nasledoval antagonista vitamínu K — warfarín, ktorý bol ako liečivo prvýkrát predstavený v roku 1955 (1).

Efektivitu jednotlivých modalít tzv. klasickej hypo-koagulačnej liečby porovnávalo niekoľko veľkých štúdií (2-4). Van Walravenova metanalýza týchto prác ukázala, že liečbou 1000 pacientov warfarínom dokážeme zabrániť vzniku 22 CMP. Platíme za to však vznikom deviatich nových veľkých krvácaní zvyčajne s malígnym koncom (2). Warfarín sa v porovnaní s kyselinou acetylsalicylovou (ASA) ukázal byť jednoznačne účinnejším preparátom, riziko závažných krvácaní však bolo taktiež významne vyššie (2). Predpoklad, že kombinácia ASA plus klopido-grel by mohla byť v prevencii tromboembolizmu účinnejšia ako warfarín, sa nepotvrdil. Svedčia o tom výsledky štúdie ACTIVE-W, ktorá ukázala, že riziko krvácania pri kombináčnej terapii oboma antiagreganciami je zhodné s rizikom krvácania pri warfaríne. Pritom došlo k významnému nárastu výskytu CMP v ramene chorých užívajúcich kombinovanú terapiu (5).

Režim dlhodobého užívania VKA je však pre niektorých pacientov nevhodný, a to predovšetkým kvôli zvýšenému riziku krvácania, problematickej spolupráci pacienta a ťažkostiam spojeným s monitorovaním alebo kontrolou antikoagulácie. Z týchto dôvodov je potrebné nájsť bezpečnú a jednoduchú alternatívu warfarínu. Ako bolo uvedené, antikoagulačná liečba chorých s FP jednoznačne a významne riziko vzniku CMP znižuje, na druhej strane však ohrozuje pacientov užívajúcich tieto preparáty zvýšeným rizikom vzniku rôzne závažného krvácania. Správne zhodnotenie ohrozenia pacienta oboma druhmi komplikácií musí byť preto neoddeliteľnou súčasťou rozhodovacieho procesu pri zvažovaní potreby začatia, ako aj typu antikoagulačnej terapie každého pacienta. V rozhodovaní nám pomáhajú odporúčania vydané renomovanými európskymi a americkými kardiologickými spoločnosťami. S cieľom zjednodušenia stratifikácie pacienta zavádzajú tzv. skórovacie systémy — tzv. CHADS2 resp. CHADS2-VASC skóre hodnotiace potrebu zavedenia antikoagulačnej liečby, ale aj tzv. HASBLED skóre hodnotiace potrebu antikoagulácie z aspektu rizika vzniku krvácajúcich komplikácií (6,7). Prehľad jednotlivých rizikových faktorov — zložiek uvedených skórovacích systémov uvádzame v schéme 1. Na základe

zhodnotenia rizikového profilu konkrétneho pacienta týmito skórovacími systémami vieme rozhodnúť o tom, či pacient vyžaduje antikoagulans, a ak áno, aký typ antikoagulačnej resp. antiagregačnej liečby mu prinesie najväčší benefit. Riziko závažného krvácania pri adekvátnej liečbe warfarínom dosahuje totiž približne 3 až 4 % ročne. Riziko vzniku tromboembolickej mozgovej porážky stúpa s výskytom jednotlivých rizikových faktorov tvoriacich CHADS2-VASC skóre. Poznajúc tieto fakty, môžeme warfarín, ale i moderné antikoagulanciá pacientom podávať iba vtedy, ak ich individuálne riziko vzniku CMP presiahne túto hodnotu. Toto kritérium spĺňajú pacienti s CHADS2 >2 (3,7). Hodnota CHADS2 je dnes akceptovanou indikáciou na trvalé podávanie warfarínu. Častým negatívnym javom je aj chýbanie inicializácie antikoagulačnej liečby najrizikovejších pacientov, ktorí by z warfarínu profitovali najviac. Z recentných prác vieme, že jasne indikovaných chorých s hodnotou CHADS2 >2 je warfarínom skutočne liečených menej ako 50 %. Najhoršia situácia je práve v najrizikovejších populáciách — v skupine chorých po CMP, s DM a chronickým srdcovým zlyhaním a predovšetkým v populácii geriatrických pacientov vo veku nad 70 rokov je toto percento ešte nižšie (3).

Predpokladom skutočnej ochrany pacienta pred mozgovou porážkou je aj dlhodobé udržiavanie adekvátnych hodnôt koagulačných parametrov, t. j. INR medzi 2 až 3. V praxi sa to však darí zabezpečiť len nedostatočne. Percento dlhodobo správne nastavených pacientov je až alarmujúco nízke. Epidemiologické údaje Hatalu a spol. (3) ukazujú, že dlhodobo adekvátne hodnoty INR dosahuje len 56 % pacientov. T.j. až v prípade 44 % pacientov je liečba neefektívna a potenciálne nebezpečná.

Okrem už spomínaného nezanedbateľného rizika vzniku krvácania má liečba warfarínom i mnoho ďalších limitácií, ktoré komplikujú jeho použitie v praxi. Medzi najvýznamnejšie patrí veľmi úzke terapeutické okno, veľké interindividuálne rozdiely v dávkovaní, interakcia s vitamínom K z potravy, potreba prísneho monitorovania liečby na zabezpečenie dlhodobého optimálneho nastavenia INR, dlhý nástup účinku s úvodnou hyperkoagulačnou fázou a mnohé liekové interakcie. Tieto nevýhody podnietili výskumníkov a klinikov k hľadaniu nových alternatívnych možností blokády koagulačnej kaskády. Vývoj nových antikoagulancií sa v minulosti i v súčasnosti zameriava na viaceré miesta aktivácie koagulačného procesu. Prehľad miesta účinku nových antikoagulancií v koagulačnej kaskáde prináša schéma 2.

Najrýchlejšie sa rozvíjajúcou skupinou nových antitrombotík sú priame a nepriame inhibítory trombínu (FIIa) a faktora Xa (FXa). Ich účinky boli klinicky testované v arytmiológii pacientom s FP, ale aj v oblasti akútnej inváznej kardiológie (9,10). V ďalšej časti tejto prehľadovej prá-

ce prezentujeme prehľad v súčasnosti dostupných poznatkov o efektivite a bezpečnosti skupiny moderných antikoagulancií v skupine chorých s FP.

Blokáda faktora Xa

Serínová proteáza faktor Xa má rozhodujúce postavenie a masívny amplifikačný efekt v kaskáde procesov tvorby koagula. Ďalšou výhodou blokády FXa je vysoká selektivita liečebného zásahu. Tento enzým, na rozdiel od FIIa — trombínu, nemá ďalšie funkcie, ktoré by mohli jeho blokádou negatívne ovplyvniť. Inhibítory FXa môžu pôsobiť buď priamo alebo nepriamo.

Skupina nepriamych inhibítorov faktora Xa zahŕňa syntetické pentasacharidy fondaparinux (Arixtra®) a idraparinux. Ide o selektívne parenterálne aplikované blokátory antitrombínu III, ktoré nepôsobia na iné plazmatické bielkoviny. Účinnosť a bezpečnosť oboch molekúl je veľmi vysoká. Použitie fondaparínu v zmysle redukcie tromboembolickeho rizika chorých s FP zatiaľ nie je preskúmané. Biologický polčas idraparínu umožňuje jeho subkutánne podávanie jedenkrát týždenne. Pokiaľ ide o idraparín, máme k dispozícii údaje z klinickej štúdie AMADEUS, v ktorej sa porovnávali účinky idraparínu vs. warfarín. Štúdia musela byť predčasne ukončená pre vyšší výskyt závažných krvácaní v idraparínovom ramene. Podobné výsledky priniesla aj menšia klinická štúdia organizovaná Van Goghom a spol., v ktorej bol výskyt krvácaní v porovnaní s warfarínom počas prvých šiestich mesiacov aplikácie výrazne nižší, avšak pri dlhodobejšej liečbe riziko závažného krvácania stúpalo a bolo vyššie ako pri warfaríne (8,9). Preto sa v blízkej budúcnosti nepredpokladá použitie idraparínu v klinickej kardiológii.

Skupina priamych inhibítorov faktora Xa je početnejšia. Ide o perorálne podávané preparáty, ktorých najvýznamnejšou praktickou výhodou je možnosť ich podávania vo fixných dávkach bez potreby laboratórneho monitorovania. Do tejto skupiny zaraďujeme rivaroxaban, apixaban, edoxaban a betrixaban (9,10).

Rivaroxaban (Xarelto®) perorálne používaný inhibítor faktora Xa. Má rýchly nástup účinku, dobre predpovedateľný efekt po užití dávky, vysokú biologickú dostupnosť v organizme, čo umožňuje jeho užívanie len raz denne bez nutnosti monitoringu koagulácie. Jeho potenciál pre liekové interakcie je taktiež veľmi malý. Údaje o jeho efektivite a bezpečnosti prezentovali organizátori klinickej štúdie ROCKET AF (11). Išlo o multicentrickú prospektívnu randomizovanú štúdiu, do ktorej bolo zaradených 14 264 pacientov s non-valvulárnou FP a so stredným alebo vysokým rizikom CMP (CHADS2 skóre >2). Až 55 % pacientov prekonalo CMP, viac ako 62 % malo dokumentované srdcové zlyhávanie v minulosti. To, že do štúdie boli zaradovaní skutočne najmä vysoko rizikovní pacienti, odzrkadľuje aj priemerné CHADS2 skóre, ktoré bolo až 3,5. Hlavným cieľom klinickej štúdie bolo dokázať hypotézu, že rivaroxaban je minimálne rovnako účinným preparátom ako warfarín, pritom však bezpečnejším. Išlo o tzv. noninferioritnú štúdiu. Rivaroxaban sa podával v dávke 20 mg jedenkrát denne, dávka sa mohla upraviť na 15 mg v prípade chorých s renálnou dysfunkciou. Hlavným sledovaným bezpečnostným ukazovateľom bol výskyt závažných, aj tzv. malých krvácaní. Výsledky štúdie ROCKET AF potvrdili hypotetické predpoklady. V skupine pacientov, ktorí užívali štúdióvu medikáciu počas celého sledovaného obdobia (tzv. on-treatment analýza) došlo v rivaroxabanovej skupine k vzniku 188 primárne

Tabuľka 1 / Vzájomné porovnanie výsledkov klinických štúdií tzv. moderných antikoagulancií (ns — nesignifikantné).

Zníženie relatívneho rizika	RELY dabigatran. 2x150 mg	ROCKET AF rivaroxaban**	ARISTOTLE apixaban
ÚČINNOST			
CMP a systémová embólia	35 %	ns*	21 %
Hemoragická CMP	74 %	42 %	49 %
Ischemická CMP***	25 %	ns	ns
Celková mortalita	ns 12.% (p=0,047)	ns 8.% (p=0,152)	Ns.% (p=0,051)
Infarkt myokardu (% príhod/100 pacientov/rok vs. warfarín)	ns (0,81 vs. 0,64), p= 0,12	ns (1,02 vs. 1,11) p =0,46	ns (0,53 vs. 0,61) p = 0,37
BEZPEČNOST			
Závažné krvácanie	ns (- 7%)	ns (+4)	31 %
Intrakraniálne krvácanie	59 %	33 %	58 %
Závaž. gastrointestin. krvácanie (% príhod/100 pacientov/rok vs. warfarín)	1,57 vs. 1,07	3,2 vs. 2,2	ns

sledovaných príhod (1,7 % ročne), pričom vo warfarínovom ramene to bolo 241 príhod (2,2 % ročne). To predstavuje redukciiu relatívneho rizika o 21 % (RR 0,79, $p < 0,001$). Noninferiorita bola potvrdená aj tzv. intention to treat analýzou (ITT), v ktorej boli zahrnutí aj pacienti, ktorým bola štúdiová medikácia z najrôznejších príčin vysadená. Superiorita rivaroxabanu voči warfarínu však nebola touto analýzou potvrdená (HR 0,88; 95% CI, 0,74 – 1,13; $p < 0,001$ pre noninferioritu, $p < 0,12$ pre superioritu). Ďalším pozitívnym výsledkom štúdie bol nález významného, až 15-percentného poklesu relatívneho rizika spoločného výskytu CMP, systémovej embolizácie, vaskulárnych úmrtí a infarktu myokardu. Čo sa týka bezpečnosti, spoločný výskyt všetkých, t. j. závažných i malých krvácaní nebol síce v oboch ramenách rozdielny (14,9 % vs. 14,3 %), ale pre kliniku najdôležitejší izolovaný výskyt intrakraniálneho krvácania a fatálneho krvácania bol signifikantne nižší v rivaroxabanovom ramene oproti ramenu warfarínovému.

Na základe uvedených výsledkov môžeme konštatovať, že rivaroxaban je rovnako účinnou a rovnako bezpečnou alternatívou warfarínu, ba pre nižší výskyt závažných krvácaní je jeho bezpečnostný profil lepší ako profil warfarínu (Tabuľka 1).

Apixaban (Eliquis®) bol v prevencii CMP chorých s FP testovaný v dvoch rozsiahlych klinických štúdiách — AVERROES a ARISTOTLE. V štúdii ARISTOTLE (12), ktorej výsledky boli prezentované na minuloročnom kongrese ESC v Paríži, bolo zaradených 18 201 pacientov s FP a súčasným výskytom aspoň jedného rizikového faktora vzniku CMP (podľa CHADS₂). Podobne ako v ostatných randomizovaných štúdiách s modernými antikoagulanciami sa aj v štúdii ARISTOTLE porovnávala účinnosť a bezpečnosť apixabanu voči liečbe warfarínom. Apixaban bol aplikovaný v dávke 2 x 6 mg denne. Liečba apixabanom viedla v sledovanej populácii k 21-percentnej redukcii relatívneho rizika vzniku CMP a systémového embolizmu. Tento pozitívny efekt bol dominantne podmienený masívnou redukciiu relatívneho rizika vzniku hemoragickej CMP v apixabanovom ramene

— až o 49 %, avšak riziko vzniku izolovane len ischemickej CMP nebolo ovplyvnené. Analýza bezpečnosti liečby apixabanom potvrdila významnú redukciiu kombinovaného výskytu všetkých krvácaní s výnimkou výskytu krvácaní do gastrointestinálneho traktu. Veľmi pozitívnym výsledkom bol dôkaz o redukcii celkovej mortality chorých v apixabanovom ramene vs. warfarínová skupina. V tomto ohľade ide o unikátny výsledok, pretože pozitívne ovplyvnenie mortality nebolo potvrdené ani v štúdii RELY resp. ROCKET AF. V štúdii RELY bol zachytený jednoznačný trend k redukcii celkovej mortality — výskyt jedného úmrtia spôsobil, že štatistická analýza signifikantnosť tohto poklesu úmrtnosti nepotvrdila (Tabuľka 1).

V roku 2010 prezentoval prof. Dr. Stuart Connolly na výročnom kongrese ESC v Štokholme výsledky štúdie AVERROES (Apixaban versus Acetylsalicylic Acid to Prevent Strokes). Výsledky ukázali, že pre pacientov s FP, pre ktorých nebola vhodná liečba antagonistami vitamínu K, bol perorálny apixaban lepší než aspirín (ASA) v zmysle nižšieho výskytu CMP alebo rizika systémovej embolizácie. Štúdia bola ukončená predčasne v máji 2010 na návrh monitorovacieho výboru, a to na základe jasného dôkazu vyššej účinnosti apixabanu podľa vopred definovanej analýzy. Išlo o dvojito zaslepenú randomizovanú multicentrickú štúdiu, ktorá sledovala 5 600 pacientov, ktorí neboli vhodnými kandidátmi liečby VKA. Pacienti boli zaradení do štúdie, ak spĺňali nasledovné kritériá: vek nad 50 rokov, prítomnosť FP dokumentovaná na 12-zvodovom EKG v posledných šiestich mesiacoch pred zaradením a súčasne mali aspoň jeden rizikový faktorom CMP (vek >75 rokov, liečená artériová hypertenzia, diabetes mellitus, chronické srdcové zlyhanie (NYHA > II), systolická dysfunkcia s EF < 35 %, dokumentované periférne artériové postihnutie). Pacienti boli rozdelení do dvoch ramien — jedno rameno užívalo apixaban (5 mg dvakrát denne alebo vybraní pacienti 2,5 mg dvakrát denne; $n=2809$), druhé rameno ASA (80 až 324 mg denne, pričom 91 % osôb užívalo <160 mg denne; $n=2791$). Priemerný vek pacientov bol 70 rokov, medián sledovania jeden rok.

Schéma 1 / Porovnanie rozdielov medzi CHADS₂ skóre a CHADS₂VASc skóre.

CHADS ₂ klasický	Skóre	CHA ₂ DS ₂ VASc	Skóre
Srdcové zlyhávanie	1	Srdcové zlyhávanie	1
Hypertenzia	1	Hypertenzia	1
Vek > 75	1	Vek > 75	2
		65 — 74	1
Diabetes	1	Diabetes	1
Mozgová porážka	2	Mozgová porážka	2
		Cievne ochorenie	1
		Ženy	1

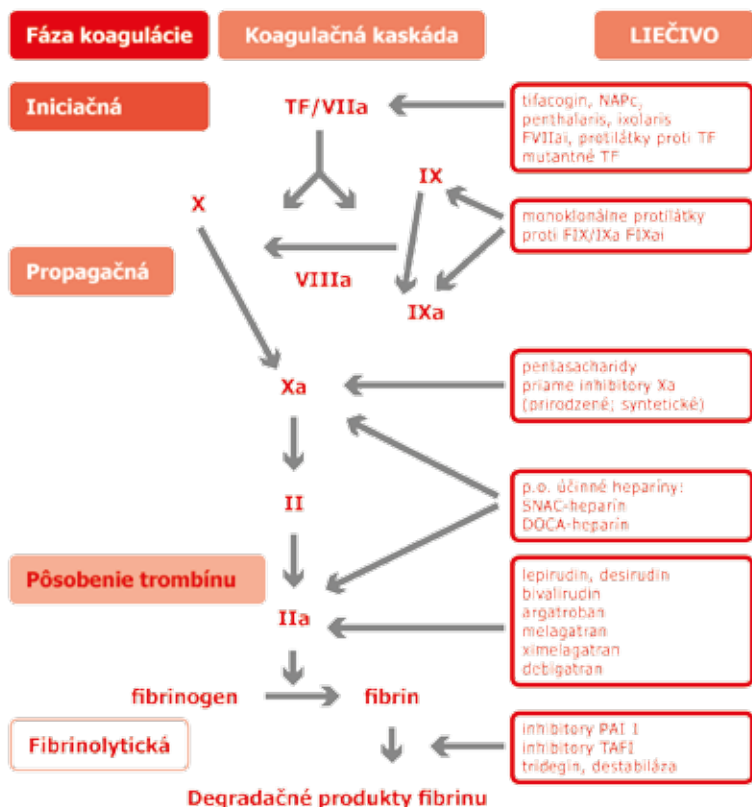


Schéma 2 /
Miesta účinku nových antitrombotík.

Primárnym cieľovým ukazovateľom bol kombinovaný výskyt CMP alebo systémovej embolickej príhody, primárnym ukazovateľom bezpečnosti zasa výskyt veľkého krvácania. Medzi sekundárne cieľové ukazovatele patrili zložený ukazovateľ výskytu CMP, systémového embolizmu, infarktu myokardu alebo vaskulárneho úmrtia a celkové úmrtia. Výsledky ukázali, že incidencia výskytu primárneho ukazovateľa bola významne nižšia v skupine užívajúcej apixaban než v skupine ASA (RR 0,46; 95 % CI 0,33-0,64; $p < 0,001$). Apixaban znížil incidencia v porovnaní s ASA o 50 % (1,5 % vs. 3,3 %; $p < 0,001$) a to bez signifikantného nárastu frekvencie výskytu veľkých krvácaní. Výskyt veľkých krvácaní bol v oboch ramenách podobný (hemoragická CMP sa v oboch skupinách vyskytla v 0,2 %). Zložený sekundárny ukazovateľ a celkový výskyt úmrtí tiež svedčili v prospech apixabanu oproti liečbe ASA. V porovnaní s ASA sa apixaban ukázal ako účinnejšia a rovnako bezpečná alternatíva. Znášal sa dobre, bez prejavov hepatotoxicity. Na každých 1 000 pacientov liečených apixabanom namiesto ASA počas jedného roka, sa zabránilo 18 CMP, 10 úmrtiam a 31 hospitalizáciám z kardio-vaskulárnych príčin za rovnakú cenu výskytu dvoch veľkých krvácaní. Tieto zistenia ukazujú, že apixaban je vhodný na prevenciu CMP pre pacientov s FP, v prípade ktorých nie je možná alebo vhodná liečba VKA. Navyše prináša výhody vo forme 12-hodinového biologického pol-

času, viacerých ciest vylučovania (25 % renálne) a absencie potreby rutinného monitorovania intenzity koagulácie.

V rôznych fázach klinického testovania v rovnakej indikácii sa nachádza aj edoxaban a betrixaban (ENGAGE-AF a EXPERT). Ide o rozsahom veľmi veľké štúdie (napr. ENGAGE AF sleduje 16 500 pacientov). Tieto klinické sledovania stále prebiehajú, ich výsledky nemáme v súčasnosti k dispozícii.

Spoločnou výhodou tejto skupiny inhibítorov fXa je možnosť podania selektívneho antidota v prípade potreby odbúrania antikoagulačného účinku alebo predávkovania preparátom. Antidotom sú rekombinantné prípravky faktora Xa alebo podanie zmrazenej ľudskej plazmy.

Blokáda trombínu

Trombín je podobne ako ostatné koagulačné faktory enzýmom zo skupiny serínových proteáz. Ako proteáza štiepi celý rad substrátov. Primárnym substrátom trombínu je fibrinogén, ktorý trombín premieňa na fibrín. Súčasne však štiepi/aktivuje aj faktor V, VIII, XI, XIII, ba dokonca aj proteínové zložky niektorých receptorov na povrchu trombocytov. Hlavnou výhodou väčšiny priamych inhibítorov trombínu je perorálne podávanie, rýchly nástup a odznenie účinku, takmer žiadne liekové interakcie a chýbanie nutnosti laboratórneho monitoringu koagulácie. Nevýhodou je chýbanie selektívneho antidota.

V súčasnosti sa v rôznych fázach klinického testovania nachádza približne 10 preparátov zo skupiny tzv. „gatránov“ — melagatran, dabigatran, efegatran, inogatran, napsagatran a ďalšie. Spoločnou vlastnosťou týchto preparátov je peptidový charakter ich molekuly podobný fibrinopeptidu A, ktorý im umožňuje naviazanie na aktívne miesto trombínu, a tým jeho selektívnu inhibíciu. Hoci veľké randomizované klinické štúdie ukázali, že ximelagatran, prvý perorálny priamy inhibítor trombínu, je účinné antikoagulans, jeho dokázané hepatotoxické účinky spôsobili, že tento liek musel byť stiahnutý z trhu. S výnimkou dabigatranu sú ostatné preparáty ešte v predklinickej fáze skúšania.

Dabigatran etexilát (Pradaxa®) inhibuje voľný trombín i trombín v tvoriacom sa koagule. Prelomovou štúdiou, ktorej výsledky viedli k registrácii tohto lieku v indikácii prevencia tromboembolizmu rizikových chorých s FP bola štúdia RELY (13). V tejto práci autori porovnávali efektivitu a bezpečnosť terapie dabigatranom a warfarínom v skupine 18 113 pacientov s FP a minimálne jedným ďalším rizikovým faktorom CMP. Priemerné CHADS2 skóre zaradených chorých bolo 2,1. Primárnym sledovaným ukazovateľom účinnosti bol výskyt CMP a systémovej embolizácie, sekundárnym ukazovateľom bola aj frekvencia výskytu KV úmrtí a úmrtí z iných príčin a výskyt akútneho koronárneho syndrómu. Efektivita dabigatranu sa sledovala v dvoch ramenách. V prvom ramene pacienti užívali 110 mg dabigatranu dvakrát denne, v druhom ramene dávku 150 mg dvakrát denne. V prvom ramene bol výskyt porážky a systémovej embolizácie porovnateľný s warfarínom, avšak pri významne nižšom výskyte závažných krvácaní. Takto dávkovaná liečba dabigatranom je teda rovnako efektívna ako liečba warfarínom, ale významne bezpečnejšia. V druhom ramene dabigatran dvakrát denne 150 mg viedol k signifikantnej redukcii výskytu CMP v porovnaní s liečbou warfarínom. Výskyt závažných krvácaní sa nelíšil od výskytu krvácaní pri warfaríne. Liečba vyššou dávkou dabigatranu je teda významne účinnejšia, a pritom rovnako bezpečná ako liečba warfarínom. Zároveň sa dokázal bezproblémový profil bezpečnosti oboch dávok prípravku v zmysle len minimálneho zvýšenia hepatálnych enzýmov a výbornej tolerancie molekuly. Zatiaľ ako jediné z dostupných nových antikoagulancií vedie dabigatran pri vynikajúcom bezpečnostnom profile aj k redukcii výskytu ischemických cievnych mozgových príhod v porovnaní s warfarínom, čo v prípade ostatných preparátov nebolo dokázané (Tabuľka 1).

Na základe týchto výsledkov Európska komisia pre kontrolu liečiv (EMA) rozšírila registráciu dabigatranu, rivaroxabanu a pravdepodobne v blízkej dobe aj apixabanu o prevenciu výskytu CMP a systémoveho tromboembolizmu chorých s FP. Ide o veľký prelom v starostlivosti o týchto pacientov, lebo po takmer 50 rokoch máme k dispozícii

nové účinné antikoagulancia ako alternatívu použitia warfarínu s jeho známymi limitáciami.

Záver

Predložené údaje favorizujú tzv. nové antikoagulancia v zmysle vyššej bezpečnosti a predovšetkým vyššej účinnosti ako alternatívu klasickej antikoagulačnej liečby VKA pacientov s FP ohrozených zvýšeným rizikom vzniku CMP. Presvedčivé sú predovšetkým údaje o účinnosti a bezpečnosti nových inhibítorov faktora Xa a trombínu, s ktorými sa po nedávnom oficiálnom schválení ich používania v tejto indikácii budeme stále častejšie stretávať aj v našej každodennej praxi.

LITERATÚRA

1. Shapiro, S. S.: Treating thrombosis in the 21st century. *NEJM* 2003;349:1772-1764.
2. Van Walraven, C., Hart, R.G., Singer, D.E. et al. Oral anticoagulants vs. aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis. *JAMA* 2002; 288:2441-48.
3. Hatala, R., Urban, L., Hlívák, P. et al. Kvalita antikoagulačnej liečby warfarínom u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsení v podmienkach ambulantnej praxe na Slovensku. *Cardiology Lett.* Vol.21, No.2 p.113-123 2012.
4. Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., et al. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1999; 131:927-934.
5. Penka, M., Bulíková, A. Antitrombotická liečba v klasickom pojetí. *Kardio forum* 2006; 1:28-34.
6. Šedivá, L., Neužil, P., Tábořský, M. Profylaxe tromboembolických komplikácií u nemocných s fibrilácií síní. *Kardiolog. Revue* 2002;2: 142-147.
7. Wann, S. et al. ACCF/AHA/HRS Focused Update 2011 ACCF/AHA/HRS Focused Update on the Management of Patients With Atrial Fibrillation (Updating the 2006 Guideline). A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123: 104-123
8. EAFT Investigators. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
9. Bulíková, A., Penka, M. Inhibitory faktoru Xa. *Kardio forum* 2006;1: 35-40.
10. Remková, A. Nové antikoagulancia. *Interna med.* 2010; 10:34-38.
11. Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J. et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* August 2011
12. Connolly, S. J., Eikelboom, J., Joyner, C. et al. Apixaban in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2011
13. Connolly, S. J., Eikelboom, J., Yusuf, S. et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N ENGL J MED* 2009; 361:1139-1151.

MUDr. Peter Olexa, PhD.

Kardiologická a interná ambulancia,

Topcare s. r. o. a Arytmologické oddelenie,

Klinika kardiológie, VÚSCH a. s. a LF UPJŠ, Ondavská 8, Košice

e-mail: olexapet@yahoo.com

Diagnostický postup pred indikáciou ICD/CRT

MUDr. Adrian Bystriansky

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica

Súhrn: Nefarmakologické postupy v prevencii náhlej kardiálnej smrti a chronického srdcového zlyhávania sú v indikovaných prípadoch efektívne v redukcii mortality a morbidoty pacientov. Cieľom klinického vyšetrenia je identifikovať vhodných kandidátov na implantáciu ICD/CRT v súlade s platnými odporúčaniami. Dostupnými vyšetrovacími metódami je možné odhaliť pacientov, ktorí by profitovali z implantácie ICD a/alebo CRT. Článok ponúka stručný prehľad klinických momentov, ktoré predikujú vysoké riziko NKS alebo závažné ChSZ.

Kľúčové slová: náhla kardiálna smrť, chronické srdcové zlyhávanie, stratifikácia, ICD, CRT.

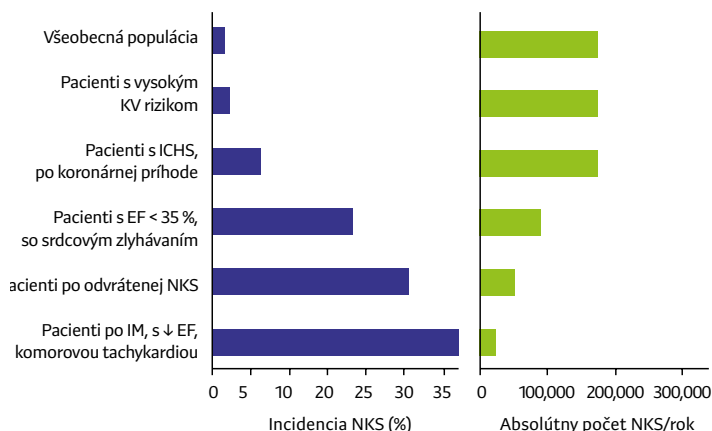
Diagnostic Procedure Prior To Indications For ICD / CRT

Summary: Non-pharmaceutical measures for prevention of sudden cardiac death and congestive cardiac failure effectively reduce mortality and morbidity of patients, in indicated cases. Objective of clinical examination is to identify patients suitable for implantation of ICD / CRT, according to the present recommendations. Available testing methods can detect patients who would benefit from ICD implantation and / or CRT. Article provides a brief overview of the clinical indicators that predict a high risk of sudden cardiac death or chronic cardiac failure.

Keywords: sudden cardiac death, chronic cardiac failure, stratification, ICD, CRT.

Technický pokrok a výsledky medicíny dôkazov v ostatných rokoch sa stali základom etablovania nefarmakologických postupov v liečbe pacientov s chronických srdcovým zlyháváním (ChSZ) a prevencii náhlej kardiálnej smrti (NKS). V bežnej klinickej praxi sú dostupné možnosti implantovateľných prístrojových techník. Aktualizované odporúčania na implantáciu implantovateľných kardioverter-defibrilátorov (ICD) a kardiálnych resynchronizačných prístrojov (CRT) presne definujú kandidátov na ICD a CRT. ^(1,2)

NKS je vedúcou príčinou úmrtí zo všetkých KV ochorení. Jej incidencia je 1 až 2/1000/rok, do značnej miery závislá od regionálnych faktorov. V súčasnosti sme schopní identifikovať vysokorizikové skupiny pacientov, ale v absolútnych počtoch ide len o zlomok obetí NKS. (Obrázok 1.)



Obrázok 1 / Výskyt NKS v jednotlivých subpopuláciách, porovnanie incidence a absolútneho počtu za rok. Upravené podľa Myerburg RJ. Circulation.1998; 97:1514-1521. subpopuláciách, porovnanie incidence a absolútneho počtu za rok. Upravené podľa Myerburg RJ. Circulation.1998; 97:1514-1521.

Preto je snaha o rozšírenie diagnostických možností s cieľom efektívnejšej prevencie NKS aj v menej rizikových skupinách, resp. v bežnej populácii.

Arytmické príhody sú dominantnou (88 %) príčinou NKS, z nich 83 % tvorí malígna komorová tachyarytmia: komorová fibrilácia alebo komorová tachykardia. Teda v absolútnej väčšine prípadov vieme predpovedať mechanizmus NKS a aj ho efektívne riešiť, napr. pomocou ICD. Takže, čím viac pacientov identifikujeme v riziku NKS, tým viac ich môžeme zachrániť.

Prognóza závažného ChSZ je v mnohých prípadoch horšia ako v prípade väčšiny onkologických ochorení. Prežívanie pacientov s pokročilým ChSZ je iba 50 % v priebehu dvoch rokov. Kardiálna resynchronizačná liečba (CRT) má potenciál, potvrdený EBM, zlepšiť morbiditu a znížiť mortalitu týchto pacientov.

Globálnym klinickým problémom sa javí stále pretrvávajúca nedostatočná stratifikačná schéma rizikových skupín pacientov, hlavne v kontexte prevencie NKS. Ďalším problémom je, že aj v dnešnej dobe sa iba zlomok indikovaných pacientov dostane k implantácii ICD/CRT. V nedávno publikovanom nemeckom registri PreSCD II sa uvádza, že iba tretine indikovaných pacientov podľa platných odporúčaní, bol implantovaný ICD. Zároveň sa v tomto registri potvrdil mortalitný benefit ICD v prípade vysokorizikových pacientov po IM, s redukciou celkovej mortality až o 47 %. (3) Význam týchto výsledkov je umocnený tým, že ide o „reálnu“ populáciu pacientov zaradených do registra. Na rozdiel od relatívne precízne selektovaných pacientov v klinických štúdiách.

Opakom je zase snaha o „nadužívanie“, teda o implantáciu ICD/CRT aj pacientom, ktorí nespĺňajú základné indikačné kritériá. Údaje z USA potvrdzujú, že až 22,5 % pacientov bolo implantovaných mimo platných odporúčaní. (4)

Cieľom článku nie je citovať odporúčania a taxatívne menovať indikácie ICD/CRT, ale poukázať na zásadné klinické momenty a zistenia pri vyšetrovaní pacienta, ktoré predikujú vysoké riziko NKS alebo závažné ChSZ. Ponúka stručný prehľad faktov z anamnézy a výsledkov dostupných pomocných a laboratórnych vyšetrení, ktoré upozorňujú na kandidátov na implantáciu ICD/CRT. Dobře vyšetrený pacient a správne stanovená diagnóza spolu s jeho stratifikáciou sú kľúčovým predpokladom na adekvátny manažment pacienta.

Anamnéza

Najpodstatnejším faktom v anamnéze je údaj o odvrátenej NKS, teda úspešnej resuscitácii pre komorovú tachykardiu (KT) alebo komorovú fibriláciu (KF). Riziko opakovania epizódy malígnej komorovej tachyarytmie je približne 50 % v nasledujúcich dvoch rokoch. Tieto údaje sú známe z obdobia sekundárne preventívnych klinických štúdií. Títo pacienti sú jednoznační kandidáti na implantáciu ICD v sekundárnej prevencii NKS. V tejto súvislosti je potrebné upozorniť na dve osobité skupiny pacientov:

- pacienti s akútnym koronárnym syndrómom (najčastejšie STEMI), ktorí sú v úvode resuscitovaní pre KT/KF. Príčinou vzniku komorovej tachyarytmie je akútna ischémia myokardu a kauzálnym riešením je urgentná revaskularizácia. Epizóda KT/KF v úvodných 24 až 48 hodinách akútneho IM, nepredikuje zvýšené riziko NKS z dlhodobého hľadiska. Preto títo pacienti nie sú indikovaní na implantáciu ICD v sekundárnej prevencii NKS.

- druhou skupinou sú pacienti s KT/KF, ktorá vznikla ako následok reverzibilnej príčiny, najčastejšie hypokaliémie. Pacientom je nutné korigovať primárnu príčinu alebo ochorenie a nie sú indikovaní na implantáciu ICD. Výnimkou sú pacienti, pri ktorých je vysoká pravdepodobnosť, že reverzibilná príčina je síce korigovateľná ale nie dlhodobo a už vôbec nie trvalo. Platí to tak pre hypokaliémiu, ako aj ischémiu myokardu, resp. ďalšie tranzitórne príčiny. V týchto prípadoch je vysoká pravdepodobnosť recidívy KT/KF a preto sú títo pacienti kandidátmi na implantáciu ICD.

Druhým zásadným anamnestickým údajom je synkopa. Synkopa nejasnej príčiny pacienta s organickým ochorením srdca a závažnou systolickou dysfunkciou je markerom vysokého rizika NKS. Títo pacienti spĺňajú kritériá na implantáciu ICD v sekundárnej prevencii NKS. Podstatné je odlíšiť synkopu od stavov, ktoré ju imitujú, čo býva niekedy problém aj pre skúseného klinika. Cieľené anamnestické otázky môžu pomôcť v diagnostickom algoritme a určiť, či ide o synkopu alebo nesynkopálne poruchy vedomia alebo pseudosynkopu.

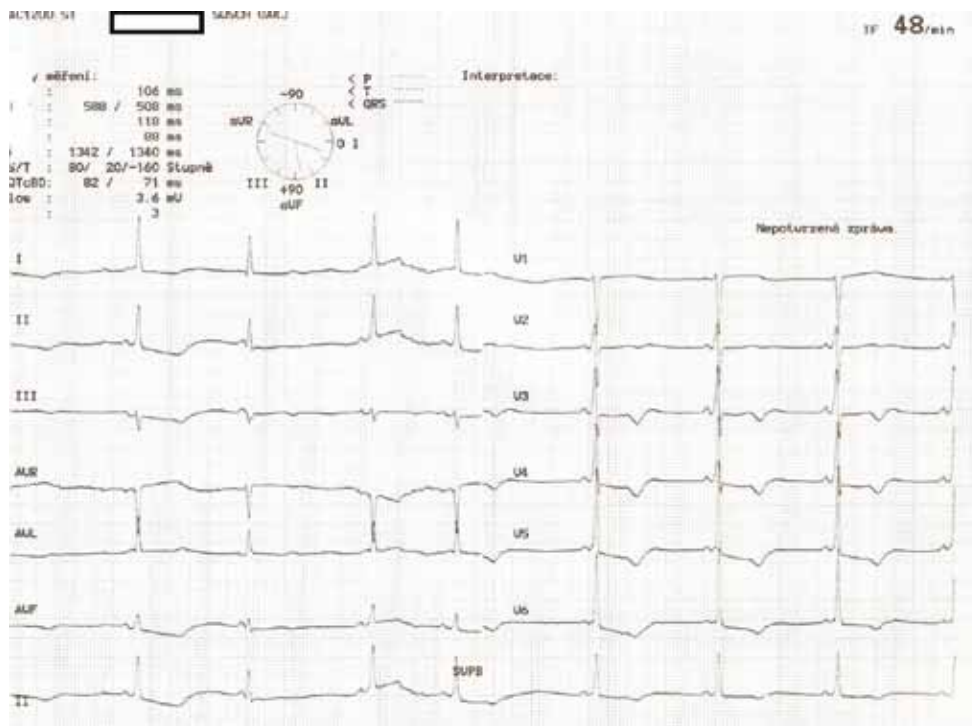
Z ďalších anamnestických údajov je potrebné pátrať po funkčnej závažnosti srdcového zlyhávania s jeho adekvátnou klasifikáciou podľa NYHA. Pacienti vo funkčnej triede (f. tr.) IV podľa NYHA sú kontraindikovaní na implantáciu ICD. Aktualizované odporúčania špecifikujú pacientov s tzv. ambulantnou formou f. tr. IV/NYHA, kde sa predpokladá morbiditný, nie mortalitný prínos resynchronizačného prístroja (CRT-P/CRT-D). (1) Na druhej strane, v prípade menej symptomatických pacientov so srdcovým zlyháváním, teda vo f. tr. I – II/NYHA, je okrem redukcii mortality, očakávaným benefitom CRT spomalenie progresie srdcového zlyhávania až tendencia k reverznej remodelácii srdca. (1)

Úskalím hodnotenia závažnosti ChSZ podľa NYHA je závislosť od subjektívneho hodnotenia výkonnosti pacientom a aj lekárom. Hodnotenie je do značnej miery ovplyvnené životným štýlom, tréningom a aeróbnou kapacitou pacienta.

Zaujímavou skupinou sú pacienti so sy. dlhého QT intervalu (LQTS). V súčasnosti je známych 13 variácií génových mutácií, z nich prvé 3 (LQT1 – LQT3) tvoria absolútnu väčšinu pacientov. Práve pre tieto tri sú známe typické rizikové momenty indukcie polymorfnej KT, často sprevádzanej synkopou pacienta. Pomocou anamnézy sa dá teda supponovať typ génovej mutácie. Pre indukciu KT, resp. synkopu býva pri jednotlivých typoch LQTS typické:

- pri LQT1 – fyzická námaha, často plávanie
- pri LQT2 – akútny emočný stres alebo hlasný zvukový signál (zvonenie budíka alebo zatrúbenie auta)
- pri LQT3 – spánok alebo oddych po záťaži. (5,6)

Nezanedbateľnou je lieková anamnéza. Predpokladom pred implantáciou ICD/CRT je optimálna farmakoterapia. Dôraz sa kladie hlavne na blokádu dvoch kľúčových



Obrázok 2 / EKG pacienta s hypertrofickou KMP

Obrázok 3 / Patologicky predĺžený QT interval pacienta liečeného amiodaronom,

neurohumorálnych systémov: SNS a RAAS. V rámci prevencie NKS sú najefektívnejšie kardioselektívne betablokátory (RRR až 51 %), nasledované blokátormi aldosterónových receptorov (RRR 30 %), potom ACE-inhibítormi (RRR 20 %) a sartanmi (RRR 15 %), statínmi (RRR 19 %) a na záver amiodaronom (RRR do 8 %). Rovnako podstatné je dávkovanie liečiv s dosiahnutím cieľových terapeutických dávok.

Pri abúzoach sa zisťuje fajčenie a užívanie drog, napr. kokaínu, ktoré vedie k zvýšenej pohotovosti ku koronarpazmom. Abúzus alkoholu je jednou z príčin dilatácie kardiomyopatie (KMP).

Anamnéza extrakardiálnych ochorení je nemenej dôležitá. Cieľene treba pátrať po ochoreniach, ktoré zhoršujú prognózu pacienta, ako napr. chronické zlyhanie obličiek, anémia a ďalšie. Onkologické ochorenia s odhadovanou prognózou prežitia menej ako rok sú kontraindikáciou na nefarmakologické riešenie NKS.

Základným predpokladom pred implantáciou ICD alebo CRT je spolupráca pacienta, preto, ak je evidentná non-compliance pacienta, úvahy o implantácii prístroja sú zásadne obmedzené. Rovnako aj niektoré psychiatrické ochorenia sú limitujúcim faktorom na implantáciu prístroja.

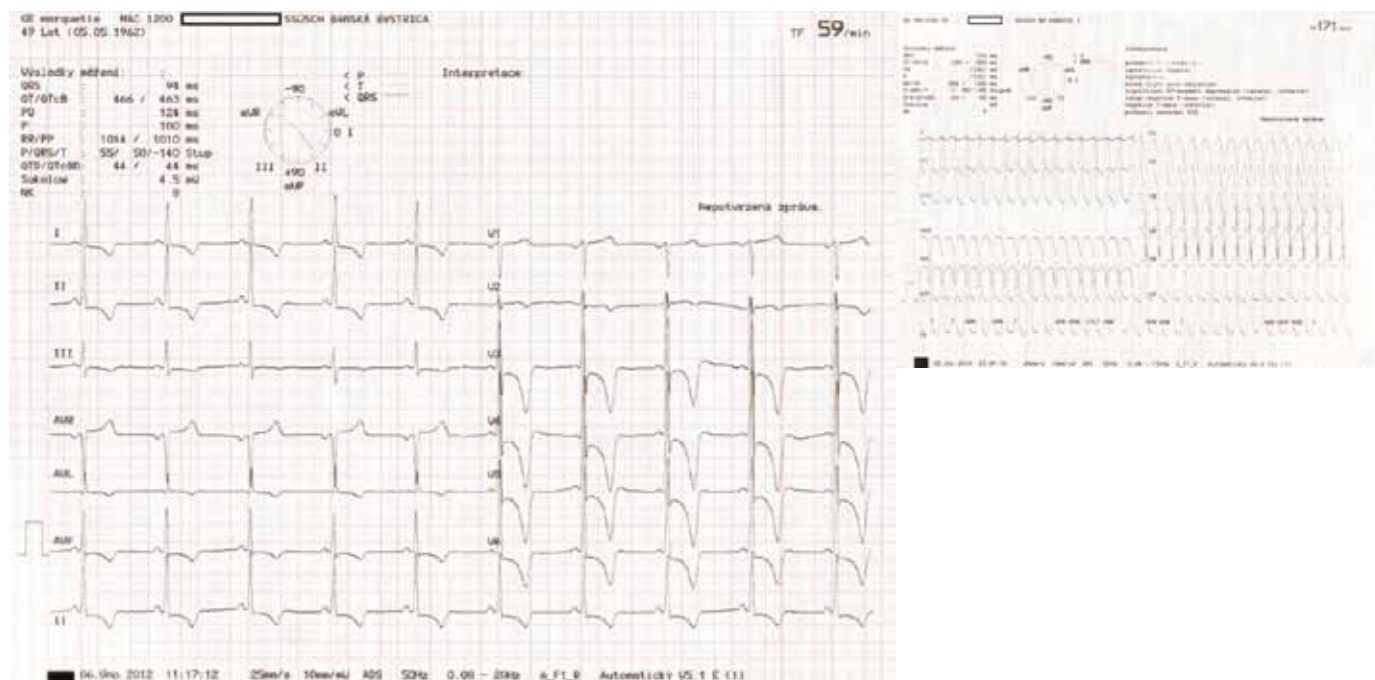
V rodinnej anamnéze je varujúcim údajom výskyt náhleho úmrtia vo veku menej ako 50 rokov. V prípade dvoch a viac náhlych úmrtí pokrvných príbuzných v rodine, sa rapídne zvyšuje riziko NKS.

Laboratórne vyšetrenia

V základnom laboratórnom vyšetrení pacientov s komorovou tachyarytmiou nesmie chýbať analýza mineralogramu, najmä kaliémie a magnezémie, príp. kalcémie. V prípade zistenia ich deficitu je nutná ich adekvátna substitúcia.

Z ďalších dostupných laboratórnych parametrov má aktuálne najväčší diagnostický a prognostický prínos stanovenie natriuretických peptidov. BNP a NT-proBNP sú markermi závažnosti srdcového zlyhávania, zároveň ich dynamické zmeny v čase pomáhajú v odhade prognózy a v neposlednom rade sú použiteľné na monitorovanie a optimalizáciu liečby pacienta s ChSZ. Pri novozistenom alebo zhoršenom srdcovom zlyhávaním by mali byť vyšetrené tyroidálne hormóny, lebo tak hyper- ako aj hypotyreóza potencujú kardiálnu dysfunkciu. Skôr na výskumnej úrovni sa v kontexte ChSZ pozornosť venuje anémii, hyponatriémii, deficitu vitamínu D, deficitu niektorých hormónov (testosterón, somatotropný hormón, IGF-1), zvýšenej sérovej koncentrácii renínu a aldosterónu, príp. CRP, fibrinogénu, niektorých interleukínov a ďalších markerov. (6)

Perspektívne sa veľmi sľubným javí genetické vyšetrenie. Známa je asociácia špecifických génových mutácií pri hereditárnych arytmogénnych kanálopatiách (LQTS, Brugada sy., SQTS, CPVT a pod.). Zmyslom genetického testovania je predpovedať riziko NKS v primárnej prevencii a aj efektívnosť jednotlivých terapeutických modalít. Otáz-



Obrázok 4 / EKG záznam idiopatickej komorovej tachykardie z výtokového traktu pravej komory
 Obrázok 5 / EKG pacienta s arytmogénnou KMP pravej komory.

kou ostáva cost-efektivita genetického skríningu. Zdá sa, že aktuálne je stále nutná základná klinická selekcia pred genetickým testovaním. V prípade hypertrofickej kardiomyopatie je tiež známa riziková mutácia v génoch pre troponín T, ktorá zásadne zvyšuje riziko NKS, pričom absentuje výraznejšia hypertrofia myokardu.

Za prelomové vedecké bádanie možno považovať analýzy GWAS (genomewide association studies), ktoré skúmajú výskyt génových mutácií v súvislosti s rôznymi fenotypovými prezentáciami a KV ochoreniami, vrátane NKS. Metaanalýzou piatich separátnych štúdií s kohortou > 20 000 európskych pacientov bol identifikovaný BAZ2B lokus na 2q24.2, ktorý je asociovaný s takmer dvojnásobným rizikom NKS. (7) Druhou recentne publikovanou štúdiou je AGNES, ktorá identifikovala génové mutácie na chromozóme 21q21 asociované s KT pri STEMI. (8) Pokrok na poli kardiogenetiky je veľmi dynamický a perspektívne sa očakáva, že poskytne relatívne jednoduchú a dostupnú stratifikáciu širšej populácie s cieľom efektívnejšej prevencie NKS.

Pomocné vyšetrenia

V rámci stratifikácie rizika NKS sa študoval celý rad pomocných vyšetrení a stále pribúdajú niektoré nové. Je prirodzenou snahou nájsť optimálnu vyšetrovaciu metódu, ktorá by dostatočne predikovala vysoké riziko NKS. Zdá sa, že aktuálne len kombinácia jednotlivých vyšetrení je schopná obstáť v reálnej klinickej praxi. Výskum ostatných troch dekád vyseletoval štyri podstatné skupiny pomocných vyšetrení v rámci stratifikačnej schémy:

- vyšetrenia zamerané na odhalenie organického ochorenia srdca a arytmogénny substrát: echokardiografia (ECHO KG), koronarografia (KG), magnetická rezonancia srdca (CMR), elektrokardiografia (EKG)
- vyšetrenia zamerané na abnormálnu repolarizáciu: EKG, EKG Holter monitorovanie, disperzia QT intervalu, elektrický alternans vlny T (TWA), elektrofyziológické vyšetrenie (EFV),
- vyšetrenia zamerané na abnormálnu depolarizáciu: EKG, trvanie QRS, neskoré komorové potenciály (NKP),
- vyšetrenia zamerané na dysfunkciu autonómneho nervového systému: variabilita srdcovej frekvencie (HRV) a senzitivita baroreceptorov (BRS). (9, 10)

Spoločným menovateľom väčšiny vyšetrovacích metód je vysoká negatívna prediktívna hodnota, ale zároveň nízka pozitívna prediktívna hodnota. Preto je nutná ich vzájomná kombinácia pri relevantnej stratifikácii pacienta. Napriek parciálne pozitívnym výsledkom, len minimum skúmaných pomocných vyšetrení bolo implementovaných do platných odporúčaní. Z nich má rozhodujúce postavenie stanovenie ejekčnej frakcie ľavej komory (EF LK). V nasledujúcom prehľade budú stručne uvedené niektoré dostupné vyšetrenia.

Elektrokardiografia — EKG

Je najdostupnejšou a najjednoduchšou metódou s relatívne vysokým potenciálom klinických konzekvencií. Na základe 12-zvodového EKG je možné identifikovať arytmogénny substrát v zmysle jazvy po prekonanom IM, resp. aneuryzmu po IM. Okrem morfológických zmien, samotná šírka QRS

Resynchronizačná liečba ako prevencia srdcového zlyhávania

Zistenia zo štúdie MADIT CRT zakomponované v nových ESC Odporúčaniach pre diagnózu a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania 2012.



MADIT-CRT je Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial CRT, ktorej primárnym cieľom bolo zistiť či srdcová resynchronizačná liečba (CRT) pomocou biventrikulárneho defibrilátora, znižuje riziko úmrtia a príhod srdcového zlyhávania u stredne symptomatických pacientov, so zníženou ejekčnou frakciou a širokým QRS komplexom. V štúdiu bolo zahrnutých 1.820 pacientov s ischemickou alebo neischemickou kardiomyopatiou, LVEF menšia alebo rovná 30%, QRS komplex s dĺžkou 130 ms a viac, a trieda NYHA I alebo II.

Výsledkom štúdie bol fakt, že CRT-D znižuje riziko srdcového zlyhávania pri asymptomatických alebo mierne symptomatických pacientoch so zníženou LVEF a širokým QRS komplexom. V porovnaní s ICD, implantácia CRT-D preukázala 34% zníženie rizika úmrtia alebo srdcového zlyhávania ($HR = 0.66$, $P < 0.001$)⁽¹⁾. Skutočný profit z CRT-D je v 41% znížení rizika srdcového zlyhávania a to najmä pri pacientoch s QRS 150 ms a viac. Na základe týchto zistení boli v roku 2010 upravené ESC guidelines, kde je v primárnej prevencii IA odporúčané implantovať CRT (pref. CRT-D) pri pacientoch s NYHA II, LVEF $\leq 35\%$, QRS ≥ 150 ms, SR, OPT⁽²⁾.

V roku 2012 boli vydané nové odporúčania pre liečbu srdcového zlyhávania Európskou kardiologickou spoločnosťou. Sekcia 9 je venovaná nechirurgickej liečbe HF s nízkou ejekčnou frakciou pomocou implantabilných prístrojov. Kým v implantácii ICD randomizované kontrolované štúdie neukázali nič nové od roku 2008, v odporúčaní implantácie CRT nastalo niekoľko dôležitých zmien. Implantácia ICD v primárnej prevencii ostala v IA triede pri pacientoch so symptomatickým srdcovým zlyhávaním (NYHA II-III) s EF $\leq 35\%$ pokiaľ OPT trvala dlhšie ako 3 mesiace a pacient má pravdepodobnosť prežitia dlhšie ako jeden rok.

Dve veľké randomizované klinické štúdie (medzi nimi MADIT CRT) preukázali benefit implantácie CRT pri stredne symptomatických pacientoch (NYHA II) ako aj pri ťažko symptomatických pacientoch. Najvýznamnejší update bol zaznamenaný pri QRS a LBBB (left bundle branch block). V IA triede pre implantáciu CRT sa momentálne nachádzajú pacienti v NYHA III a IV so sínusovým rytmom, QRS ≥ 120 ms, LBBB QRS morfológiou a EF $\leq 35\%$. Taktiež v IA triede pre implantáciu CRT sú aj pacienti v NYHA II triede so sínusovým rytmom, QRS ≥ 130 ms, LBBB QRS morfológiou a EF $\leq 30\%$ ⁽³⁾.

Tieto nové výsledky by mali prispieť k zvýšenému počtu zachránených pacientov so srdcovým zlyhávaním, pokiaľ budú včas indikovaní a odosielaní do implantačných centier.

Literatúra

1. Moss A. J. et al.: Cardiac-Resynchronization Therapy for the Prevention of Heart-Failure Events. N Eng J Med 2009; 361: 1329.
2. 2010 Focused Update of ESC guidelines on device therapy in heart failure. Eur Heart J 2010; 31: 2677-2687.
3. 2012 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Eur Heart J 2012; ehs104

Boston
Scientific

ENERGEN™ ICD/CRT-D



ENERGEN™

Komplexné riešenie pre flexibilný manažment pacienta

ENERGEN™ ICD/CRT-D

pomáhajú zabezpečovať tú najlepšiu kvalitu života pre pacienta a jeho bezpečnosť, tým, že poskytujú správnu detekciu a terapiu v prevencii progresie srdcového zlyhávania.

Najtenší a najmenší ICD/CRT-D prístroj, iba 9.9 mm tenký s veľkosťou 30.5 cc.

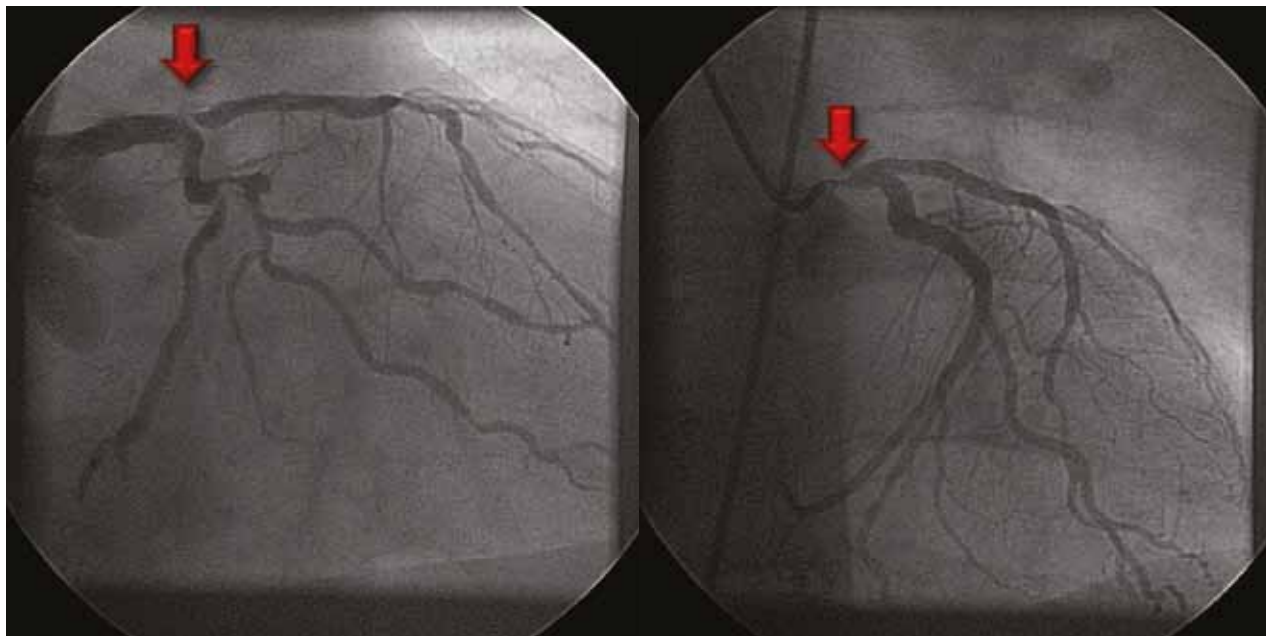
Najdlhšia preukázateľná životnosť batérie, s predĺženou zárukou.

trade

Meditrade

www.meditrade.sk

Produkty Boston Scientific - divízia porúch rytmu na Slovensku distribuuje MEDITRADE spol. s r.o.



Obrázok 6 / Koronarografický nálež závažnej stenózy odstupe ramus interventrikularis anterior (RIA)

Obrázok 7 / Koronarografický nálež závažnej stenózy kmeňa ľavej koronárnej artérie

komplexu je nezávislým prediktorom NKS. V 19-ročnom sledovaní fínskych autorov sa zistilo, že každé predĺženie šírky QRS o + 10 ms má za následok zvýšenie rizika NKS o 27 %. (11) Trvanie QRS > 130 ms, resp. > 150 ms je jednou z podmienok v indikačných kritériách pre CRT. Pričom pacienti s morfológiou blokády ľavého Tawarovho ramienka (BLTR) majú zásadne väčší predpokladaný benefit z kardiálnej resynchronizácie, ako pacienti s blokádou pravého Tawarovho ramienka (BPTR) alebo difúznou poruchou vodivosti. BLTR môže byť s rôznou orientáciou elektrickej osy srdca (EOS): intermediálnou alebo s extrémne ľavostrannou rotáciou. Ukazuje sa, že čím viac EOS rotuje, teda smeruje „do neba“, tým je prognóza pacienta horšia, a tiež smeruje „do neba“.

Ďalším podstatným markerom je QT a QTc interval. Patologicky predĺžený QT_i môže byť daný vrodeným alebo získaným LQTS. (Obrázok 2.) Mnohé liečivá sa podieľajú na predĺžení QT intervalu: z kardiálnych je to hlavne amiodaron, z nekardiálnych niektoré antihistaminiká, antibiotiká, psychofarmaká a mnohé ďalšie. Častou príčinou býva aj hypokaliémia a hypomagnezémia, s rizikom vzniku polymorfnej KT. Opakom je syndróm krátkeho QT intervalu (SQTS), ktorý je tiež asociovaný s vysokým rizikom NKS.

Najnovším je patologický syndróm včasnej repolarizácie so zmenami v inferolaterálnych zvodoch, ktorý je spájaný so zvýšeným výskytom NKS. (12)

Hodnotením EKG je možné vysloviť podozrenie na hypertrofickú KMP, arytmogénnu KMP pravej komory alebo Brugada syndróm. (Obrázok 3, 4.) Na druhej strane, na základe morfológie komorovej tachykardie sa dá predpo-

vedať jej benígny charakter, pri idiopatických komorových tachykardiách, najčastejšie pôvodom vo výtokovom trakte PK (Obrázok 5.) alebo vo fascikuloch LTR. Metódou liečby u týchto pacientov je katéetrová ablácia, nie implantácia ICD.

Početná komorová extrasystólia sa považuje za marker zvýšeného rizika NKS, ale jej problémom je nízka senzitivita. Predpokladá sa, že je skôr prejavom substrátových abnormalít alebo progresie základného organického ochorenia srdca. (9, 10) Za relevantný nálež pre riziko NKS sa akceptujú komplexné formy KES, vrátane nepretrvávajúcej KT.

V historicky prelomovej štúdii CAST sa preukázalo, že snaha o redukciu počtu KES, ako možného trigeru KT/KF, nevedie k očakávanému benefitu. Naopak, napriek redukcii počtu KES došlo k zvýšeniu mortality v aktívne liečenom ramene, dané hlavne proarytmogénnym účinkom antiarytmík. V kontexte primárnej prevencie NKS sa za jediné priaznivé antiarytmiká považujú betablokáto-ry. Amiodaron síce nezvyšuje mortalitu pacientov s ChSZ, ale jeho benefit je na úrovni placebo (štúdia SCD-HeFT). Jednoducho nedokáže ochrániť pacientov v primárnej a už vôbec nie v sekundárnej prevencii NKS.

Incesantná komorová tachykardia je kontraindikáciou na implantáciu ICD. Títo pacienti si vyžadujú komplexné terapeutické riešenie a intenzívnu starostlivosť v špecializovanom centre.

Echokardiografia — ECHO KG.

Je základnou zobrazovacou metódou pred indikáciou ICD/CRT. Ejekčná frakcia ľavej komory (EF LK) je najtestovanejším skriningovým kritériom zo všetkých sledovaných pa-

rametrov. Závažná systolická dysfunkcia, teda EF LK $\leq 35\%$, má najsilnejšiu medicínu dôkazov v predikcii rizika NKS. Napriek tomu, znížená EF LK je prediktorom hlavne celkovej mortality. Upozorňuje na vysoké riziko úmrtia, bez špecifikácie či bude náhle alebo nie. Jej senzitivita je 55 — 65 % a špecificita 75 — 80 % v súvislosti s NKS.

V odporúčaniach na implantáciu ICD/CRT je jednoznačne stanovená hodnota EF LK $\leq 35\%$ pri ChSZ a EF LK $\leq 30\%$ po IM. Vychádza sa z predpokladu, že hodnota EF je do určitej miery trvalá a reprodučibilná. Upozorniť treba na stavy tranzitórnej alebo reverzibilnej systolickej dysfunkcie, pri ktorých po adekvátnej terapii s časovým odstupom dochádza k zásadnému zlepšeniu nálezu. Obdobná situácia je aj v prípade pacientov s novozisteným ChSZ na podklade dilatačnej KMP. Takýmto pacientom sa odporúča tzv. čakacia „waiting“ perióda v trvaní tri až deväť mesiacov. V tomto období sa pacientovi podáva optimálna farmakoterapia a pátra sa po novej primárnej príčine kardiálnej dysfunkcie. V prípade pretrvávania systolickej dysfunkcie aj po tejto perióde a pri splnení indikačných kritérií, sa pristupuje k implantácii ICD/CRT.

Za šedú zónu sa považuje EF LK 35 — 40 %, kde si v rámci stratifikácie primárnej prevencie pomáhame elektrofyziologickým vyšetrením. Pacienti s EF LK $> 40\%$ sa považujú za nízkorizikových. Faktom však je, že najväčší počet obetí NKS v absolútnych číslach má zachovanú EF LK. Stále sa vedú odborné diskusie, či EF LK je postačujúcim stratifikačným parametrom pre NKS. Možno sa v budúcnosti dočkáme efektívnejšieho parametra v skríningu NKS. Aktuálne je pozícia EF LK neohrozená, miesto v odporúčaniach je jednoznačne v prvej línii indikačných kritérií pre ICD/CRT.

Jedným z ďalších benefitov ECHO KG je možnosť hodnotenia mechanickej kardiálnej dyssynchronie, ktorá má tri základné zložky: atrioventrikulárnu, interventrikulárnu a intraventrikulárnu. Skúsený echokardiografista dokáže pomocou špeciálnych modalít určiť závažnosť kardiálnej dyssynchronie, vrátane ich jednotlivých zložiek. Túto možnosť využívame v hraničných prípadoch pred indikáciou CRT. V súčasnosti však stále platí, že ani jeden zo skúmaných špeciálnych ECHO parametrov, ani ich kombinácia nemajú dostatočnú výpovednú hodnotu pre odhad responderov alebo non-responderov na CRT.

Magnetická rezonancia srdca — CMR

V ostatnom čase je to dynamicky sa vyvíjajúci odbor. Známe je jeho podstatné postavenie v diagnostike arytmogénnej KMP pravej komory. Pokračujúci výskum v tejto oblasti dokazuje, že využitie CMR má určite väčší potenciál. Meraenie EF LK pomocou CMR sa v súčasnosti považuje za najobjektívnejšie. EF LK je však ukazovateľom globálnej systolickej funkcie, jej korelácia s veľkosťou jazvy alebo fibrózneho tkaniva je nedostatočná. V tomto smere sa ukazuje

potenciál novej metodiky CMR s neskorým vychytávaním gadolinia (CMR-LGE). Pomocou tohto vyšetrenia je možné identifikovať regionálnu myokardiálnu fibrózu, lokalizovať a určiť veľkosť jazvovitého tkaniva. Práve fibrózne tkanivo a jazva, ako arytmogénny substrát majú priamy kauzálny vzťah k arytmiickým epizódam a NKS. Dokonca, austrálski autori odvážne konštatujú, že pomocou CMR-LGE je možné identifikovať pacientov s ChSZ, ktorí nebudú profitovať z implantácie ICD. Platí to hlavne pre skupinu pacientov s dilatačnou KMP. Na základe výsledkov pozorovania 103 pacientov s ChSZ indikovaných na ICD v primárnej prevencii, s mediánom follow-up 573 dní, konštatujú, že pacienti bez dôkazu regionálnej myokardiálnej fibrózy boli bez arytmickej príhody, pravdepodobne sú v nízkom riziku NKS a možno nepotrebujú ICD. (13) Ďalšie štúdie potvrdzujú, že vizualizácia morfológie infarktového ložiska a heterogenicity tkaniva pri CMR-LGE je silným prediktorom spontánnej alebo indukčibilnej KT/KF pacientov po IM a aj s dilatačnou KMP a tým kandidátov na ICD. (14) Potrebne sú ďalšie a väčšie klinické štúdie, ktoré potvrdia alebo spochybnia tieto predbežné závery. Povzbudivé však je, že bol naznačený ďalší z možných smerov presnejšej stratifikácie rizika NKS.

Koronarografia — KG

Spravidla každý pacient pred indikáciou ICD/CRT by mal absolvovať KG vyšetrenie. Dôvodom je diagnostické a v mnohých prípadoch aj následne terapeutické riešenie pacienta s ChSZ. Až 80 % pacientov s NKS má ICHS, navyše odhadom je vo viac ako 30 % prípadov NKS prvou a jedinou manifestáciou koronárnej choroby srdca (KCHS). (15)

Pacienti s ICHS by nemali mať KG vyšetrenie staršie ako 12 mesiacov v čase indikácie ICD. V prípade terapeuticky riešiteľnej ICHS, či intervenčne alebo chirurgicky, pacient významne profituje z revaskularizácie. (Obrázok 6, 7.) Snahou by mala byť kompletná revaskularizácia s odstránením aj reziduálnej a tichej ischémie. Hlavným benefitom revaskularizácie nie je predpokladané odstránenie ischémie ako modulujúceho faktora NKS, ale prevencia poklesu EF LK (štúdia SWISSI II) a tým zhoršenia štrukturálneho postihnutia srdca. (16)

O implantácii ICD sa uvažuje minimálne tri mesiace po revaskularizácii myokardu (PCI alebo CABG) a minimálne 40 dní po akútnom IM (v primárnej prevencii NKS). Aj v tomto medziobdobí sú pacienti ohrození NKS, ale dve randomizované klinické štúdie nepreukázali benefit ICD v redukcii celkovej mortality.

KG vyšetrenie má diagnostický prínos aj pre pacientov v mladšom veku. Dokáže odhaliť vrodené anomálie koronárneho riečiska a hlavne anomálne odstupy koronárnych artérií, ktoré sú jednou z príčin NKS mladých a „zdravých“.

Elektrofyzologické vyšetrenie — EFV

Podľa platných odporúčaní je elektrofyzologické vyšetrenie indikované pacientom po IM s EF LK < 40 %. Prináša aditívnu informáciu v rámci primárnej prevencie NKS. Podstatou EFV je programovaná stimulácia komôr. Štandardným protokolom s maximálne tromi extrastimulmi na hranici efektívnej refraktérnej periódy (ERP) myokardu sa indukuje pretrvávajúca komorová tachyarytmia. Šperifickým pozitívnym nálezom EFV pacientov po IM je pretrvávajúca monomorfná komorová tachykardia, ktorá vzniká re-entry mechanizmom okolo poinfarktovej jazvy. Ďalšou indikáciou EFV v rámci stratifikácie rizika NKS je synkopa nejasnej etiológie pacienta s organickým ochorením srdca.

Žiadne z ďalších pomocných vyšetrení zatiaľ nie je súčasťou rutinného skríningu rizika NKS. Niekoľko sledovaní a analýz potvrdilo potenciál niektorých vyšetrovacích metód, ako napríklad alternas vlny T, neskorých komorových potenciálov, variability srdcovej frekvencie alebo senzitivity baroreflexu. Zásadnejšie výsledky však boli dosiahnuté iba ich vzájomnou kombináciou.

Záver

Pacient pred implantáciou ICD/CRT by mal absolvovať komplexné klinické vyšetrenie so zhodnotením anamnézy, laboratórnych a pomocných vyšetrení, vrátane EKG, ECHO KG, invazívnych (KG, EFV), prípadne ďalších doplnujúcich vyšetrení. Systematický diagnostický postup spolu s optimalizáciou farmakoterapie je predpokladom správnej indikácie nefarmakologického riešenia.

Hlavným problémom súčasnosti je, že značná časť pacientov vo vysokom riziku NKS, ktorých je možné identifikovať dostupnými vyšetrovacími metódami, nie je adekvátne zhodnotená a manažovaná. Tento únik pacientov je nutné riešiť prioritne. Už pri bežnom klinickom vyšetrení je možné odhaliť skutočnosti upozorňujúce na vhodného kandidáta na implantáciu ICD a/alebo CRT. Zhodnotenie pacienta pred indikáciou ICD/CRT je dynamický proces, ktorý podlieha individuálnym a časovým premenným.

Každé odporúčania ponúkajú súhrnný návod na čo najoptimálnejšie riešenie problému, aktuálne v danom čase. Pokračujúci výskum chronického srdcového zlyhávania a NKS pravdepodobne posunie hranice nášho dnešného poznania. Žiadna vyšetrovacia metóda však nenahradí zdravý klinický úsudok.

LITERATÚRA

Dickstein K., Vardas P. E., Auricchio A., Daubert J. C., Linde C., McMurray J., Ponikowski P., Priori S. G., Sutton R., van Veldhuisen D. J.: ESC Committee for Practice Guidelines: 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribu-

tion of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Europace*. 2010 Nov;12(11):1526-36.

Hatala R., Kaliská G., Margitfalvi P., Stančák B.: ODPORÚČANIA PRE IMPLANTÁCIE ICD (IMPLANTOVATEĽNÝCH KARDIOVERTEROV — DEFIBRILÁTOROV) V PODMIENKACH KLINICKEJ PRAXE V SLOVENSKEJ REPUBLIKE. Odborno-metodický dokument vypracovaný kolektívom autorov z poverenia Slovenskej asociácie srdcových arytmií (SASA) a Pracovnej skupiny pre arytmiu a kardiostimuláciu Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS). *Kardiológia pre prax*, 2007;3, Suplement 1

Voller H., Kamke W. et al.: Clinical practice of defibrillator implantation after myocardial infarction: impact of implant time: results from the PreSCD II Registry. *Europace* (2011) 13, 499–508.

Al-Khatib S. M., Hellkamp A., Curtis J. et al.: Non-evidence-based ICD implantations in the United States. *JAMA* 2011; 305:43-49.

Napolitano C. et al.: Sudden Cardiac Death and Genetic Ion Channelopathies: Long QT, Brugada, Short QT, Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia, and Idiopathic Ventricular Fibrillation. *Circulation*. 2012;125:2027-2034. Rajat Deo and Christine M. Albert: Epidemiology and Genetics of Sudden Cardiac Death. *Circulation*. 2012;125:620-637.

Arking D. E., Junttila M. J., Goyette P. et al.: Identification of a sudden cardiac death susceptibility locus at 2q24.2 through genome-wide association in European ancestry individuals. *PLoS Genet* 2011.

Bezzina C. R. et al.: Genome-wide association study identifies a susceptibility locus at 21q21 for ventricular fibrillation in acute myocardial infarction. *Nat Genet*. 2010;42:688–691.

Lopera G., Curtis A. B.: Risk stratification for sudden cardiac death: current approaches and predictive value. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Jan;5(1):56-64.

Passman R., Goldberger J.: Predicting the Future: Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Patients With Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*. 2012;125:3031-3037.

Kurl S., Makikallio T., Rautaharju P., et al.: Duration of QRS complex in resting electrocardiogram is a predictor of sudden cardiac death in men. *Circulation* 2012.

Haissaguerre M. et al.: Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. *N Engl J Med*. 2008 May 8;358(19):2016-23.

Iles L., Pfluger H., Lefkowitz L. et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:821-828.

Klem I., Weinsaft J., Bahnson T., et al. Assessment of myocardial scarring improves risk stratification in patients evaluated for cardiac defibrillator implantation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:408-20.

Myerburg J. R., Junttila M. J.: Sudden Cardiac Death Caused by Coronary Heart Disease. *Circulation*. 2012;125:1043-1052.

Schoenenberger et al.: Sudden Cardiac Death in Patients With Silent Myocardial Ischemia After Myocardial Infarction (from the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II [SWISSI II]). *Am J Cardiol* 2009;104:158 –163.

MUDr. Adrian Bystriansky

Cesta k nemocnici 1, SÚSCCH Banská Bystrica

974 01 Banská Bystrica

email: bystriansky.adrian@suscch.eu

Novinky zo sveta

implantovateľných kardioverterov — defibrilátorov

MUDr. Gabriela Kaliská, CSc.

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica

Súhrn: Implantovateľný kardioverter — defibrilátor (ICD) sa dnes považuje za štandardný a najúčinnější prostriedok na sekundárnu aj primárnu prevenciu náhlej kardiálnej smrti (NKS). Početné randomizované klinické štúdie potvrdili, že ICD je lepší ako najúčinnější antiarytmická liečba, pretože redukuje mortalitu na náhlu kardiálnu smrť aj celkovú mortalitu. Pacientom, ktorí boli resuscitovaní pre epizódy spontánnych život ohrozujúcich komorových tachykardií alebo pre fibriláciu komôr a pacientom, ktorí majú vysoké riziko vzniku týchto arytmií, redukuje ICD relatívne riziko arytmickej smrti o 60 % a relatívne riziko úmrtia z akýchkoľvek príčin (celková mortalita) o 30 %.

Kľúčové slová: defibrilátor, antiarytmická liečba, fibrilácia, tachykardia

News From The World

Of Implantable Cardioverters

— Defibrillators

Summary: Implantable Cardioverter — Defibrillator (ICD) is now considered to be a standard and most effective method for primary and secondary prevention of sudden cardiac death (SCD). Numerous randomised clinical trials confirmed that the ICD is superior to the most effective anti-arrhythmic therapy, as it reduces sudden cardiac death mortality, as well as the overall mortality. Patients who were resuscitated from spontaneous episodes of life-threatening ventricular tachycardia, or ventricular fibrillation, and patients who are at high risk of these arrhythmias, the ICD reduces the relative risk of arrhythmic death by 60 % and the relative risk of death from any cause (total mortality) by 30 %.

Keywords: Defibrillator, Anti-Arrhythmic Therapy, Atrial Fibrillation, Tachycardia.

Dôležitý dátum pre vývoj ICD bol rok 1980, vtedy poľský emigrant Michel Mirowski uverejnil v časopise New England Journal správu o prvej implantácii takéhoto prístroja človeku. Predchádzal tomu dlhý technický vývoj, aj prekonávanie názorov časti kardiologickej komunity, ktorá pokladala ICD za neschodnú cestu. V roku 1985, keď už ICD implantovali približne 800 pacientom, FDA akceptovala

ICD a povolila ich použitie v humánnej medicíne. Prvé ICD sa implantovali torakotómiou. Elektródy sa implantovali epikardiálne a tunelovali sa do prednej brušnej steny, kde bol prístroj uložený.

Zásadný zlom v rozvoji ICD mali z technickej stránky nasledujúce faktory:

- prechod na endovazálnu implantačnú techniku, čo umožnilo vývoj implantovateľnej elektródy pre defibriláciu v pravej komore
- minimalizácia prístroja, ktorá umožnila umiestniť prístroj do pektorálnej oblasti, podobne ako pri implantácii kardiostimulátora
- nové algoritmy, ktoré umožňovali osobitne detekovať a rôznym spôsobom (antitachykardická stimulácia, kardioverzia alebo defibrilácia výbojom ICD) terminovať komorovú tachykardiu a fibriláciu komôr
- zakomponovanie resynchronizačnej stimulácie do ICD

Vývoj ICD pokračuje rýchlym tempom. Tento prehľadový článok popisuje súčasný stav a niektoré nové vlastnosti a funkcie ICD, s ktorými by sa mal oboznámiť internista a všeobecný kardiológ venujúci sa v rámci svojej praxe aj nositeľom ICD.

Antibradykardická a resynchronizačná stimulácia

ICD s výnimkou resynchronizačných prístrojov nie sú primárne určené na antibradykardickú stimuláciu; skrakuje totiž životnosť zdroja. Preto sa okrem nevyhnutných prípadov programuje zväčša nízka frekvencia antibradykardickej stimulácie, nezriedka pod 50/min. Moderné prístroje sú

vybavené režimami na minimalizáciu komorovej stimulácie, obyčajne majú algoritmus automatického prepnutia režimu DDD do režimu AAI a naopak. Od resynchronizačného ICD sa naopak očakáva skoro 100 % biventrikulárnej komorovej stimulácie. Korekciu medzikomorovej a vnútrokomorovej dyssynchronie možno dosiahnuť až vtedy, ak je biventrikulárne stimulovaných najmenej 95 % všetkých QRS komplexov. Tento efekt sa dosahuje dvoma spôsobmi: vyššou stimulačnou frekvenciou alebo skrátením atrioventrikulárneho stimulačného intervalu (pri sínusovom rytme). V typických prípadoch sa atrioventrikulárny stimulačný interval programuje na hodnotu okolo 150 ms. Začali sa používať algoritmy pre automatickú optimalizáciu atrioventrikulárneho a interventrikulárneho oneskorenia. Pri fibrilácii predsiení sa potrebné množstvo komorovej stimulácie často darí dosiahnuť len abláciou A-V spojenia. Postupne sa zmenil dizajn elektród najmä pre ľavokomorovú stimuláciu. Viacpólové elektródy pre stimuláciu ľavej komory umožňujú pri programovaní prístroja vybrať najvhodnejší stimulačný pól a sú určené pre riešenie nežiaducej stimulácie ľavej bránice a vysokého stimulačného prahu. Pre dosiahnutie optimálnej lokalizácie ľavokomorovej elektródy sú k dispozícii elektródy s rôznym tvarovaním distálneho úseku.

Detekcia a terapia tachykardických epizód

Nevyhnutnou podmienkou pre adekvátnu terapiu z ICD je správne rozpoznať a zatriediť tachykardie do skupín. ICD používa informácie z intrakardiálneho elektrokardiogramu. Pre triedenie tachykardií používa najmä časové závislosti jednotlivých snímaných signálov a ich tvar. ICD musí jednoznačne identifikovať najmenej tri skupiny arytmií (detekčné zóny): fibriláciu komôr, komorovú tachykardiu a sínusový rytmus. Každú tachykardiu musí priradiť do jednej z detekčných zón. Pre zatriedenie srdcového rytmu do detekčnej zóny je rozhodujúci parameter frekvencia tachykardie. Ďalšie parametre, ako sú spôsob vzniku tachykardie (náhly alebo postupný), pravidelnosť tachykardie alebo morfológia QRS komplexov sa využívajú najmä pre odlíšenie supraventrikulárnej a komorovej tachykardie. V každej zóne je k dispozícii iná terapia. Správne „prečítanie“ a rozpoznanie srdcového rytmu je esenciálnou podmienkou pre adekvátnu terapiu. Osobitným problémom je správne rozpoznanie flutteru a fibrilácie predsiení, pretože nesprávna detekcia týchto arytmií je najčastejšou príčinou nesprávnej antitachykardickej terapie ICD.

Niektoré prístroje majú špeciálne algoritmy na detekciu a liečbu pomalých komorových tachykardií. Pomalé komorové tachykardie s frekvenciou 100 – 130/min, sú pre pacientov s ICD nepríjemné. Majú tendenciu k incesantnému priebehu, devastujú funkciu ľavej komory. Pre ich incesantný priebeh môžu byť príčinou opakovaných terapeutických

zásahov ICD, ktoré obyčajne nevedú k ukončeniu tachykardie alebo táto sa ukončí len na krátku dobu. Na liečbu pomalých komorových tachykardií sa vyvinuli špeciálne detekčné a terapeutické režimy, ktoré obyčajne nezahŕňajú elektrické výboje. Sú založené na špeciálnych sekvenciách antitachykardickej stimulácie.

Klasickou terapiou na ukončenie fibrilácie komôr je elektrický výboj. V minulosti to bola jediná terapeutická modalita, ktorá sa používala v detekčnej zóne fibrilácie komôr. Terapia výbojom je náročná na energiu a pre pacienta je bolestivá. V poslednom období sa začal využívať poznatok, že asi 20 % veľmi rýchlych komorových arytmií je možné ukončiť antitachykardickou stimuláciou. Preto majú moderné prístroje možnosť antitachykardickej stimulácie aj v zóne fibrilácie komôr. Vzhľadom na hemodynamický dopad fibrilácie komôr sa antitachykardická stimulácia aplikuje v čase, keď prístroj nabíja kapacitátory a pripravuje sa na elektrický výboj. Nepredlžuje sa tým obdobie trvania fibrilácie komôr, liečba je nebolestivá a menej náročná na energiu.

Významnou novinkou, ktorá sa pripravovala skoro desaťročie, je ICD bez intrakardiálnych elektród. Pre senzing, detekciu a terapiu používa podkožne zavedený elektródový systém. Vzhľadom na nemožnosť intrakardiálnej stimulácie sa tachykardické epizódy ukončujú iba kardioverziou a defibriláciou. Indikáciou na implantáciu je nemožnosť žilného prístupu, alebo ochorenia trikuspidálnej chlopne neumožňujúce prechod elektródy cez trikuspidálne ústie (napríklad endokarditída). Výber vhodných kandidátov zatiaľ čiastočne limitujú pomerne veľké rozmery takéhoto prístroja.

Indikácie ICD

Súčasná smernice o indikáciách ICD vychádzajú z medicíny dôkazov o redukcii rizika celkovej mortality približne o 30 % a arytmickej mortality približne o 60 %. Tieto benefity boli potvrdené pre pacientov v primárnej aj sekundárnej prevencii NKS.

Platné smernice odporúčajú ICD pacientom pre sekundárnu prevenciu NKS a pre primárnu prevenciu NKS aj osobám s jej vysokým rizikom, ak je v klinických štúdiách potvrdené, že ICD toto riziko zníži. Pri indikovaní ICD sa odporúča dodržať nasledovné všeobecné zásady:

- platná indikácia v triede I alebo II podľa definícií v tomto dokumente
- dobrý celkový funkčný stav pacienta s reálnou pravdepodobnosťou prežitia najmenej rok (po zohľadnení základného ochorenia a komorbidít)
- odstránenie závažných korigovateľných okolností, ktoré mohli vyvolať komorovú tachykardiu alebo komorovú fibriláciu, alebo mohli zapríčiniť recidívy týchto arytmií
- pred akoukoľvek indikáciou k implantácii ICD je absolútne

nevyhnutné dôsledne vylúčiť arytmiu dočasne navodenú akýmkoľvek inak korigovateľným patologickým či iatrogénym stavom a i.)

- riziková stratifikácia sa musí urobiť pri vyťaženej medikamentózne liečbe daného ochorenia v zmysle platných odporúčaní
- predpoklad primeranej spolupráce pacienta

Prebieha diskusia o indikácii ICD pacientov, ktorí majú malígne komorové arytmiu navodenú korigovateľnou príčinou — hypokalémiou alebo akútnou ischémiou.

Rezervované stanovisko je k hypokalémii ako reverzibilnej príčine. Nakoľko v dlhodobom priebehu nie je možné vylúčiť jej recidívu, trvá v prípade týchto pacientov vysoké riziko NKS.

Malígne poruchy rytmu v období akútnej fázy infarktu myokardu nie sú indikáciou na ICD. Iná je situácia v skupine pacientov s akútnou ischémiou vyvolanou koronárnym spazmom, často s EKG obrazom tranzientných elevácií ST segmentu, ak je koronárny spazmus sprevádzaný epizódou malígnej komorovej arytmiu (najčastejšie fibrilácie komôr). Observačné štúdie pacientov s koronárnymi spazmami, ktorí dostávajú komplexnú liečbu vrátane kalciových antagonistov potvrdili, že ročné riziko NKS je asi 0,6 %. Nezávislé rizikové faktory fatálneho priebehu

sú anamnéza zastavenia srdca pri spazme, signifikantná koronárna stenóza, elevácia ST segmentu počas spazmu, spazmus na viacerých koronárných cievach a pokračujúce fajčenie. Napriek viacerým nezodpovedaným otázkam sa dnes považuje implantácia ICD u pacientov, ktorí mali pri koronárnom spazme dokumentovanú malígnu komorovú arytmiu, za indikovanú. Dlhodobý benefit ICD sa v tejto populácii v súčasnosti rieši.

Závažnou otázkou je deaktivácia ICD alebo nevymenovanie dožitého ICD u pacientov v terminálnom štádiu kardiálnych alebo nekaridiálnych chorôb, najmä terminálnych malignít. Tento eticko — medicínsky problém sa široko diskutuje. Výsledky rôznych prieskumov medzi odborníkmi aj pacientmi potvrdzujú, že zatiaľ sa nedosiahol konsenzus o spôsobe manažmentu ICD na konci života pacienta.

Monitorovanie stavu kardiálnej kompenzácie

Táto funkcia je založená na meraní zmien vnútrohruďnej impedancie, ktoré vznikajú pri meniacom sa stupni pľúcnej kongescie. Monitorovaním týchto zmien je možné predikovať zhoršenie srdcového zlyhania a stázu v malom obehú skôr, ako vzniknú klinické príznaky. ICD teda monitoruje stav srdcového zlyhania, akustickým signálom upozorní na zhoršenie. Lekár alebo samotný pacient môže dopredu



Medtronic

Predstavuje Protecta™ XT

CRT-D, DR A VR ICD S TECHNOLOGIOU SMARTSHOCK™



Menej šokov. Kvalitnejší život.



S Protectou, 98% pacientov s implantovateľným defibrilátorom je 1 rok bez neadekvátnej terapie.¹

Jediný implantovateľný defibrilátor s technológiou SmartShock™, ktorý významne znižuje výskyt neadekvátnej terapie pri zachovaní senzitivity prístroja.

Chráni pacientov fyzicky a emocionálne, teraz aj v budúcnosti.

www.medtronic.eu

¹ Predpoklad zo štúdie Virtual ICD : Model na hodnotenie redukcie šokov. Predstavené na HRS 2010 (P03-125).

reagovať korekciou terapie. Monitorovanie vnútrohrudnej impedancie funkciou OptiVol je lepší marker zhoršenia srdcového zlyhania ako denné váženie. Ak ICD vybavené funkciou OptiVol má možnosť domáceho monitorovania, monitoruje sa na diaľku aj stav kardiálnej kompenzácie.

Domáce monitorovanie

Domáce monitorovanie (remote device monitoring) je kontrola funkcie implantovateľných prístrojov — kardiostimulátorov, slučkových monitorov a ICD) bez nutnosti návštevy lekára. Je založená na elektronickom odoslaní nasnímaných dát z ICD špecialistovi. Pacient má doma jednoducho ovládateľné zariadenie, ktoré pracuje podľa vopred nastaveného programu a v nastavených intervaloch alebo pri závažných okolnostiach automaticky odošle údaje aktuálne načítané z ICD. Prenos sa deje telefonicky alebo internetom. Odborník v špecializovanom centre má možnosť vyslať údaje a kedykoľvek vyhodnotiť funkciu ICD.

V súčasnosti sa domácim monitorovaním kontrolujú tieto údaje: stav batérie, impedancia elektród, nastavenie prístroja, dôležité udalosti vrátane aplikovanej terapie (alertevents), intrakardiálny EKG záznam, údaje o kardiálnom stave (tepová frekvencia, fyzická aktivita, stav kardiálnej kompenzácie). Okrem redukcie návštev „bezproblémového“ pacienta u špecialistu prináša domáce monitorovanie viaceré výhody, ako sú redukcia počtu neadekvátnych šokov, možnosť detekcie asymptomatických arytmíí alebo včasná detekcia porúch ICD systému.

V súčasnosti sa pracuje na systéme, ktorý by umožnil prenos dát ICD z ktoréhokoľvek miesta vybaveného vysielacom. Mohli by ním byť vybavené miesta často navštevované pacientmi, vrátane verejne dostupných lokalít. Pacient si tak bude kontrolovať svoj prístroj napríklad pri návšteve lokálneho kardiológa, alebo v lekárni.

LITERATÚRA

- Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. *Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study*. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000;21:2071-2078
- Hatala R, Kaliská G, Margitfalvi P, Stančák B. Odporúčania pre implantáciu ICD (implantovateľných kardioverterov — defibrilátorov) v podmienkach klinickej praxe Slovenskej republiky. *Kardiol pre prax* 2007;S1;1-7
- Kirkpatrick JN, Gottlieb M, Sehgal P, et al. Deactivation of Implantable Cardioverter Defibrillators in Terminal Illness and End of Life-Care. *Am J Cardiol* 2012;109:91-94
- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, et al. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings. *N Engl J Med* 1980;303:322-324
- Nanthakumar K, Epstein AE, Kay GN, Plumb VJ, Lee DS. Prophylactic implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:2166-72
- Takagi Y, Yasuda S, Tsunoda R, et al. Clinical characteristics and long-term prognosis of vasospastic angina patients who survived out-of-hospital cardiac arrest. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:295-302.
- Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al.; PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1811-1813
- Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. August 9, 2005;112:841-848

MUDr. Gabriela Kaliská, CSc.

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb,
Banská Bystrica

Oddelenie kardiológie

Cesta k nemocnici 1, 974 01 Banská Bystrica, Slovakia

Obr.č. 1. Umietnenie elektród resynchronizačného ICD

Klinické skúšanie liekov

MUDr. Dagmar Kučerová, predsedníčka Etickej komisie

Súhrn: biomedicínskeho výskumu. Je neoddeliteľnou súčasťou vývoja nových liekov a jeho hlavným poslaním je zabezpečiť dostatok spoľahlivých údajov pre posúdenie účinnosti a bezpečnosti lieku v určitej indikácii. Podľa správnej klinickej praxe sa za klinické skúšanie lieku (Clinical trial) považuje každý výskum na človeku, ktorým sa určujú alebo potvrdzujú klinické účinky, farmakologické účinky alebo iné farmakodynamické účinky, ktorým sa preukazuje akýkoľvek nežiaduci účinok a ktorým sa zisťuje absorpcia, distribúcia, metabolizmus a vylučovanie jedného alebo viacerých skúšaných liekov určených na humánne použitie s cieľom zistiť ich neškodnosť a účinnosť. Klinickým skúšaním sa hodnotí aj biologická dostupnosť a biologická rovnocennosť (bioekvivalencia) skúšaného lieku.

Kľúčové slová: klinické skúšanie, správna klinická prax

Clinical Drugs Trials

Summary: Clinical drug trials form a very important part of applied biomedical research. It is an integral part of drug development and its main objective is to provide sufficient reliable data, in order to assess the efficacy and safety of a particular indication. In accordance with the Good Clinical Practice, a drug trial (Clinical Trial) is considered to be any research carried out on human beings, which is to determine or confirm clinical, pharmacological, or other pharmacodynamic effects that will indicate any adverse effects; it is also used to detect absorption, distribution, metabolism and elimination of one or more drugs tested for human use, in order to determine their safety and effectiveness. Furthermore, clinical trials evaluate bioavailability and bioequivalence of the tested drugs.

Key words: clinical trial, good clinical practice

História klinického skúšania

Klinické skúšanie má dlhodobú a bohatú históriu. Podľa historikov sa prvé zmienky porovnávania postupov nachádzajú v Starom zákone a datujú sa do roku 605 — 563 pred Kristom. Už vtedy babylonský kráľ Nabuchodonozor porovnával výživu troch detí z kráľovskej krvi, ktoré tri roky jedli len mäso a pili víno v porovnaní s deťmi, ktoré jedli len chlieb a pili voľu. Zistilo sa, že druhá skupina bola zdravšia. V období renesancie francúzsky ránkhojič Ambroise Paré (1510 — 1590) svojím porovnávaním postupov pri liečbe rán založil vedeckú chirurgiu. Pravdepodobne prvú kontrolovanú liečebnú skúšku urobil lodný lekár anglického námorníctva James Lind v roku 1747, ktorý sa snažil

nájsť účinný postup na prevenciu a liečbu skorbutu. V roku 1863 sa prvýkrát v klinickom skúšaní použilo placebo, od roku 1923 sa do klinického skúšania zaviedla randomizácia a v roku 1944 multicentrické klinické skúšania. Už pred druhou svetovou vojnou sa nahromadili poznatky, že niektoré klinické experimenty môžu poškodiť zdravie ľudí. Neľudské experimenty v koncentračných táboroch v období fašizmu viedli po skončení druhej svetovej vojny v roku 1947 k vzniku „Norimberského kódexu“. Po prvýkrát v dejinách sa vypracovali zákonité kritériá, ktoré mali za cieľ posúdiť rozdiel medzi klinickým pokusom a postupom, ktorý vedie k fyzickej alebo psychickej likvidácii pokusných objektov. Rok 1964 priniesol nové pravidlá v klinickom skúšaní liekov. Svetová lekárska spoločnosť (World Medical Association — WMA) v Helsinskej deklarácii sformulovala princípy a podmienky pre všetkých zúčastnených na klinickom skúšaní. Helsinská deklarácia prešla viacerými novelizáciami a to v Tokiu (1975), v Benátkach (1983), v Hong Kongu (1989), Sommerset West (1996), v Edinburgu (2000), Washingtone (2002), Tokiu (2004) a naposledy v Soule (2008).

Správna klinická prax

Za účelom zaistenia štandardných postupov pri klinickom skúšaní vydala v roku 1991 tzv. Harmonizačná komisia (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration) smernicu správnej klinickej praxe (Good Clinical Practice — GCP) E6 ICH GCP 1996. Správna klinická prax (SKP) je medzinárodný štandard na prípravu, vedenie, monitorovanie, audit, zaznamenávanie, analýzu a podávanie správ o klinickom skúšaní, ktorý má zabezpečiť, že údaje a výsledky, ktoré sa pri klinickom skúšaní získali, sú spoľahlivé a presné, a že sa chránia práva,

integrita a dôvernosc informácií o účastníkoch. V Európskej únii došlo k právnej implementácii správnej klinickej praxe E6 ICHGCP 1996 prostredníctvom Smernice 2001/20/ES, ktorá vyžaduje prijatie zásad SKP a podrobných pokynov v súlade s prijatými zásadami od členských krajín. Súčasťou smernice sú aj požiadavky na výrobu a dovoz liekov a podrobné pokyny k dokumentácii klinického skúšania.

Klinické hodnotenie liekov

Klinické hodnotenie liekov z metodologického, právneho i etického hľadiska rozčleňujeme na štyri odlišné etapy.

Prvá etapa — prvé podanie lieku človeku. Účelom je zistenie znášanlivosti lieku vo farmakodynamicky účinnom rozsahu jeho dávkovania a stanovenie základných parametrov jeho farmakokinetiky. Obvykle sa liek podáva zdravým dobrovoľníkom. V prípadoch, že to nie eticky možné, napríklad pri cytostatikách, prvé podanie sa realizuje na chorom človeku. Liek sa však nesmie podať deťom, tehotným ženám a osobám starším ako 70 rokov.

Druhá etapa — úvodná alebo pilotná klinická štúdia. Predstavuje prvé overenie predpokladaného terapeutického účinku u ľudí, vhodnosti uvažovaných základných indikácií a výskytu prípadných nežiaducich účinkov.

Tretia etapa — rozšírená klinická štúdia. Podáva dôkaz o účinnosti a bezpečnosti v porovnaní s najúčinnnejším liekom pre danú indikáciu v čase skúšania lieku. Prispieva k spresneniu rozsahu indikácií, k zisteniu frekvencie výskytu nežiaducich účinkov, ich vzťah k spôsobu podávania a dávke lieku, ku stanoveniu kontraindikácií a interakcií. Potvrdzuje optimálne dávkovacie schémy. V tejto etape by sa mali urobiť aj štúdie farmakokinetiky a farmakodynamiky pre možné použitie lieku u detí a osôb starších ako 70 rokov, a pri patologických stavoch. Výsledkom tejto etapy sú komplexné podklady pre registráciu liečiva.

Štvrtá etapa — postregistračné, postmarketingové hodnotenie lieku. Cieľom je overenie účinnosti a bezpečnosti v bežnej praxi, ktorá sa často líši od „skleníkových podmienok“ klinických štúdií. Výsledkom býva spresnenie skutočnej pozície liečiva v palete liekov pre danú diagnózu.

Z hľadiska vedeckej metodológie sa pri klinickom skúšaní liečiv najčastejšie používajú tieto typy klinických štúdií:

otvorená klinická štúdia — predstavuje sledovanie predpokladaných účinkov podaného lieku vo vybranej skupine osôb (pacientov alebo zdravých dobrovoľníkov), najčastejšie vyhodnocuje zmeny sledovaných parametrov pred podaním, počas podávania a prípadne aj v určitých intervaloch po ukončení podávania lieku, nemá „kontrolnú skupinu“ sledovaných osôb;

kontrolovaná klinická štúdia — využíva porovnanie predpokladaných účinkov podaného lieku vo vybranej skupine osôb (pacientov alebo zdravých dobrovoľníkov) a v kontrolnej skupine osôb, ktorým sa pri zachovaní rovnakých pod-

mienok priebehu klinického sledovania podáva tzv. komparátor (liek, s ktorým sa skúšaný liek porovnáva).

Podľa povahy komparátora ďalej rozlišujeme:

- **placebom kontrolovanú štúdiu** (komparátorom je placebo t. j. prípravok, ktorý má zhodnú liekovú formu ako skúšaný liek, avšak bez obsahu aktívneho liečiva),
- **porovnanie voči štandardnému lieku/štandardu** (komparátorom je liek, ktorý
 - predstavuje štandardnú liečbu v danej indikácii; podľa najnovšej verzie Helsinskej
 - deklarácie (z roku 2000) sa požaduje, aby komparátorom bol liek, ktorý sa považuje
 - v danej indikácii za najlepšiu liečebnú alternatívu).

Kontrolované klinické štúdie, podľa miery, ktorou sa metodologicky snažia o elimináciu vplyvu placebového účinku a predpojatosti (angl. bias) vedeckých pracovníkov pri zaznamenávaní, interpretácii a hodnotení výsledkov klinického skúšania, rozdeľujeme na:

- **dvojito zaslepené štúdie** (angl. double-blinded study): ani pacient, ani skúšajúci lekár nevedia, či pacient užíva skúšaný liek alebo komparátor (štandardný liek alebo placebo);
- **zaslepené klinické štúdie** (angl. blinded study): pacient alebo skúšajúci vedia, či pacient užíva skúšaný liek alebo komparátor;
- **nezaslepené klinické štúdie** (angl. nonblinded study): pacient i skúšajúci vedia, či pacient užíva skúšaný liek alebo komparátor.

Posledné dva typy štúdií sa považujú za metodologicky menej vhodné až nevhodné a používajú sa zriedkavejšie, v špecifických situáciách. V súčasnosti sa pri rozhodnutí o ich použití vyžaduje zvláštne zdôvodnenie — tak z vedecko-metodologického, ako aj z etického hľadiska.

Z hľadiska zaradenia pacienta do jednotlivých skupín klinického skúšania, t. j. do skupiny liečenej skúšaným liekom — alebo do skupiny liečenej „štandardným“ liekom, či placebom rozoznávame klinické štúdie:

- **randomizované** — pacient je zaradený do niektorej zo skupín štúdie náhodným spôsobom,
- **nerandomizované** — zaraďovanie pacienta sa nekoná náhodným spôsobom, ale vopred určeným kľúčom.

Napriek kritike na pôde Svetovej asociácie lekárov a v súčasnosti prebiehajúcej širokej diskusii v odborných kruhoch sa stále za „zlatý štandard“ z hľadiska metodológie klinického skúšania považujú randomizované dvojito zaslepené placebo kontrolované klinické štúdie. Oprávnenosť takýchto štúdií je často spochybňovaná z hľadiska etických otázok, súvisiacich s ochranou práv a oprávnených záujmov účastníkov týchto klinických skúšok.

Súčasný stav v klinickom skúšaní na Slovensku

Implementácia požiadaviek na správnu klinickú prax sa na Slovensku odrazila prijatím zákona č. 140/1998 Z. z. o lieku

a zdravotníckych pomôckach, ktorý vo svojej tretej časti definuje a stanovuje požiadavky na klinické skúšanie, povinnosti zadávateľa, ochranu účastníkov klinického skúšania, etiku a povoľovanie klinického skúšania. Koncom roka 2011 Národná rada SR schválila zmeny v zákone o liekoch a zdravotníckych pomôckach vo forme nového zákona č. 362/2011, ktorý upravuje aj pravidlá klinického skúšania liekov. Tento zákon priniesol niekoľko inovácií, z ktorých však viaceré sú v rozpore s medzinárodne prijatými štandardami a požiadavkami na SKP. Podľa nového zákona napríklad naša legislatíva ako jediná v Európe upravuje povinnosť pre zadávateľa klinického skúšania hradiť všetky náklady na diagnózu pacienta, čo pri niektorých diagnózach neúmerne finančne zťaží sponzora. Dôsledkom nových pravidiel bolo predčasné ukončenie niektorých štúdií, pokles záujmu o realizáciu nových klinických štúdií. Napríklad v NÚSCH, a. s. sme zaznamenali od prijatia zákona pokles schvaľovania nových klinických štúdií prakticky na nulu (Graf č. 1). Okrem toho, že ako lekári strácame možnosť skúseností s prácou v klinickom skúšaní liekov, ktorá je náročná a veľmi precízna, čo potvrdí každý lekár, ktorý mal možnosť zúčastniť sa takéhoto klinického skúšania lieku, na druhej strane, náš pacient stráca základné právo deklarované v Charte práv pacientov a to právo dostupnosti inovatívnej liečby najmä pri závažných a vzácnych ochoreniach.

Kardiológia je jedným z odborov v medicíne, kde vďaka veľkým multicentrickým klinickým skúšaniam na veľkom počte pacientov v rámci celého sveta vznikli viaceré závažné odporúčania pre liečbu napríklad srdcového zlyhávania, arteriálnej hypertenzie, ischemickej choroby srdca, infark-

tu myokardu a aj menej častých chorôb ako je napríklad pľúcna hypertenzia. A preto je len na škodu slovenskej medicíny, keď neodborným prijatím zákonov strácame možnosť byť účastníkmi týchto procesov.

Commission Directive 2001/20/EC on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member states relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use Note For Guidance On Good Clinical Practice ICH E6 (CPMP/ICH/135/95)

LITERATÚRA

JUNAS J., BOKESOVÁ-UHEROVÁ, M.: *Dejiny medicíny a zdravotníctva*, 1. diel, 1. vyd. Martin: OSVETA, 1985.

JUNAS J., BOKESOVÁ-UHEROVÁ, M.: *Dejiny medicíny a zdravotníctva*, 2. diel, 1. vyd. Martin: OSVETA, 1985.

GLASA J.: *Etické komisie a biomedicínsky výskum. Vybrané inštitucionálne a etické aspekty*, 2006, http://is.muni.cz/th/168312/lf_d/DrGlasa_-_dizertacia_-_def.pdf

NIEDERLAND t. r. — Dzúrik, R.: *Klinické aspekty skúšania nových liečiv*, 1. vyd. Martin: OSVETA, 1993

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Dagmar Kučerová

Etická komisia NÚSCH, a.s.

Pod krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava 37

Tel: + 421 (2) 59 320 222, Fax: +421 (2) 54 788 735

E-mail: kucerova@nusch.sk

Tabuľka 1 / Fázy (etapy) vývoja lieku a klinické skúšanie (prevzaté Glasa (5))

Fáza	Názov	Cieľ	Najčastejší typ štúdií	Účastníci	Počet účastníkov
I.	Prvé podanie liečiva človeku	Overenie bezpečnosti, prvé poznatky o farmakokin etike po podaní lieku	Otvorená štúdia	Zdraví dobrovoľníci (pacienti)	10 — 30
II.	Podanie liečiva pacientom	Farmakokinetika a farmakodynamika liečiva, dávkovanie, overenie bezpečnosti	Otvorená štúdia	Pacienti (Zdraví dobrovoľníci)	100 — 300
III.	Kontrolované klinické štúdie	Overenie účinnosti a bezpečnosti liečiva v určitej indikácii, stanovenie oprímálneho dávkovania a spôsobu použitia liečiva	Kontrolovaná klinická štúdia (komparátor — štandardný liek alebo placebo)	Pacienti	Stovky — tisíce a viac
IV.	Post marketingové štúdie	Overenie bezpečnosti, monitoring nežiaducich účinkov (prípadne nové terapeutické účinky liečiva)	Epidemiologické štúdie	Pacienti	Tisíce, desaťtisíce a viac

Nové trendy v laboratórnej technike a diagnostike

MUDr. Katarína Daňová, PhD.,
primárka Oddelenia laboratórnej medicíny NÚSCH, a. s., Bratislava

SÚHRN: Kardiálne troponíny (cTn) I a T sú štruktúrne proteíny špecifické pre srdce. Detekcia cTn v periférnej krvi naznačuje poškodenie kardiomyocytu. Pretože najdôležitejšou príčinou poškodenia kardiomyocytu je akútny infarkt myokardu (AMI), stal sa kardiošpecifický cTn biomarkerom voľby pri diagnostike možného AMI a nahradil vyšetrenie kreatínkinázy MB. Vysoko-senzitívne (hs) metódy stanovenia cTn sa odlišujú od ich predchodcov schopnosťou merať veľmi nízke koncentrácie cTnI a cTnT s vynikajúcou nepresnosťou. Vďaka vysokej senzitivite hs metód stanovenia cTn sa spresnila diagnostika AMI, najmä v prvých hodinách od vzniku bolesti na hrudníku a odstránilo sa tak najväčšie obmedzenie predchádzajúcich generácií diagnostických súprav.

SUMMARY: Cardiac troponin (cTn) I and T are structural proteins unique to the heart. Detection of cTn in peripheral blood indicates cardiomyocyte damage. As acute myocardial infarction (AMI) is the most important cause of cardiomyocyte damage, fully cardiospecific cTn has become the first choice biomarker for the evaluation of patients with possible AMI and has supplanted creatine kinase MB. What distinguishes the new high-sensitivity (hs) cTn assays from their predecessors is their ability to measure very low cTn I and cTn T concentrations, with an excellent imprecision. These assays improved the early diagnosis of an AMI in patients presenting soon after chest pain onset and thus the major limitation of their predecessors was eliminated.

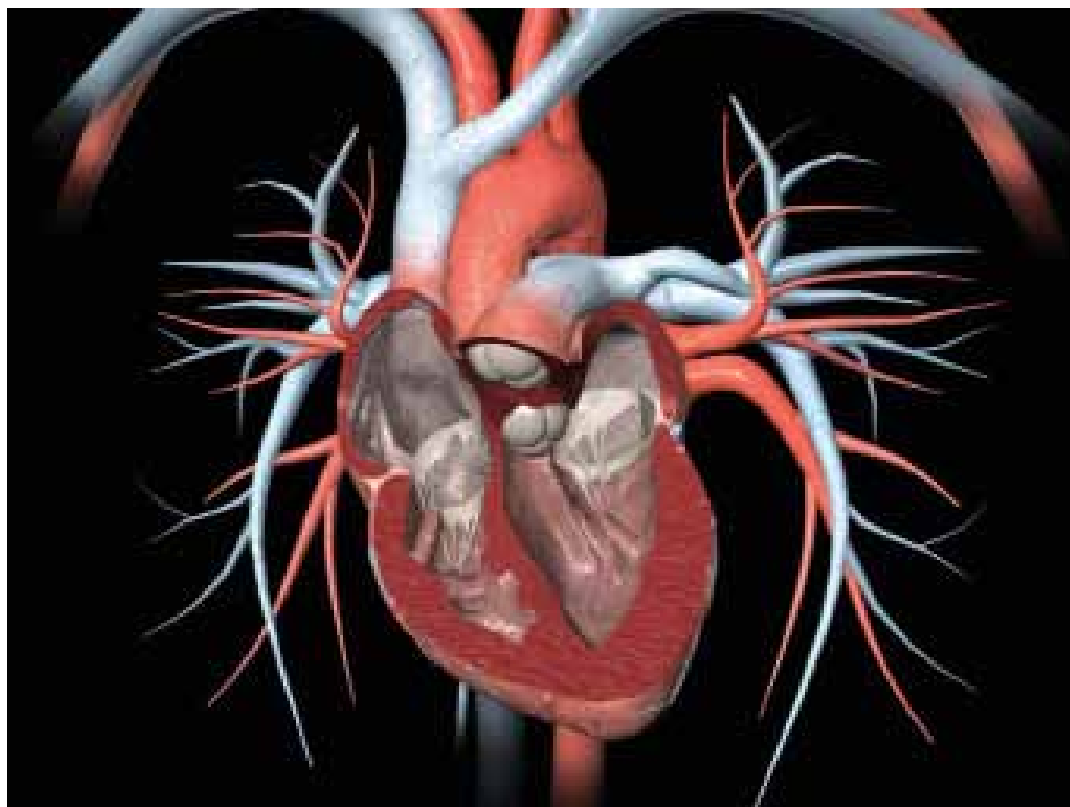
Úvod

Laboratórna diagnostika AMI prešla za posledných 12 rokov zásadnými zmenami. Komerčné diagnostické súpravy cTn boli uvedené na trh začiatkom 90. rokov minulého storočia. Kardiálny troponín I a T sú štruktúrne proteíny špecifické pre srdcový sval. Izoformy cTn I a cTn T sa líšia poradím aminokyselín na N-terminálnom kon-

ci od izoformiem zo skeletálneho svalstva. Detekcia cTn v periférnej krvi naznačuje poškodenie kardiomyocytu. Pretože najdôležitejšou príčinou poškodenia kardiomyocytu je AMI, stal sa kardiošpecifický cTn biomarkerom voľby pri diagnostike možného AMI a nahradil vyšetrenie kreatínkinázy MB. Dôležité je však mať na pamäti, že cTn dokazuje a kvantifikuje poškodenie kardiomyocytu bez ohľadu na príčinu poškodenia.

Diagnóza akútneho infarktu myokardu

AMI patrí celosvetovo k hlavným príčinám smrti a invalidity. Riziko smrti je najvyššie prvé hodiny po začiatku AMI. Rýchla identifikácia AMI je kritická pre začatie efektívnej liečby založenej na medicíne dôkazov. Vo väčšine prípadov pacientov s AMI s eleváciou segmentov ST (STEMI) lekár určí diagnózu na základe klinického zhodnotenia a elektrokardiografického záznamu (EKG). Avšak STEMI reprezentuje asi 5 % pacientov s bolesťou na hrudníku. Pri AMI bez elevácie segmentov ST (NSTEMI) nebýva klinický, a najmä EKG obraz taký jednoznačný, ako v prípade STEMI. Z tohto dôvodu má stanovenie cTn prominentnú úlohu v diagnostike AMI. Univerzálna definícia AMI z roku 2007 je založená na detekcii vzostupu a/alebo poklesu hladiny cTn (dôkaz nekrózy) s aspoň jednou



hodnotou nad 99 percentil horného referenčného limitu spolu s aspoň jedným dôkazom myokardiálnej ischemie.

Analytické požiadavky na presnosť odporúčaného diagnostického limitu (cut-off hodnota) boli v dobe, keď bol definovaný, veľmi náročné, žiadna komerčne dostupná metóda ich nedokázala splniť. Až vysoko-senzitívne metódy stanovenia cTn s 10 až 100-násobne nižším detekčným limitom ich boli schopné splniť.

Hs metódy stanovenia cTn

Napriek tomu, že v literatúre sa často uvádza názov hs cTn, nejde o označenie rozdielnej formy cTn, ale označenie sa týka charakteristiky metódy. Hs metóda stanovenia cTn si v plnom rozsahu zachováva diagnostickú a prognostickú účinnosť predchádzajúcej generácie diagnostických testov a navyše ju rozširuje o citlivú a vďaka vyhovujúcej presnosti stanovenia i spoľahlivú identifikáciu menších poškodení myokardu. Čo teda odlišuje novú generáciu stanovenia cTn od ich predchodcov? Je to schopnosť merať veľmi nízke koncentrácie cTnT a cTnI (1 – 20 ng/l, pod detekčným limitom ich predchodcov) s excelentnou nepresnosťou vyjadrenou variačným koeficientom ≤ 10 %. Táto pridaná senzitivita

umožňuje merať koncentráciu cTn takmer zdravým jedincom v 100 % prípadov.

V súvislosti s týmto je potrebné rozlišovať medzi detekovateľnými a zvýšenými koncentraciami cTn, z odbornej terminológie treba odstrániť termín troponín-pozitívny, troponín-negatívny. Príčinou fyziologickej prítomnosti cTn v extracelulárnom priestore je pravdepodobne fyziologická remodelácia myokardu – fyziologická apoptóza a mitózy kardiomyocytov.

Súčasný prínos hs metód stanovenia cTn v klinickej praxi

Vďaka vysokej senzivitve hs metód stanovenia cTn sa spresnila diagnostika AMI, najmä v prvých hodinách od vzniku bolesti na hrudníku a odstránilo sa tak najväčšie obmedzenie predchádzajúcich generácií diagnostických testov. V literatúre sa uvádza, že negatívna prediktívna hodnota pre AMI s jediným vyšetrením hs cTn pri prijatí bola viac než 95 %. Pridaním odberu druhej vzorky v priebehu troch hodín od príchodu do nemocnice vzrástla senzitivita pre AMI takmer na 100 %. Zlepšenie v skorej diagnostike AMI pacientov, ktorí prichádzajú skoro od začiatku bolesti na hrudníku (early presenters) má vrcholný význam, pretože ponúka možnosť rozšíriť koncep-

ciu „čas je sval“ („time is muscle“) z pacientov so STEMI na všetkých pacientov s AMI.

So zvýšenou analytickou citlivosťou hs metód stanovenia cTn je spojená zmena jednotiek koncentrácie cTn, miesto $\mu\text{g/l}$ sa používajú ng/l . (1000-násobne nižšie jednotky). Pri rozsiahlych poškodeniach myokardu dosahujú koncentrácie cTn hodnoty viac než 1000 ng/l . Typicky so zlepšenou analytickou senzitivitou stanovení, vyšetrenie hs cTn odhaľuje patologické stavy, iné než akútne koronárne syndrómy (AKS), ktoré spôsobujú poškodenie myokardu, a tým aj zvýšené koncentrácie cTn T a cTn I. Niektoré môžu byť vyvolané inými akútnymi kardiovaskulárnymi udalosťami — disekcia aorty, pľúcna embolizácia, myokarditída, sepsa, ale niektoré môžu byť spôsobené chronickými stavmi (Tabuľka 1). Títo pacienti nie sú však bez rizika a je potrebné ich sledovať z krátko aj dlhodobého hľadiska.

Vyššia diagnostická senzitivita pre poškodenie myokardu si pýta svoju daň vo forme zníženej diagnostickej špecificity; etiológia a patogenéza vzostupu cTn sa môže výrazne líšiť. Klinická symptomatológia môže byť preto pri už značne zvýšenej koncentrácii cTn nevýrazná, nejasná a sporná. Diferenciálna diagnostika poškodení myokardu malého rozsahu (malé zvýšenie koncentrácie cTn) je široká a zahrňuje akútne a chronické ochorenia. Naopak diferenciálna diagnostika rozsiahlych poškodení myokardu s výraznými zvýšením koncentrácie cTn je obmedzená na AMI, myokarditídu a zriedkavú tako-tsubo kardiomyopatiu.

Na odlíšenie akútneho a chronického poškodenia myokardu je potrebné určiť veľkosť zmeny koncentrácie cTn v čase. V odporúčaniach nie je stanovisko k tomu, aký rast/pokles cTn sa považuje za signifikantný. O relevantnej veľkosti zmeny koncentrácie v porovnaní so základnou (vstupnou) koncentráciou, obzvlášť v oblasti cut off, sa vedú stále debaty. Zmena musí byť väčšia než je prirodzená biologická variabilita a je potrebné ju definovať pre každý typ stanovenia. Posledné údaje z literatúry uvádzajú, že absolútne zmeny koncentrácie hs cTn T a cTn I signifikantne zlepšuje schopnosť definovať AMI dve hodiny po príchode do nemocnice v porovnaní s relatívnymi zmenami. Pre vyšetrenie hs cTn T sa navrhuje považovať za signifikantnú zmenu rozdiel 7 ng/l a pre hs cTn I (Siemens) 20 ng/l . Keďže celosvetovo na rozdiel od jediného typu hs diagnostickej súpravy na vyšetrenie cTn T, je na trhu viacero typov hs diagnostických súprav pre vyšetrenie cTn I a neexistuje medzi nimi harmonizácia, nedajú sa zistenia s používaním jedného typu súpravy cTn I zovšeobecňovať na ostatné typy diagnostických súprav. Rovnako sa nedajú zistenia s používaním hs metódy cTn T

aplikovať na ktorýkoľvek typ testu hs cTn I. Odber druhej vzorky krvi na vyšetrenie hs cTn by mal nasledovať po troch hodinách od prvého odberu.

Hs metódy stanovenia cTn umožňujú včasnejšiu detekciu vyvíjajúceho sa NSTEMI. V rámci AKS bez elevácie segmentov ST používanie hs cTn zvyšuje podiel NSTEMI a znižuje podiel nestabilnej anginy pectoris (NAP) v porovnaní s predchodcami hs metód. Okrem toho tieto metódy významne prispievajú k rýchlejšej a dokonalejšej diferenciácii NAP a AMI. Chorí s NAP majú vstupné koncentrácie a koncentrácie po troch hodinách nezvýšené. Pomáhajú skrátiť čas nutný k definitívnej diferenciácii NAP resp. NSTEMI takmer o tri hodiny. Ďalej dávajú chorým s chronickým ochorením myokardu (srdcové zlyhanie, kardiomyopatie, chronické ochorenie obličiek, stabilná angina pectoris) možnosť identifikovať skôr a častejšie než konvenčné metódy, mierny vzostup koncentrácie cTn spojený s významne vyšším rizikom kardiovaskulárnej morbidita a mortality. Zlepšujú stratifikáciu rizika nepriaznivých udalostí pacientov s AMI v budúcnosti (riziko vývoja srdcového zlyhania hemodynamicky stabilizovaných pacientov, obzvlášť chorých vo vyššom veku, so zníženou ejekčnou frakciou ľavej komory a vyššími koncentraciami natriuretických peptidov).

Záver

V súčasnosti hrá stanovenie cTn kľúčovú úlohu v diagnostike, stratifikácii rizika, prognóze a vedení liečby pacientov s prejavmi AKS. Vyšetrenie kardiálnych troponínov sa stalo integrálnou súčasťou diagnostiky AKS a významne prispieva k identifikácii poškodenia myokardu inej etiopatogenézy. Nespochybniteľný prínos hs metód stanovenia cTn spočíva v ich schopnosti s požadovanou presnosťou identifikovať menšie poškodenia myokardu a v skorších štádiách ich vývoja, ako to dovoľovali predchádzajúce metódy, a to ako v prípade akútnych (AKS, embolizácia do pľúc, myokarditída), tak i chronických ochorení myokardu (pri srdcovom zlyhaní, pri kardiomyopatiách, pri chronickom ochorení obličiek, v prípade chorých so stabilnou anginou pectoris) i klinicky asymptomatických jedincov s preukázateľnými aterosklerotickými zmenami koronárneho riečiska.

Pokiaľ sa zdá, že použitie hs metód vyšetrenia cTn prináša problémy, nie je to v biomarkeroch, ale v nevhodnej indikácii a nesprávnej interpretácii. Vyšetrenie hs cTn je nutné robiť v klinicky odôvodnených prípadoch a zvýšené koncentrácie je nutné hodnotiť v klinickom kontexte pacienta. Len tento spôsob použitia prinesie optimálnu diagnostiku, stratifikáciu rizika a liečbu pacienta.

Chronická alebo akútna dysfunkcia obličiek
Závažné kongestívne srdcové zlyhávanie – akútne a chronické
Hypertenzná kríza
Tachy- alebo bradyarytmie
Pľúcna embolizácia, závažná pľúcna hypertenzia
Zápalové ochorenia napr. myokarditída
Akútne neurologické ochorenia, vrátane cievnej mozgovej príhody alebo subarachnoidálneho krvácania
Disekcia aorty, ochorenia aortálnej chlopne alebo hypertrofická kardiomyopatia
Kontúzia srdca, ablácia, kardiostimulácia, kardioverzia alebo endomyokardiálna biopsia
Hypotyroidizmus
Tako-tsubo kardiomyopatia
Infiltratívne ochorenia, napr. amyloidóza, hemochromatóza, sarkoidóza, sklerodermia
Lieková toxicita, napr. adriamycín, 5-fluorouracil, herceptín, hadí jed
Popáleniny na viac ako 30% povrchu tela
Rabdomyolýza
Kriticky chorí pacienti zvlášť s respiračným zlyhávaním alebo sepsou

Tabuľka 1 / Možné príčiny zvýšenia troponínu iné ako AKS

LITERATÚRA

1. Apple F. S.: Edging closer to early optimal patient management with high-sensitivity troponin assay. *Circulation*, 2011, 124, 12, s. 127 — 129.
2. Diamond G. A., Kaul S.: How would the reverend Bayes interpret high-sensitivity troponin? *Circulation*, 2010, 121, 10, s. 1172 — 1175.
3. Engliš M., Pudil R.: High sensitive metody stanovení srdečních troponinů v současné klinické praxi. *LA*, 2011, 2, s. 20 — 23.
4. Giannitsis E., Kurz K., Hallermayer K. et al.: Analytical validation of high sensitivity cardiac troponin T assay. *Clin. Chem.*, 2010, 56, 2, s. 254 — 261.
5. Hamm C. W., Bassand J. P., Agewall S., Bax J. et al.: ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST — segment elevation. *Eur. Heart J.*, 2011, 32, 23, s. 2999 — 3054.
6. Jabor A., Franeková J., Engliš M., Bálková O.: ProCardio symposium 2011, *LA*, 2011, 4, s. 14 — 20.
7. Jaffe A. S., Ordonez-Llanos J.: High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? *Rev. Esp. Cardiol.*, 2010, 63, 7, s. 763 — 769.
8. Reichlin T., Irfan A., Twerenbold R., Reiter M.: Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction.. *Circulation*, 2011, 124, 2, s. 136 — 145.
9. Twerenbold R., Reichlin T., Reiter M., Mueller C.: High-sensitive cardiac troponin: friend or foe? *Swiss. Med. Wkly.*, 2011, 141: w.13202.
10. Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T. et al.: High-sensitive troponin measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur. Heart J.*, 2012, 33, 5, s. 579 — 585.
11. Thygesen K., Alpert J. S., White H. D., Jaffe A. S., Apple F.S., Galvani M. et al.: Universal definition of myocardial infarction. *Circulation*, 2007, 116, 22, s. 2634 — 2653.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Katarína Daňová, PhD.

Oddelenie laboratórnej medicíny NÚSCH, a. s.

Pod krásnou hôrkou 1

833 48 Bratislava 37

e-mail:katarina.danova@nusch.sk

Diabetes mellitus ako kardio-vaskulárne ochorenie

MUDr. Fábryová Lubomíra, PhD.

Metabol KLINIK s.r.o.



SÚHRN: Diabetes mellitus (DM) je komplexné, chronické, v mnohých smeroch unikátne, a hoci nevyliečiteľné, ale liečiteľné ochorenie s celosvetovo sa zvyšujúcou prevalenciou. Diabetici oproti nediabetikom s tými istými kardio-vaskulárnymi (kardio-metabolickými) rizikovými faktormi, majú dvoj až štvornásobne vyšší výskyt kardio-vaskulárnych (KV) príhod a dvoj až päťnásobne vyšší výskyt cievnych mozgových príhod (CMP). Aterosklerotické komplikácie sú až v 65 % príčinou úmrtia diabetikov (55 % zomiera na kardio-vaskulárne ochorenia a 10 % na cerebrovaskulárne ochorenia). V porovnaní s nediabetikmi je v populácii diabetikov častejší výskyt ischemickej choroby srdca, s viaccievnym postihnutím, s epizódami tzv. tichej ischémie myokardu. Diabetici s ischemickou chorobou srdca majú kratšie dlhodobé prežívanie oproti nediabetikom. Nie je rozdiel v medikamentóznom a revaskularizačnom manažmente ischemickej choroby srdca medzi diabetikmi a nediabetikmi. Avšak krátkodobé i dlhodobé výsledky revaskularizačných zákrokov (perkutánna koronárna intervencia, koronárny bypass) sú horšie v populácii diabetikov. Preto je veľmi dôležité sústrediť pozornosť na prevenciu tohto komplexného multidisciplinárneho ochorenia.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, kardio-vaskulárne komplikácie

Diabetes mellitus as a cardiovascular disease

Summary: Diabetes mellitus is a complex, chronic, in many ways unique, incurable (but treatable) disease with worldwide increasing of prevalence. Diabetic versus non-diabetics with the same cardiovascular (cardiometabolic) risk factors are 2 to 4 times higher incidence of cardiovascular events, 2 to 5 times higher incidence of stroke. Atherosclerotic complications are up 65 % of cause of death in diabetic patients (55 % died of cardiovascular disease and 10 % died of cerebrovascular disease). Compared to non diabetic patients, diabetic patients are more likely to have coronary artery disease, which is often multi vessel and also to have episodes of silent myocardial ischemia. Diabetic patients with coronary artery disease have less long-term survival compared to non-diabetics. There is no difference in medication and management of revascularization procedures of ischemic heart disease among diabetics and nondiabetics. However, short-and long-term results of revascularization treatments (percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass) are worse in the diabetic population. It is therefore very important to focus attention on prevention this complex multidisciplinary disease.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular complications

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je komplexné, chronické, v mnohých smeroch unikátne, nevyliečiteľné (ale liečiteľné) ochorenie s celosvetovo sa zvyšujúcou prevalenciou. Predpokladá sa, že počet diabetikov (najmä 2. typu) sa medzi rokmi 2000 až 2030 zdvojnásobí (nárast zo 171 miliónov na 366 miliónov) (1). Na Slovensku bolo v roku 2010, podľa údajov Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI), sledovaných v diabetologických ambulanciách 340 625 diabetikov, pričom 90 % z tohto počtu sú diabetici 2. typu (2). Avšak pracovná skupina pre detekciu DM na Slovensku zistila, že na troch dispenzarizovaných diabetikov pripadá jeden nediagnostikovaný a jeden s hraničnou glykémiou nalačno (impaired fasting glucose — IFG) alebo poruchou tolerancie glukózy (impaired glucose tolerance — IGT) (3).

Nárast počtu diabetikov 2. typu veľmi úzko súvisí so starnutím populácie, prísnejšími diagnostickými kritériami, ako aj s pandémiou obezity a s ňou veľmi úzko súvisiacim nárastom súbežného výskytu kardio-metabolických rizikových faktorov (hyperinzulinémia s inzulinovou rezistenciou (IR), rôzne stupne porúch metabolizmu glukózy, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia (AHT), endotelová dysfunkcia, oxidačný stres, prokoagulačný, antifibrinolytický a proinflamačný stav, zvýšený energetický príjem, znížená fyzická aktivita).

Diabetici oproti nediabetikom s tými istými kardio-vaskulárnymi (kardio-metabolickými) rizikovými faktormi majú dvoj až štvornásobne vyšší výskyt kardio-vaskulárnych (KV) príhod, dvoj až päťnásobne vyšší výskyt cievnych mozgových príhod (CMP). Aterosklerotické komplikácie sú až v 65 % príčinou úmrtia diabetikov (55 % zomiera na kardio-vaskulárne ochorenia a 0 % zomiera na cerebravaskulárne ochorenia) (4).

Patogenéza aterosklerózy diabetikov

V súčasnosti sú známe (okrem bežných rizikových faktorov aterosklerózy — aterogénna dyslipidémia, arteriálna hypertenzia a ďalšie) pre diabetes špecifické rizikové faktory ovplyvňujúce akceleráciu aterosklerózy. Prítomnosť DM urýchľuje akumuláciu penových buniek v subendoteliálnom priestore zvýšením produkcie leukocyty adherujúcich molekúl a prozápalových mediátorov. Zosilnená vaskulárna zápalová reakcia môže viesť k expresii receptorov pre produkty AGE (advanced glycation end products), ktoré lineárne korelujú s hodnotami glykovaného hemoglobínu (HbA1c). Receptory AGE vedú k zvýšeniu metaloproteinázovej aktivity, čo vedie k destabilizácii sklerotických plátov. Endotelová dysfunkcia bola dokumentovaná aj v prípade diabetikov s normálnym nálezom na koronárnych artériách, bez iných rizikových faktorov aterosklerózy a z jej prítomnosti vyplýva aj horšia prognóza po prekonanej koronárnej alebo mozgovej príhode u diabetikov. Zvýšené koncentrácie endotelínu-1 stimulujú vazokonstrikciu, indukujú hypertrofiu hladkých svalových buniek v cievnej stene a vedú k aktivácii renín-angiotenzínového systému. V rovnakom čase redukcia prostacyklínu a aktivity NO vedie k zvýšenej adhezivite a agregácii trombocytov, čiže okrem aterosklerotických a vaskulárnych efektov vstupujú do hry aj hematologické faktory. V krvi diabetikov dochádza k aktivácii trombocytov zvýšením exprese glykoproteínu Ib na povrchu trombocytov, ktorý sprostredkuje väzbu receptorov glykoproteínu IIb/IIIa s von Willebrandovým faktorom. Diabetici majú zvýšenú koagulačnú aktivitu (zvýšená produkcia prokoagulačných faktorov ako tkanivový faktor a znížená produkcia antikoagulačných faktorov — proteín C a antitrombín III). Diabetici majú v plazme a v aterómoch zvýšené koncentrácie PAI-1 (inhibitor aktivátora plazminogénu 1), čo vedie k zníženiu fibrinolýzy, k zvýšenému formovaniu trombov a akcelerácii formovania plátov. V koronárnych artériách diabetikov sa tak nachádza väčší počet zapálených, na lipidy bohatých aterómov s infiltráciou makrofágov s vyššou vulnerabilitou a náchylnosťou k trombóze (5,6).

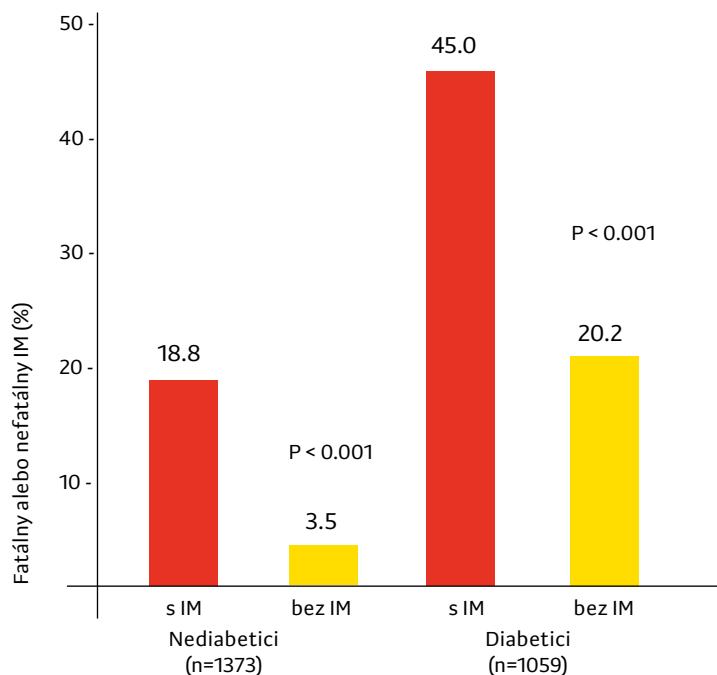
Kardio-vaskulárne komplikácie diabetikov (infarkt myokardu, koronárna revaskularizácia, kongestívne srdcové zlyhanie)

Vychádzajúc zo štúdie Haffnera, ktorý poukázal na to, že fínski diabetici 2. typu majú riziko vzniku budúcej KV príhody podobné pacientom po prekonanom infarkte myokardu (podobné závery však priniesli aj ďalšie štúdie), je DM považovaný za rizikový ekvivalent ischemickej choroby srdca (ICHS) (7-9).

Diabetici všetkých vekových kategórií žijú na vyššej trajektórii dlhodobého rizika ako nediabetici, majú obvyčajne viaccievne postihnutie koronárnych artérií, vyššiu prevalenciu infarktu myokardu, nerozpoznaného infarktu myokardu a z klinickej praxe je nám veľmi dobre známy výskyt „tichej“ ischemie myokardu (detekované záťažovým testom) oproti nediabetikom rovnakého veku. Pacientom bez anamnézy infarktu myokardu bol záťažovým testom diagnostikovaný v 18 % prípadov diabetikov (40 z 217) a v 7 % nediabetikov (16 z 224). Pacientom bez anamnézy angíny pectoris bola tichá ischemia myokardu diagnostikovaná v 33 % prípadov diabetikov (62 zo 189) a malo ju tiež 15 % nediabetikov (35 zo 191) (10).

V štúdii porovnávajúcej 274 diabetikov a 386 nediabetikov staršieho veku s periférnym arteriálnym ochorením a hypercholesterolémiou liečenou s/alebo bez statínov, diabetici bez koronárneho ochorenia mali vyššiu incidenciu nových koronárnych príhod ako nediabetici po prekonanom IM (11). Aj na základe týchto citovaných prác (4-11) diabetikom bez prítomnosti kardio-vaskulárneho ochorenia v súčasnosti liečime kardio-vaskulárne rizikové faktory rovnako agresívne ako v prípade pacientov po prekonanom IM.

Po prekonanom IM majú diabetici horšiu krátkodobú i dlhodobú prognózu. Máme k dispozícii dáta z WHO MONICA (World Health Organization Multinational Monitoring of Trends and Determinants of Cardiovascular Disease) projektu, v ktorom bola v rokoch 1988 až 1992 sledovaná posthospitalizačná a jednoročná mortalita po prvom IM u diabetikov a nediabetikov. Posthospitalizačná mortalita bola 28,3 % mužov diabetikov vs. 22,4 % mužov nediabetikov (so signifikantným 25-percentným nárastom u diabetických mužov) a 10,4-percentným u diabetičiek vs. 11-percentným u nediabetičiek (nesignifikantný rozdiel). Jednoročná mortalita bola 44,2 % mužov diabetikov vs. 32,6 % mužov nediabetikov (signifikantné 38-percentné zvýšenie) a 36,9 % diabetičiek vs. 20,2 % nediabetičiek (signifikantné 86-percentné zvýšenie u diabetických žien). Vysoká mortalita v posthospitalizačnej fáze, ako aj mortalita do jedného roka po prvom prekonanom IM diabetik-



Obrázok 1 / Diabetici 2. typu majú riziko vzniku budúcej KV príhody podobné pacientom po prekonanom infarkte myokardu (modifikované podľa citácie 7)

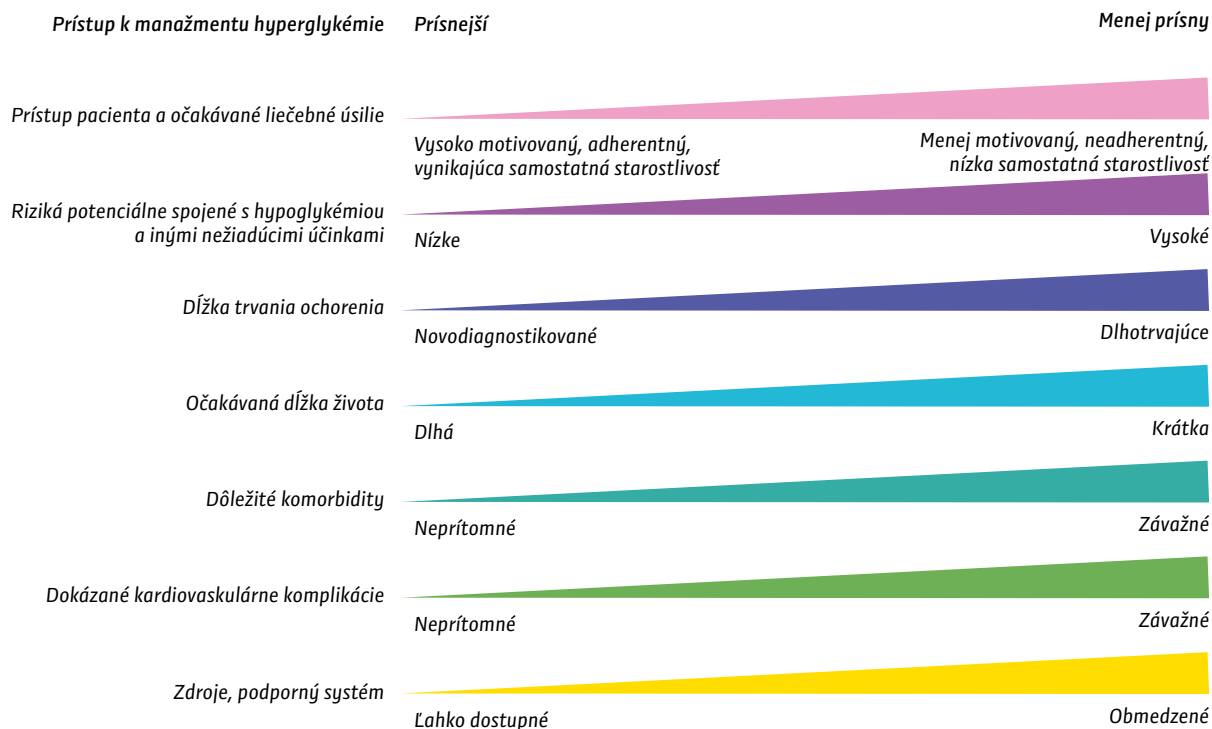
ov posilňuje nutnosť agresívneho manažmentu všetkých rizikových faktorov, ako integrálnej súčasti komplexnej starostlivosti o diabetikov (12).

Vo viacerých klinických štúdiách bola prítomnosť diabetes mellitus spojená s vyššou incidenciou úmrtí, rekurentných IM, restenóz a nutnosti opakovaného revaskularizačných procedúr po vykonaných koronárnych revaskularizáciách. V súčasnosti máme k dispozícii viaceré podskupinové analýzy veľkých štúdií ako napr. SIRIUS (Sirolimus Uncoated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions), SCORPIUS (German Multicenter Investigation on the Effectiveness of Sirolimus-Eluting Stents in Diabetic Patients), DIABETES (DIABETes and sirolimus Eluting Stent), TAXUS (Paclitaxel-Eluting Stent), ktoré poukázali na lepšiu prognózu diabetikov, ktorým boli voperované stenty „napustené liekmi“ vs. kovové stenty (13-16).

Počet úmrtí a nefatálnych príhod po koronárnom bypasse je v populácii diabetikov vyšší (údaje z veľkých observačných štúdií), avšak výsledky sú lepšie ako pri konzervatívnej medikamentózne liečbe alebo po perkutánnej koronárnej intervencii v selektovaných podskupinách diabetikov (napr. diabetici s mnohopočetným postihnutím koronárnych artérií) (17).

DM je silným nezávislým rizikovým faktorom pre srdcové zlyhanie. Diabetici s priemerným vekom 81 rokov majú 1,3 krát vyššie riziko rozvoja srdcového zlyhania ako nediabetici (18). Na rozvoji srdcového zlyhania

diabetikov sa podieľajú rôzne faktory, jedným z nich môže byť prítomnosť autonómnej neuropatie. Za normálnych okolností stimulácia sympatika zlepšuje kontrakciu ľavej komory, ako aj ľavokomorovú relaxáciu urýchlením vychytávania kalcia do sarkoplazmatického retikula. Diabetici majú zásoby katecholamínov v myokarde vyčerpané, čo môže viesť k poškodeniu systolickej aj diastolickej funkcie. Kardiálna autonómna neuropatia vedie k signifikantnej redukcii variability srdcovej frekvencie a k alterácii rovnováhy medzi parasympatikom (zníženie aktivity) a sympatikom (zvýšenie aktivity). Pokojová tachykardia môže predisponovať k arytmiám a ľavokomorovej dysfunkcii. V myokarde sa u diabetikov striedajú oblasti denervácie a hyperinervácie, čo môže zapríčiniť elektrickú, vaskulárnu a autonómnu nestabilitu s rozvojom diabetickej kardiomyopatie. Diabetici majú poškodený transport glukózy cez bunkové membrány (zníženie inzulín senzitívnych glukózových transportérov — GLUT4), čo má za následok zvýšenie oxidácie palmitátu s následným zvýšením koncentrácie ceramidu, ktorý je mediátorom apoptózy. Hoci ischemický myokard závisí od anaeróbného metabolizmu glukózy, zvýšené vychytávanie glukózy a jej metabolizmus sú dôležité pre udržanie funkcie myokardu. Zníženie aktivity inzulínu limituje dostupnosť glukózy, čo má za následok využívanie metabolizmu mastných kyselín. Dochádza tak k zvýšenej spotrebe kyslíka v myokarde, k tvorbe kyslíkových radikálov, k akumulácii toxických produktov metabolizmu mastných kyselín, poškodeniu metabolizmu kalcia a k zvýšenej regulácii renín-angiotenzínového systému (4,19,20).



Obrázok 2 / Manažment hyperglykémie (podľa citácií 27 a 28)

Terapeutický manažment diabetikov

Roky sa v klinickej praxi hovorí o komplexnom manažmente rizikových faktorov pacientom s DM a túto klinickú požiadavku máme v súčasnosti podporenú rozsiahlou medicínskou dôkazov (21-26). Diabetici by nemali fajčiť. Vzhľadom na to, že takmer 90 % diabetikov 2. typu má nadhmotnosť alebo obezitu, do popredia vystupuje každodenný problém nutnosti redukcie hmotnosti (zníženie denného kalorického príjmu, zvýšenie fyzickej aktivity). Diabetici majú mať dôsledne kontrolovanú hypertenziu s dosahovaním v súčasnosti platných cieľových hodnôt krvného tlaku (21,22). Dôležitý je aj manažment dyslipidémie s cieľovými hodnotami pre LDL-cholesterol < 2,5 mmol/l (resp. 1,8 mmol/l pre diabetikov s koronárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením), vzhľadom na prítomnosť vysokého reziduálneho rizika aj s normalizáciou hodnôt triacylglycerolov a HDL-cholesterolu (23-26). Dôraz sa kladie aj na využitie potenciálu antiagregačnej liečby. Liečba dysfunkcie ľavej komory a srdcového zlyhania sa pri porovnaní diabetikov a nediabetikov nelíši.

Popri modifikácii vyššie uvedených kardio-vaskulárnych rizikových faktorov je cieľom štandardnej starostlivosti znormlizovať glykemickú kompenzáciu (glykemickú triádu – glykémia nalačno, postprandiálna glykémia a glykovaný hemoglobín), či už nefarmakologickou alebo farmakologickou liečbou.

V apríli 2012 boli publikované nové aktualizované odporúčania ADA/EASD, následne preložené a uverejnené aj v slovenských odborných periodikách (27,28). Dôvodom revízie boli informácie týkajúce sa nových liekov (ich účinnosti, bezpečnosti), ako aj v súčasnosti panujúcej neistoty o prospešnosti intenzívnej glykemickej kontroly vo vzťahu k makrovaskulárnym komplikáciám (29 – 33).

Do popredia sa dostáva personalizovaný prístup zameraný na pacienta, na jeho preferencie, potreby, toleranciu, schopnosť spolupracovať, ako aj riziká spojené s možnosťou vzniku hypoglykémie, nárastom hmotnosti a inými nežiaducimi účinkami, dĺžkou trvania ochorenia, perspektívou prežívania, prítomnosťou alebo neprítomnosťou sprievodných mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych (kardio-vaskulárnych, cerebrovaskulárnych) komplikácií DM (obr. 2). Všeobecne máme dostupné dáta z klinických štúdií (najznámejšia už citovaná UKPDS štúdia), ktoré dokazujú, že zníženie HbA1c < 7,0 % vedie k poklesu mikrovaskulárnych komplikácií. Ako vyplýva z obrázku 2, prísnejšie ciele pre HbA1c (6,0 – 6,5 %) sa snažíme dosahovať u pacientov s krátkou dĺžkou trvania ochorenia, s dlhším očakávaným prežívaním, s nízkym rizikom hypoglykémii, bez prítomnosti kardio-vaskulárneho alebo cerebrovaskulárneho ochorenia. Menej prísne cieľové hodnoty pre HbA1c (7,5 – 8,0 %) preferujeme v prípade pacientov s dlhotrvajúcim priebehom DM (takýto pacienti aj reálne v klinickej praxi ťažšie dosa-

hujú cieľové hodnoty vzhľadom na prirodzenú progresiu ochorenia), s výskytom hypoglykémii, s prítomnosťou iných komorbidít ovplyvňujúcich prežívanie, s kardio-vaskulárnym alebo cerebrovaskulárnym ochorením. Do hry vstupuje významným spôsobom aj schopnosť spolupráce pacienta (jeho vôľa adherovať k liečebnému režimu, k vykonávaniu selfmonitoringu, podávaniu inzulínu).

V súčasnosti máme k dispozícii široké (a čoraz viac sa rozširujúce) armamentárium perorálnych antidiabetík aj inzulínov, ktoré môžeme využívať v prospech pacienta v rôznych kombináciách (podrobnejšie viď bližšie algoritmy z citácií 27,28).

Z perorálnych antidiabetík je liekom 1. voľby metformín pre svoj priaznivý účinok na glykemickú kompenzáciu (znižuje glykémiu cestou zvýšenia inzulínovej senzitivity a zníženia hepatálnej produkcie glukózy). Metformín vedie k miernemu poklesu hmotnosti, neindukuje hypoglykémiu, mierne znižuje LDL-cholesterol a triacylglyceroly. V minulosti bol metformín kontraindikovaný pri srdcovom zlyhaní pre zvýšené riziko hypoperfúzie alebo hypoxémie, v súčasnosti môže byť použitý pri stabilizovanom kardio-vaskulárnom stave v neprítomnosti závažnej komorovej dysfunkcie (27,28).

Sulfonylureové preparáty 2. a 3. generácie používame v klinickej praxi roky. Sú to inzulínové sekretagóga uvoľňujúce inzulín priamym ovplyvnením káliových ATP kanálov v beta bunkách pankreasu. K⁺ ATP kanály sa vyskytujú aj v myokarde, predpokladalo sa, že niektoré staršie sulfonylureové preparáty môžu viesť k blokade týchto kanálov a diabetikom spôsobovať ischémiu, avšak klinická relevancia týchto údajov nebola potvrdená (27,28).

Ďalšou skupinou perorálnych antidiabetík sú tiazolidindióny (glitazóny), ktoré vedú k poklesu glykémii zvyšovaním inzulínovej senzitivity v cieľových tkanivách. Majú aj mnohopočetné neglykemické účinky sprostredkované aktiváciou PPAR- γ jadrových receptorov, ktoré môžu mať priaznivý vplyv na kardio-vaskulárny systém. V štúdií PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events) po 34,5 mesačnej liečbe pioglitazonom vs. placebo došlo k signifikantnej 10-percentnej redukcii primárnych endpointov. V štúdií DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) s použitím rosiglitazónu vs. placebo bol rovnaký výskyt kardio-vaskulárnych príhod v oboch skupinách, rosiglitazón však signifikantne zvyšoval výskyt srdcového zlyhania. V obidvoch štúdiách PROactive a DREAM sa nefatálne kongestívne zlyhanie vyskytlo častejšie u pacientov liečených tiazolidindiónmi, príčinou bola reverzibilná re-

tencia tekutín. Glitazóny vedú k srdcovému zlyhaniu pacientov so zlou funkciou ľavej komory a môžu zhoršovať srdcové zlyhanie. Neodporúčajú sa diabetikom so srdcovým zlyhaním triedy NYHA III a IV (27, 28).

Ďalšou skupinou liekov čoraz širšie používaných v klinickej praxi sú inhibítory DPP-4 a agonisty GLP-1. V doposiaľ publikovaných klinických štúdiách bola táto liečba spojená s kardio-metabolickými benefitmi, avšak v budúcnosti očakávame výsledky dlhodobých klinických štúdií zameraných špecificky na ich kardio-vaskulárny benefit (sitagliptín — štúdia TECOS — 2015, saxagliptín — štúdia SAVOR — TIMI 53 — 2015, linagliptín — štúdia CAROLINA — 2018, liraglutid — štúdia LEADER — 2016, exenatid — štúdia EXSCEL — 2017) (33).

Záver

Kardio-vaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou morbiditu a mortality v narastajúcej populácii diabetikov. Problém je aj v tom, že na rozdiel od nediabetickej populácie, kde sme zaznamenali mierny pokles kardio-vaskulárnej morbiditu a mortality v populácii diabetikov, to tak nie je. V porovnaní s nediabetikmi, diabetikov častejšie postihuje ischemická choroba srdca, navyše trpia viaccievny postihnutím s epizódami tzv. tichej ischémie myokardu. Diabetici s ischemickou chorobou srdca majú kratšie dlhodobé prežívanie oproti nediabetikom. Nie je rozdiel v medikamentóznom a revaskularizačnom manažmente ischemickej choroby srdca medzi diabetikmi a nediabetikmi. Avšak krátkodobé i dlhodobé výsledky revaskularizačných zákrokov (perkutánna koronárna intervencia, koronárny bypass) sú horšie v populácii diabetikov. Preto je veľmi dôležité sústrediť pozornosť na prevenciu tohto komplexného multidisciplinárneho ochorenia.

LITERATÚRA

1. Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27:1047-1053.
2. Národné centrum zdravotníckych informácií. Štatistická ročenka 2010. <http://www.nczi.sk>
3. Mokáč M, Galajda P, Prídavková D et al. Prevalencia diabetes mellitus a metabolického syndrómu na Slovensku. *Diabetes a obezita* 2006;12:10-16.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2012, position statement. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S1-S71.
5. Nesto RW. Diabetes and heart disease. In: Braunwald E, Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL (eds), (2008) *Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine*. (8th edn), Saunders Elsevier, Philadelphia, 1547-1560.
6. Li YW, Aronow J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Clinic Experiment Cardiol* 2011; 2:1-9.

7. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
8. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-696.
9. Whiteley L, Padmanabhan S, Hole D et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-1593.
10. DeLuca AJ, Kaplan S, Aronow WS et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 98: 1045-1046.
11. Aronow W, Ahn C. Elderly diabetics with peripheral arterial disease and no coronary artery disease have a higher incidence of new coronary events than elderly non diabetics with peripheral arterial disease and prior myocardial infarction treated with statins and with no lipid-lowering drug. *J Gerontol Med Sci* 2003;58: 573-575.
12. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27:704-708.
13. Moussa I, Leon MB, Baim DS et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIRRollmUScoated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-2278.
14. Baumgart D, Klauss V, Baer F et al. One-year results of the SCORPIUS study: a German multicenter investigation on the effectiveness of sirolimus-eluting stents in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1627-1634.
15. Jimenez-Quevedo P, Sabate M et al. Long-term clinical benefit of sirolimus-eluting stent implantation in diabetic patients with de novo coronary stenoses: long-term results of the DIABETES trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1946-1952.
16. Kirtane AJ, Ellis SG, Dawkins KD et al. Paclitaxel-eluting coronary stents in patients with diabetes mellitus: pooled analysis from 5 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 708-715.
17. Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomized trials. *Lancet* 2009;373: 1190-1197.
18. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 771-777.
19. Debono M, Cachia E. The impact of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: is it associated with left ventricular dysfunction? *Auton Neurosci* 2007;132: 1-7.
20. Lazar HL. Alterations in myocardial metabolism in the diabetic myocardium. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18: 289-292.
21. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press*. 2009;18(6):308-47.
22. Fábryová L. Artériová hypertenzia — pohľad diabetológa. *Via pract.*, 2011; 8 (4): 156-160.
23. Catapano AL, Reiner Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011; 32: 1769-1818.
24. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P et al. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal* 2011; 32: 1345-1361.
25. Fábryová L. Algoritmus diagnostiky a liečby dyslipoproteinémií. *Interná med.* 2010; 10 (10): 495-505.
26. Dukát A.: Reziduálne kardiovaskulárne riziko — závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008;17(6):229-233.
27. Inzucchi SE, Bergenstal R, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 4:1-16.
28. Uličiansky V, Schroner Z. Čo prináša najnovšie stanovisko (position statement) Amerikej diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) pre klinickú prax? *Interná med.* 2012; 12 (4):154-161.
29. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837853.
30. Holman RR, Sanjoy PK, Bethel MA et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-1589.
31. Matthews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:216-218.
32. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187-192.
33. Yudkin JS, Richter B, Gale EA et al. Intensified glucose control in type 2 diabetes—whose agenda? *Lancet* 2011;377:1220-1222.

—

MUDr. Fábryová Ľubomíra, Ph.D.

Metabol KLINIK s.r.o.

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická ambulancia

MED PED centrum

Cukrová 3

811 08 Bratislava

Tel, fax :+421252620738

E-mail: lfabyrova@metabolklinik.sk

Ischemická choroba srdca

MMUDr. Martin Hudec, MRCPI

Oddelenie koronárnej jednotky, SÚSCCH a. s.



SÚHRN: Kardio-vaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou mortality a morbiditu vo vyspelom svete a ischemická choroba srdca (ICHS) je ich najčastejšou formou. Celosvetovo na ňu zomiera 15 miliónov ľudí ročne, v Európe sú to približne štyri milióny. Koronárna choroba je zodpovedná za viac ako polovicu celej kardio-vaskulárnej mortality. Najvyššiu celkovú mortalitu majú práve ochorenia srdca, nasledované nádormi, otravami a úrazmi. Ako príčina smrti dominujú ochorenia srdca najmä v skupine 45 až 64-ročných mužov.

Kľúčové slová: pľúcna hypertenzia, liečba, pľúcna artériová hypertenzia

Ischemic Heart Disease

SUMMARY: Cardiovascular disease is the leading cause of mortality and morbidity in the developed world, with coronary heart disease (CHD) being its most prevalent form. 15 million people die from it every year worldwide, from which around 4 million are in Europe alone. Coronary artery disease is responsible for more than half of all cardiovascular mortalities. Heart disease has the highest overall mortality rate, followed by deaths from tumors, poisoning, and injuries. Predominant causes of death in men aged from 45 to 64 years old are forms of cardiovascular disease. Key words: Ischemic Heart Disease, Risk Factors, acute myocardial infarction

Patogenéza

Koronárna cirkulácia zásobuje srdce kyslíkom a živinami za účelom udržania funkcie srdca ako pumpy, s cieľom zabezpečiť dodávku krvi celému telu. Ischémia myokardu je nepomer medzi zásobením myokardu kyslíkom a spotrebou kyslíka myokardom. Pri ischémii myokardu dochádza k poruche jeho kontraktilnej funkcie, vzniku arytmií a stúpa riziko náhlej kardiálnej smrti. Najčastejšou príčinou ischemickej choroby srdca je ateroskleróza koronárnych tepien. Je to komplexná interakcia medzi lipidmi, endotelom, zápalovými bunkami, trombocyty a hladkými svalovými bunkami. Pri vzniku aterosklerózy majú kľúčovú úlohu endoteliálna dysfunkcia a akumulácia lipidov v bunkách a ich oxidácia.

Tabuľka 1 / Rizikové faktory ischemickej choroby srdca

NEMODIFIKOVATELNÉ	MODIFIKOVATELNÉ	MODIFIKOVATELNÉ — PREDMETOM SKÚMANIA
Vek Rodinný výskyt Genetická predispozícia Mužské pohlavie	Diabetes mellitus Dyslipidémia (vysoký celkový cholesterol, vysoké LDL, nízke HDL, vysoké triglyceridy) Arteriálna hypertenzia Obezita Fajčenie	Autoimunitné ochorenia Nízka pôrodná váha Vysoké CRP Hyperhomocysteinémia Hyperinzulinémia Infekcie Nízky príjem ovocia a zeleniny Metabolický syndróm Zvýšený príjem alkoholu Protrombotické stavy Psychosociálne faktory Renálna insuficiencia Sedavý životný štýl Polymorfizmus 5-Lipoxygenázy

Rizikové faktory

Rizikové faktory ktoré zvyšujú pravdepodobnosť vzniku ischemickej choroby srdca môžeme deliť na klasické nemodifikovateľné a modifikovateľné rizikové faktory a ostatné, ktoré sú stále predmetom skúmania (tabuľka 1).

Vek ako rizikový faktor sa obyčajne v mužskej populácii definuje ako 45 rokov alebo viac a 55 rokov alebo viac v ženskej populácii. Samozrejme, že je nutné tento faktor brať ako kontinuum a nie ostrú hranicu. Rizikový je aj rodinný výskyt infarktu myokardu, koronárnej revaskularizácie alebo náhlej kardiálnej smrti prvostupňových príbuzných mladších ako 55 rokov v prípade mužov (otec, brat, syn), resp. 65 rokov v prípade žien (matka, sestra, dcéra). Rodinný výskyt nekoronárnej aterosklerotizácie, diabetu alebo hypertenzie môže tiež do istej miery pôsobiť ako rizikový faktor. Arteriálna hypertenzia je definovaná ako systolický TK ≥ 140 mmHg alebo diastolický ≥ 90 mmHg. Je to súčasne rizikový faktor aj pre cievnu mozgovú príhodu, ischemickú chorobu periférnych artérií a diastolického srdcového zlyhávania. Rizikovní sú samozrejme fajčiari alebo bývalí fajčiari (do 6 mesiacov). Aterotrombotické riziko sa obyčajne priblíži pôvodnému za tri až päť rokov od skončenia s fajčením (neplatí to ale pre Chronickú obštrukčnú chorobu pľúc). Fajčenie cigár, fajok a pasívne fajčenie je taktiež rizikové (Graf 1).

Riziko vzniku akútneho infarktu myokardu v prípade inak zdravého pacienta s diabetom mellitus je rovnaké, aké má pacient, ktorý bol práve prepustený z koronárnej JIS po prekonanom akútnom infarkte. Dôležité je uvedomiť si, že kumulácia jednotlivých rizikových faktorov jedného pacienta nemá aditívny ale synergický

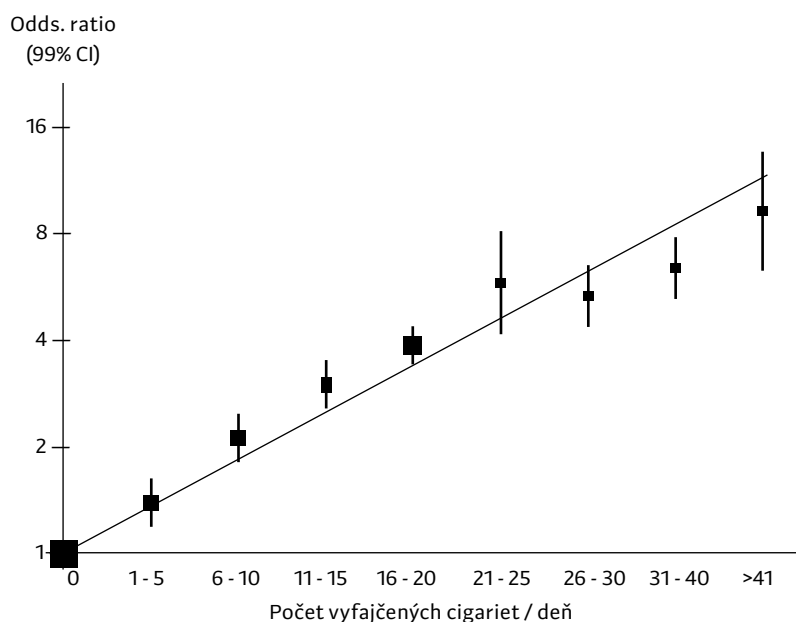
efekt, ako je zrejmé z grafu 2. To znamená, že arteriálna hypertenzia, diabetes mellitus či fajčenie osamote zvyšujú pravdepodobnosť akútneho koronárneho syndrómu dvoj až trojnásobne, no ak ich skombinujeme v prípade jedného pacienta, riziko stúpne na 13-násobné. Ak k tomu pridáme dyslipidémiu, riziko už bude 42-násobné oproti zdravej populácii. Ak k tomu pridáme obezitu a psychosociálne faktory, tak riziko je až 334-násobné a teda pravdepodobnosť, že takýto pacient ešte neprekoná akútny koronárny syndróm je veľmi nízka. Pre pacienta je preto najdôležitejšie uvedomiť si, že modifikovateľné rizikové faktory sú modifikovateľné a v spolupráci so svojim lekárom, je možné toto riziko minimalizovať.

Klasifikácia ICHS

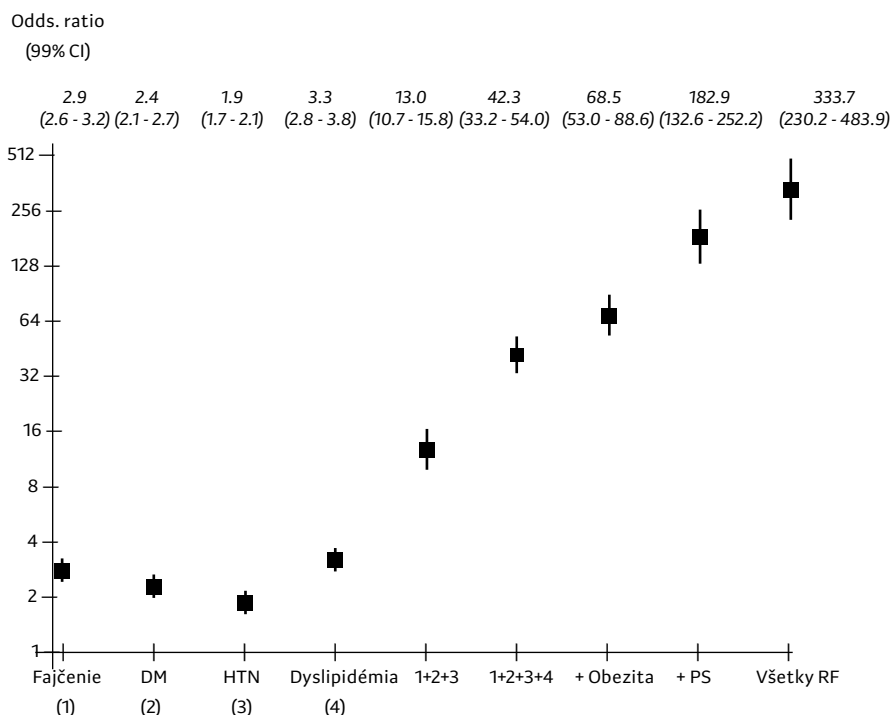
Ischemická choroba srdca sa prejavuje ako stabilná angína pectoris, akútny koronárny syndróm alebo náhla kardiálna smrť. Pod pojem akútny koronárny syndróm zaraďujeme nestabilnú angínu pectoris, infarkt myokardu bez elevácií ST segmentu (non-STEMI) a infarkt myokardu s eleváciami ST segmentu (STEMI).

Stabilná angína pectoris

Stabilná angína pectoris je najčastejšia forma ICHS. Trpí ňou 2 – 5 % mužov vo veku 40 až 59 rokov a viac ako 10 % starších ako 60 rokov. Ide predovšetkým o aterosklerotické poškodenie koronárnych artérií, ktoré má komplexnú patogenézu s endoteliálnou dysfunkciou a akumuláciou lipidov v bunkách a ich oxidáciou. Na povrchu aterosklerotického plátu je fibromuskulárna čiapka spolu s kolagénovými vláknami a na elastín bohatá matrix. Preto sa tento plát nazýva aj „stabilný“, ale vzhľadom na svoje hemodynam-



Graf 1 / Riziko vzniku akútneho IM podľa počtu vyfajčených cigariet za deň (voľne podľa Yusuf S 2004)



Graf 2 / Riziko vzniku akútneho IM podľa jednotlivých rizikových faktorov (voľne podľa Yusuf S 2004)

ické vlastnosti a limitáciu toku sa pri nepomere dodávky/potreby kyslíka myokardom prejaví aj symptomaticky. Typicky sa angína pectoris prejaví ako stenokardie vznikajúce pri námahe alebo psychickom vypätí, zmierňujúce sa v pokoji alebo po podaní nitrátu. Diagnostikuje sa na základe anamnézy, EKG, ergometrie, echokardiografie, koronarografie, CT koronarografie alebo perfúzne myokardiálnej scitnigrafie. Pri zohľadnení medicíny dôkazov je pre väčšinu pacientov optimálna medikamentózna terapia (antiagregačná liečba, betablokátory, statíny) prognosticky aj symptomaticky na úrovni perkutánnej koronárnej intervencie. V prípade vybraných pacientov (postihnutie hlavného kmeňa, proximálnej RIA, viacnásobné postihnutie) má perkutánna koronárna intervencia (PKI), resp. chirurgická revaskularizácia (CABG) lepšiu prognózu.

Akútny koronárny syndróm

Pojem akútny koronárny syndróm sa používa na označenie klinických prejavov koronárnej choroby so spoločným patofyziologickým podkladom — trombom nasadajúcim na nestabilný plát v koronárnej artérii. Podkladom akútnych koronárnych syndrémov je vo viac ako dvoch tretinách pacientov ruptúra nestabilného koronárneho plátu. Nestabilný plát nemusí byť aj hemodynamicky významný. V poslednej dobe sa ukazuje, že nestabilita koronárneho plátu súvisí so zvýšenou remodeláciou cievy s dilatáciou lamina elastica externa, zvýšenou celulárnou a extracelulárnou proliferáciou, zvýšenou apoptózou monocytov v dôsledku pôsobenia oxidovaných foriem LDL, ako aj zvýšenou produkciou metaloproteináz. Spoločným patofyziologickým mechanizmom všetkých fo-

riem akútneho koronárneho syndrómu je vznik rôzneho stupňa koronárnej trombózy. Osud koronárneho trombu rozhoduje o klinickej manifestácii. Trombus môže byť čiastočne alebo úplne obturujúci, a to buď intermitentne alebo trvalo, a klinicky tak dáva vznik akútnemu koronárnemu syndrómu so vznikom infarktu myokardu alebo nestabilnej angíny pectoris. Výsledný klinický obraz potom závisí od stupňa koronárnej obštrukcie danej veľkosťou organického zúženia artérie ateromatóznym plátom, od stupňa intraluminálnej trombózy a nasadajúcej vazokonstrikcie, ako aj od dĺžky trvania obštrukcie, od lokalizácie zmien a prítomnosti kolaterálnej cirkulácie. Prejavom je spektrum stavov od ticho prebiehajúcej ischémie, cez nestabilnú angínu pectoris až k akútnemu infarktu myokardu bez elevácií segmentu ST na EKG prípadne s eleváciami ST a s prejavmi komplikácií infarktu myokardu.

V prípade, že je možné vykonať primárnu perkutánnu koronárnu intervenciu (PKI) do dvoch hodín od diagnostiky akútneho koronárneho syndrómu s eleváciami ST je primárna PKI odporúčanou metódou k dosiahnutiu rekanalizácie cievy zásobujúcej ischemickú oblasť. Za posledné desaťročia bolo vďaka novým a vylepšeným reperúznym technikám zaznamenané signifikantné zlepšenie v prežívaní pacientov s infarktom myokardu s eleváciami ST segmentu (STEMI).

Aj keď je primárna PKI v dosahovaní epikardiálnej koronárnej reperfúzie vysoko efektívna, v prípade značného množstva pacientov môže adekvátna myokardiálna reperfúzia zlyhať. Neadekvátna reperfúzia myokardu je spôsobená najmä takzvaným no-reflow fenoménom, ktorého vznik je multifaktoriálny, ale

podieľa sa na ňom najmä embolizácia distálnych častí koronárneho riečiska. Počas primárnej PKI sa makroskopická distálna embolizácia vyskytuje až 16 % prípadov pacientov, čo je hlavným prediktorom zlej myokardiálnej reperfúzie. Na základe týchto skutočností sa stáva štandardnou iniciálnou technikou pri primárnej PKI manuálna aspirácia trombu.

Akútny infarkt myokardu — definícia

Podľa aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2012 by sa termín akútny infarkt myokardu mal používať len v prípade prítomnosti dôkazu myokardiálnej nekrózy v klinickej situácii, svedčiacej o prebiehajúcej myokardiálnej ischemii (Tabuľka 2).

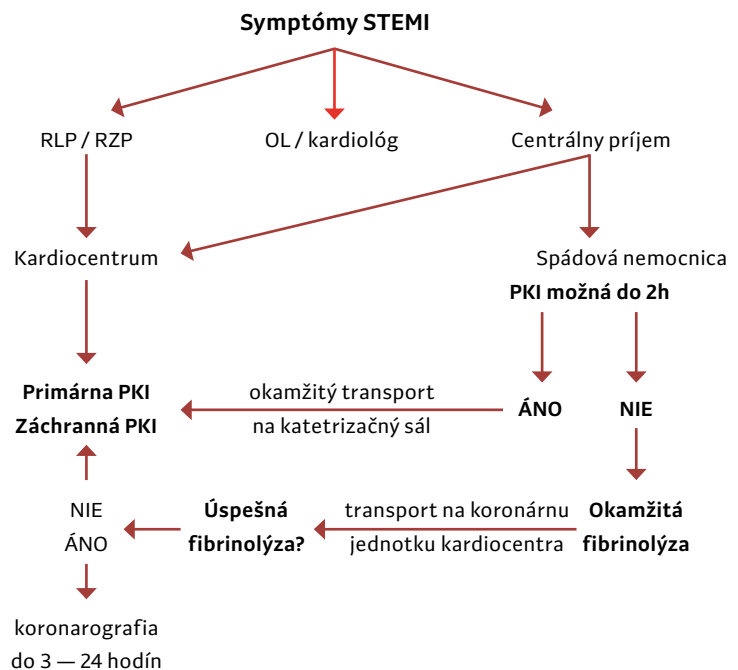
Revaskularizácia myokardu

Posledné takmer polstoročie sa revaskularizácia myokardu stala hlavnou liečebnou metódou akútneho koronárneho syndrómu. Aortokoronárne premostenie, ktoré sa používa v klinickej praxi od 60. rokov minulého storočia sa stalo najviac preštudovaným chirurgickým výkonom. Na druhej strane, perkutánna koronárna intervencia, ktorá sa používa viac ako tri dekády, sa stala predmetom randomizovaných klinických štúdií viac ako ktorýkoľvek iný intervenčný výkon. PKI po prvýkrát uskutočnil v roku 1977 Andreas Grüntzig a od polovice 80. rokov minulého storočia začala byť uznávaná ako alternatíva ku CABG.

Primárna PKI, život zachraňujúci výkon, sa podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti na manažment pacientov so STEMI z roku 2008 odporúča v triede I, úroveň dôkazov A. Nedávno uvedená iniciatíva „Stent For Life“, podporovaná spoločnosťami ako ESC, Európskou asociáciou perkutánnych kardio-vaskulárnych intervencií — EAPCI, pracovnej skupiny ESC „Acute cardiac care“, ako aj národnými kardiologickými spoločnosťami, si dala za cieľ vykonávať primárnu PKI vo viac ako 70 % prípadov všetkých pacientov so STEMI a dosiahnuť použitie primárnej PKI v Európe na viac ako 600/milión/rok. Na Slovensku sa použila primárna PKI za rok 2011 v prípade 468 pacientov/milión obyvateľov (údaje Pracovnej skupiny invazívnej a intervenčnej kardiológie SKS). Preto možno predpokladať, že primárna PKI bude mať dôležité miesto v bežnej praxi európskeho intervenčného kardiológa a v dôsledku toho bude snaha o dosiahnutie optimálnej myokardiálnej reperfúzie záležitosťou každodennej praxe.

Aktuálne odporúčania revaskularizácie myokardu pri STEMI

Primárnu PKI je definujeme ako perkutánnu intervenciu v prípade pacienta s infarktom myokardu s eleváciami



Obrázok 1 / Algoritmus reperfúzne stratégie pri STEMI (voľne podľa Wijns W 2010)

ST segmentu, ktorému nebola indikovaná fibrinolytická liečba. Randomizované klinické štúdie a metaanalýzy, ktoré porovnávali primárnu PKI s nemocničnou fibrinolýzou v časovom okne šesť až 12 hodín od vzniku symptómov ukázali, že primárna PKI je efektívnejšia v obnovení priechodnosti cievy, dochádza pri nej k menšiemu počtu reoklúzií, k zlepšeniu reziduálnej funkcie LK a lepším klinickým výsledkom. Je nesmierne dôležité, aby sa vyvinulo maximálne úsilie na minimalizáciu všetkých časových strát, a to najmä počas prvých dvoch hodín od vzniku symptómov. Podľa najnovších odporúčaní ESC by sa mal pacient okamžite transportovať do najbližšieho centra, ktoré poskytuje primárnu PKI 24 hodín denne, sedem dní v týždni. Ak bol pacient prijatý do nemocnice bez možnosti poskytnutia primárnej PKI, nemala by sa mu podať žiadna fibrinolytická liečba a mal by byť prevezený do najbližšieho centra, ktoré poskytuje primárnu PKI, pokiaľ predpokladaná časová strata od prvého zdravotníckeho kontaktu do inflácie balóna je menej ako dve hodiny (Obrázok 1).

Ak je táto predpokladaná časová strata viac ako dve hodiny (resp. viac ako 90 minút v prípade pacientov mladších ako 75 rokov s veľkým predným STEMI a nedávnym vznikom symptómov), tak by sa pacientovi prijatému do nemocnice bez možnosti poskytnutia primárnej PKI mala okamžite podať fibrinolytická liečba. Následne by mal byť pacient prevezený do centra, kde sa mu bude

môť vykonať koronarografia a eventuálne PKI v časovom okne troch až 24 hodín od vzniku symptómov.

Prevenčia

Záujem predchádzať dôsledkom ischemickej choroby srdca ešte pred vznikom symptómov je zrejmý, keďže kardio-vaskulárne ochorenia sú zodpovedné za milióny vyhasnutých životov ročne. Osveta a vzdelávanie populácie má preto nesmierny význam v prevencii ICHS. V primárnej prevencii je najdôležitejšie motivovať už mladých ľudí k pravidelnému pohybu a boju proti nadváhe a fajčeniu. V rizikovej populácii je potrebné zamerať sa na detekciu porúch metabolizmu lipidov, cukrov či arteriálnej hypertenzie. Veľmi nápomocné v tomto smere sú tabuľky SCORE, zostavené Európskou kardiologickou spoločnosťou. Pri sekundárnej prevencii dôslednou adherenciou k odporúčaniam na kontrolu arteriálnej hypertenzie, diabetu či dyslipidémie dokážeme signifikantne znížiť riziko ďalšieho infarktu myokardu.

LITERATÚRA

- DE LUCA, G. et al. 2005. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. In JAMA. ISSN 0098-7484, 2005, vol. 293, s. 1759–1765.
- HENRIQUES, J. P. et al. 2002. Incidence and clinical significance of distal embolization during primary angioplasty for acute myocardial infarction. In Eur Heart J. ISSN 0195-668X, 2002, vol 23, s. 1112–1117.
- KEELEY, E. C. et al. 2003. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. In Lancet. ISSN 0140-6736, 2003, vol. 361, s. 13–20.
- LÍŠKA, B. et al. 2009. Trombektómia u pacientov s perkutánnou koronárnou intervenciou. In Kardiolog. ISSN 1336-3433, 2009, roč. 7, č. 3, s. 149–154.
- STUDENČAN, M. 2012. Manažment STEMI na Slovensku v roku 2011. Analýza registra SLOVAKS2. XV. Stretnutie pracovnej skupiny intervenčnej kardiológie SKS v Modre.
- THYGESEN, K. et al. 2012. Third universal definition of myocardial infarction. In Eur Heart J. ISSN 0195-668X, 2012, doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
- VOJÁČEK, J. — KETTNER, J. 2009. Klinická kardiologie. Hradec Králové: Nucleus HK, 2009. 117 s. ISBN 978-80-87009-58-1.
- WIJNS, W. et al. 2010. Guidelines on Myocardial Revascularisation 2010. In Eur Heart J. ISSN 0195-668X, 2010, vol. 31, s. 2501–2555.
- YUSUF, S. et al. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. In Lancet, 2004, Sep 11-17; 364(9438):937-52

Tabuľka 2 / Definícia akútneho infarktu myokardu (ESC 2012):

Termín akútny infarkt myokardu by sa mal používať len v prípade prítomnosti dôkazu myokardiálnej nekrózy v klinickej situácii, svedčiacej o prebiehajúcej myokardiálnej ischemii. Na základe týchto podmienok akékoľvek z nasledujúcich kritérií spĺňa podmienku definície akútneho infarktu myo-kardu:

Detekcia vzostupu alebo poklesu srdcových biomarkerov (uprednostňujúc troponín) s aspoň jednou hodnotou nad 99. percentil horného limitu normy spolu s dôkazom myokardiálnej ischemie (aspoň jedno z nasledujúcich):

- Symptómy ischemie
- EKG zmeny indikujúce novú ischemiu (nové ST-T zmeny alebo BLTR)
- Vznik nového patologického Q kmitu na EKG
- Dôkaz novej straty viabilného myokardu pomocou niektorej zo zobrazovacích techník alebo nová regionálna porucha kinetiky
- Dôkaz intrakoronárneho trombu na koronarografii alebo pitve
- Náhla kardiálna smrť zahrňajúca srdcovú zástavu, často so symptómami zodpovedajúcimi ischemii myokardu a sprevádzaná ischemickými EKG zmenami alebo novou blokádou ľavého Tawarovho ramienka, pričom smrť nastala predtým ako mohli byť odobraté krvné vzorky alebo pred vzostupom srdcových biomarkerov v krvi.

Vzostup srdcových biomarkerov nad 99. percentil horného limitu normy po PKI u pacientov s normálnymi vstupnými hodnotami troponínu ukazuje na periprocedurálnu nekrozu myokardu. Arbitrárne, vzostup nad 5 x 99. percentil horného limitu normy bol stanovený ako dôkaz infarktu myokardu po PKI. Rozlišuje sa je aj subtyp vzťahujúci sa k dokumentovanej trombóze stentu.

Vzostup srdcových biomarkerov nad 99. percentil horného limitu normy po aortokoronárnom premostení (Coronary artery bypass grafting — CABG) v prípade pacientov s normálnymi vstupnými hodnotami troponínu ukazuje na periprocedurálnu nekrozu myokardu. Arbitrárne, vzostup nad 10 x 99. percentil horného limitu normy plus nový patologický Q kmit, alebo nový BLTR, alebo angiograficky dokumentovaný nový uzáver graftu alebo natívnej koronárnej artérie, alebo dôkaz novej straty viabilného myokardu pomocou niektorej zobrazovacej metódy slúži ako dôkaz infarktu myokardu po CABG.

MUDr. Martin Hudec, MRCPI
Oddelenie koronárnej jednotky
Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb
Cesta k nemocnici 1
974 01 Banská Bystrica
Tel. : 048 / 433 33 01
e-mail: hudec.martin@suscch.eu

Natriuretické peptidy – biomarkery srdcového zlyhávania v klinickej praxi

MUDr. Peter Lesný

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, NÚSCH

SÚHRN: Natriuretický peptid typu B (BNP) a jeho N-terminálny fragment (NT-proBNP) sú biomarkery srdcového zlyhávania (SZ). Uvoľňujú sa z kardiomyocytov v dôsledku tlakového a objemového zaťaženia ľavej komory. Natriuretické peptidy typu B sa používajú na vylúčenie alebo potvrdenie srdcového zlyhávania ako príčiny akútnej dýchavice a sú aj nezávislými prediktormi mortality pacientov s chronickým SZ. Z hľadiska dlhodobého sledovania pacienta považujeme za najoptimálnejšie stanovenie východiskového BNP, resp. NT-proBNP v čase optimálneho kardiálneho stavu (napr. pri prepustení z hospitalizácie). Pri hodnotení dynamiky natriuretických peptidov typu B je potrebné zohľadniť ich významnú biologickú variabilitu. Perspektívne je využitie BNP a NT-proBNP pri individuálnej cielej liečbe SZ.

Kľúčové slová: BNP, NT-proBNP, srdcové zlyhávanie, prognóza

Natriuretic peptides as biomarkers of heart failure in clinical practice

SUMMARY: B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal fragment of proBNP (NT-proBNP) are biomarkers of heart failure (HF). They are released from cardiomyocytes in response to left ventricular pressure and/or volume overload. The importance of B-type natriuretic peptides in clinical practice results from their ability to rule in/out heart failure in patients with acute-onset dyspnea. They can also be used as independent prognostic markers of mortality in chronic HF. From the prognostic point of view, we assume that the most appropriate time to measure the baseline BNP/NT-proBNP levels is when the optimal cardiac status has been achieved (e. g., at hospital discharge). When assessing the dynamics of B-type natriuretic peptides, it is necessary to consider their broad biological variability.

There are good prospects for the use of BNP and NT-proBNP in an individual tailoring of the HF treatment.

Keywords: BNP, NT-proBNP, heart failure, prognosis

Fyziológia natriuretických peptidov

Natriuretické peptidy sú bioaktívne látky s podobnou biochemickou štruktúrou, ktoré sa podieľajú na udržiavaní homeostázy sodíka a vody. Patria sem atriálny natriuretický peptid (ANP), natriuretický peptid typu B (BNP), natriuretický peptid typu C (CNP), natriuretický peptid typu D (DNP), natriuretický peptid typu V (VNP), urodilatín, guanylnín a uroguanylnín. V kardiomyocytoch sa produkujú ANP a BNP. Majú podobnú biochemickú štruktúru, podieľajú sa na exkrécii vody a sodíka a majú dôležitú úlohu v udržiavaní kardio-vaskulárnej a renálnej homeostázy. Zásoba ANP v kardiomyocytoch je veľká a uvoľňuje sa okamžite po stimulácii, ktorou je zvýšenie tlaku a objemu v srdcových predsieňach. Koncentrácia ANP sa môže meniť aj

za fyziologických okolností (napr. pri chôdzi). Naopak zásoby BNP v kardiomyocytoch sú malé a sekrécia BNP do krvi je možná až v dôsledku de novo syntézy BNP. Koncentrácia BNP v krvi sa zvyšuje v reakcii na pretrvávajúce tlakové a objemové zaťaženie ľavej komory. Hladina BNP v krvi je preto stálejšia ako hladina ANP. Z týchto dôvodov je klinické využitie BNP podstatne väčšie ako využitie ANP. BNP je potentný vazodilatátor, dilatuje vény a artérie, vrátane koronárnych. Zvyšuje exkréciu sodíka a pôsobí antagonisticky k renín-angiotenzín-aldosterónovému systému a sympatickému nervovému systému. Má priamy vplyv na hemodynamiku a renálne funkcie. Zvyšuje glomerulárnu filtráciu v dôsledku dilatácie aferentných arteriál.

BNP sa syntetizuje v kardiomyocyte ako pro-hormón (proBNP), po uvoľnení do cirkulácie sa štiepi na biologicky aktívny BNP a biologicky inaktívny N-terminálny fragment (NT-proBNP). Obe molekuly sa dajú v krvi detekovať. BNP sa eliminuje väzbou na natriuretický peptidový receptor typu C a následnou proteolýzou neutrálnymi peptidázami. NT-proBNP sa eliminuje predovšetkým exkréciou obličkami. Zdraví majú plazmatické koncentrácie BNP a NT-proBNP podobné. Pacientom s dysfunkciou ľavej komory (LK) stúpajú koncentrácie NT-proBNP dvoj- až desaťnásobne vyššie ako BNP. Na tomto fakte sa zrejme podieľa rozdielny biologický polčas a odlišná eliminácia oboch molekúl. Biologický polčas BNP je 20 minút a NT-proBNP 120 minút. Z tohto dôvodu BNP pružnejšie odzrkadľuje zmenu hemodynamiky ako NT-proBNP. Pomocou BNP môžeme zmenu hemodynamiky zachytiť každé dve hodiny, pri stanovení NT-proBNP každých 12 hodín (1). Z hľadiska praktického využitia však môžeme stanovenie BNP a NT-proBNP považovať za rovnocenné. Výsledky štúdií a pozorovaní, ktoré sa zistili pri stanovení BNP môžeme považovať za platné aj pri meraní NT-proBNP, a naopak. Stanovenie NT-proBNP je u nás podstatne rozšírenejšie ako stanovenie BNP.

Plazmatické koncentrácie BNP a NT-proBNP sa vyjadrujú najčastejšie v pg/ml alebo pmol/l. Konverzné faktory sú nasledovné: 1 pg/ml BNP = 0,289 pmol/l, 1 pg/ml NT-proBNP = 0,118 pmol/l (2).

Biologická variabilita natriuretických peptidov typu B

Pre správnu interpretáciu meraní BNP a NT-proBNP je potrebné vziať do úvahy ich biologickú variabilitu, ktorá zahŕňa analytickú, intraindividuálnu a interindividuálnu variabilitu. Analytická variabilita súvisí s metodikou stanovenia a v závislosti od nej môže značne kolísať. Biologická variabilita je v prípa-

de natriuretických peptidov typu B relatívne vysoká a pohybuje sa medzi 33 % a 60 % pre merania v týždňových intervaloch (3). Túto variabilitu treba vziať do úvahy najmä v sledovaniach hodnotiacich súvislosť medzi klinickým zlepšením a poklesom BNP, resp. NT-proBNP pri ich sériovom stanovení. Zdá sa, že biologická variabilita pre BNP je vyššia ako pri NT-proBNP. To by znamenalo, že NT-proBNP je senzitívnejším markerom pre detekciu štatisticky významných zmien pri opakovanom stanovení. Vysvetlenie týchto pozorovaní nie je dostatočne objasnené, ale môže súvisieť s dlhším biologickým polčasom a odlišným mechanizmom eliminácie NT-proBNP v porovnaní s BNP.

Analytická a biologická variabilita sa zisťovali u zdravých dobrovoľníkov. Avšak hodnoty BNP, resp. NT-proBNP u pacientov s pokročilým alebo dekompenzovaným SZ sú aj stonásobne vyššie. Je preto pravdepodobné, že analytická variabilita pacientov s ťažkým SZ bude percentuálne nižšia ako zdravých. Pri dlhodobom sledovaní pacientov (niekoľko mesiacov a dlhšie) treba za významnú považovať zmenu BNP aspoň o 70 % a NT-proBNP aspoň o 50 %. Pri krátkodobom sledovaní, napr. v priebehu kardiálnej rekompensácie, je štatisticky významná zmena BNP aspoň o 40 % a NT-proBNP aspoň o 30 % (3, 4).

Natriuretické peptidy typu B pri srdcovom zlyhávaní

Pri SZ má stanovenie natriuretických peptidov typu B (NP typu B) význam v dvoch základných klinických situáciách:

1. Vylúčenie, alebo potvrdenie akútneho SZ,
 2. Hodnotenie prognózy pacientov s chronickým SZ.
- V otázke prínosu NP typu B pri monitorovaní účinnosti liečby pacientov s chronickým SZ sú rôzne názory.

Natriuretické peptidy typu B pri akútnom SZ

NP typu B sa pôvodne využívali na diferenciálnu diagnostiku pacientov s akútnou dýchavicou. V štúdií BNP (Breathing Not Properly) sa vyšetrilo 1 586 pacientov s akútnou dýchavicou. BNP podstatne presnejšie umožnilo diagnostikovať, resp. vylúčiť SZ ako samotné klinické vyšetrenie (5). Hodnoty BNP menej ako 100 pg/ml mali vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu (98 %), to znamená, že s vysokou pravdepodobnosťou vylúčili SZ ako príčinu dýchavice. Podobne spoľahlivé v tejto indikácii je aj NT-proBNP. V štúdiách PRIDE a ICON (6) hodnoty NT-proBNP menej ako 300 pg/ml s 99 % pravdepodobnosťou vylúčili SZ ako príčinu akútnej dýchavice. Naopak SZ je vysoko prav-

depodobné pri NT-proBNP > 450 pg/ml, resp. > 900 pg/ml u pacientov nad 50 rokov (7). Iné štúdie a pozorovania uvádzajú iné hraničné hodnoty NP typu B. Nejednotnosť hraničných hodnôt sa týka najmä NT-proBNP, kde sa častejšie diferencujú hraničné hodnoty podľa veku pacienta. Súvisí to predovšetkým s poklesom glomerulárnej filtrácie v staršom veku. Hraničné hodnoty NT-proBNP pre diferenciálnu diagnostiku akútnej dýchavice sú uvedené na obrázku 1.

Srdcové zlyhávanie je príčinou dýchavice	
VEK	NT-proBNP
< 50 rokov	> 450 pg / ml
50 — 75 rokov	> 900 pg / ml
> 75 rokov	> 1800 pg / ml

Srdcové zlyhávanie nie je príčinou dýchavice	
nezávisle od veku	< 300 pg / ml

Obrázok 1 / Stanovenie alebo vylúčenie diagnózy srdcového zlyhávania pacienta s akútnou dýchavicou podľa hodnôt NT-proBNP (podľa 8).

Hodnoty pod 300 pg/ml vylučujú akútne SZ ako príčinu dýchavice. Hladiny NT-proBNP medzi hodnotou 300 pg/ml a hraničnými hladinami pre jednotlivé vekové skupiny (450 pg/ml, 900 pg/ml, alebo 1800 pg/ml) sa označujú ako „sivá zóna“. Možné príčiny sú uvedené nižšie.

Môžeme zhrnúť, že NP typu B u pacienta s akútnou dýchavicou majú veľmi vysokú negatívnu prediktívnu hodnotu, to znamená, že ich normálne hladiny prakticky vylučujú SZ ako príčinu dýchavice.

Za hraničné hodnoty pre diagnózu chronického SZ sa považujú koncentrácie NT-proBNP vyššie ako 125 pg/ml (u pacientov nad 75 rokov vyššie ako 450 pg/ml (obrázok 2).

Chronické srdcové zlyhávanie prítomné	
VEK	NT-proBNP
< 75 rokov	> 125 pg / ml
> 75 rokov	> 450 pg / ml

Obrázok 2 / Hraničné hodnoty BNP a NT-proBNP pre diagnostiku chronického srdcového zlyhávania (upravené podľa 9).

NP typu B bývajú zvýšené aj pri iných chorobných sta-

voch, kedy interpretácia plazmatických hladín môže byť sťažená. Zvýšené hodnoty môžeme zaznamenať pacientom s arteriálnou hypertenziou, najmä s hypertrofiou ľavej komory (10), pri fibrilácii predsiení (11) a pacientom s akútnymi koronárnymi syndrómami (12). NP typu B sú zvýšené aj pri pľúcnej embólii a ich hladiny korelujú so stupňom dysfunkcie pravej komory (13). Aj pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc, najmä pri akútnej exacerbácii bývajú hladiny NP zvýšené (14). Pri uvedených stavoch bývajú hladiny NP typu B často v tzv. sivej zóne. V týchto prípadoch treba diferenciálne diagnosticky pátrať po príčine zvýšenia, aj v prípade, že sme SZ vylúčili (15).

Udáva sa, že BNP a NT-proBNP majú u pacientov s chronickým ochorením obličiek a renálnou insuficienciou porovnateľnú výpovednú hodnotu (16). U pacientov s terminálnym zlyhaním obličiek sa vyšetrovanie NP typu B neodporúča, pretože interpretácia ich hodnôt je v týchto prípadoch nejasná (17). Nie je známe, či sú zvýšené hladiny NP dôsledkom ich zníženého klírensu, alebo ich zvýšenej produkcie. Pri renálnej insuficiencii sa na ovplyvnení hodnôt môže okrem zníženej glomerulárnej filtrácie podieľať aj anémia alebo kachexia.

NP typu B a prognóza pacientov s chronickým SZ

Odhad prognózy pacientov s chronickým SZ je náročný. Bolo testovaných niekoľko desiatok potenciálnych prognostických markerov a vytvorené mnohé skórovacie systémy s cieľom čo najpresnejšie odhadnúť prognózu pacienta. Žiadne z nich nie sú dostatočne presné v celej populácii pacientov s chronickým SZ.

Hladiny NP typu B majú pacienti s chronickým SZ trvalo zvýšené. Sú nezávislým prediktorom mortality v širokej populácii pacientov so SZ, aj pacientov s komorbiditami (napr. diabetes mellitus, renálnou insuficienciou), bez ohľadu na vek a stupeň funkčnej limitácie (8). Napr. NT-proBNP bolo silným nezávislým prediktorom celkovej mortality vo veľkých randomizovaných štúdiách (Val-HeFT, COMET, COPENICUS). Kontrolované klinické štúdie sú vhodnou príležitosťou na posúdenie výpovednej hodnoty potenciálnych prediktorov mortality. Na druhej strane populácia pacientov v týchto štúdiách sa odlišuje od populácie bežnej klinickej praxe, kde je vyššie zastúpenie starších pacientov a žien. Preto sú cenné aj štúdie a registre, ktoré zahrnuli pacientov s vyšším vekom a početnejším zastúpením žien. Ukázali, že NP typu

B sú nezávislým prediktorom mortality pacientov chronickým SZ, bez ohľadu na systolickú funkciu ľavej komory (18).

Monitorovanie a titrácia liečby podľa NP typu B

Natriuretické peptidy typu B majú perspektívu použitia aj pri monitorovaní a titrácii liečby pacientov so SZ. V multicentrickej štúdii STARS-BNP sa 220 pacientov s chronickým SZ v triedach NYHA II a III randomizovalo do dvoch skupín. Prvá skupina sa liečila podľa aktuálnych odporúčaní, druhá skupina podľa hladín BNP (cieľom bol pokles BNP pod 100 pg/ml). Po 15 mesiacoch sledovania bol kompozitný parameter, mortalita a hospitalizácia pre SZ, signifikantne nižší v skupine liečenej podľa hodnôt BNP (19).

Na druhej strane štúdia TIME-CHF, ktorá porovnávala liečbu riadenú podľa hodnôt NT-proBNP a liečbu podľa symptómov u 499 ambulantných pacientov so SZ, nezistila rozdiel v osude pacientov (20).

Felker a spol. (21) v metaanalýze šiestich kontrolovaných randomizovaných štúdií s vyše 1600 pacientmi zistili, že liečba, ktorá sa titrovala podľa hodnôt BNP alebo NTproBNP, viedla k redukcii celkovej mortality pacientov s chronickým SZ v porovnaní s pacientmi liečenými podľa odporúčaní. Benefit liečby riadenej podľa hladín NP nemusí byť zjavný u starších pacientov so signifikantnými komorbiditami. Keďže nie sú známe subanalýzy u pacientov s ťažkou renálnou insuficienciou, resp. títo pacienti neboli do štúdií zaradovaní, nie je známe, či liečba riadená podľa hladín NP je pre pacientov so závažnou renálnou insuficienciou prínosná.

Stále však nie je objasnené, či vieme modifikovať riziko, ktoré natriuretické peptidy typu B predikujú. Predpokladá sa, že pacienti s vysokými plazmatickými hladinami NP typu B vyžadujú potentnejšiu a agresívnejšiu liečbu. Chýbajú ale štúdie, ktoré by túto hypotézu potvrdili.

Otvorenou je otázka frekvencie stanovenia NP typu B počas hospitalizácie pacienta pre dekompenzované SZ. Niektorí autori navrhujú tri merania: prvé v deň prijatia, druhé na nasledujúci deň a tretie v deň prepustenia (22). Dhaliwal a spol. (23) navrhujú dve merania, pri prijatí a pri prepustení. Ukázali, že 50 % pokles NP typu B pri prepustení v porovnaní s hodnotou pri prijatí sa spája so signifikantne nižšou mortalitou a rehospitalizáciou pre SZ počas nasledujúcich 360

dní. Aj na základe vlastných skúseností považujeme za najcennejšie stanovenie NP typu B v čase optimálneho kardiálneho stavu (väčšinou pri prepustení).

Na našom pracovisku vyšetrujeme natriuretické peptidy typu B od roku 2001. Do roku 2007 sme vyšetrovali BNP pri lôžku pacienta, od roku 2007 NT-proBNP v biochemickom laboratóriu. BNP pružne reaguje na zmenu hemodynamiky už v priebehu niekoľkých desiatok minút (24, 25). Z hľadiska klinického využitia považujeme za lepšie reprodukovateľné hodnoty BNP, ktoré sa nepohybujú v takom veľkom rozpätí ako hodnoty NT-proBNP. Aj keď literárne údaje sú rozporuplné, naše nepublikované skúsenosti svedčia pre menší vplyv renálnych funkcií na BNP ako na NT-proBNP. Taktiež interpretácia hodnôt NT-proBNP vo vyšších vekových skupinách je náročnejšia ako pri BNP. Žiaľ, neexistujú ekvivalentné hodnoty oboch natriuretických peptidov.

LITERATÚRA

1. McCullough, P.A., Omland, T., Maisel, A.S. *B-type natriuretic peptides: a diagnostic breakthrough for clinicians*. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 72-80.
2. Lesný, P., Gonçalvesová, E. *Význam BNP a NT-proBNP pri predikcii kardio-vaskulárneho rizika*. *Kardiolog. Prax* 2007; 5(3): 185-188.
3. Wu, A.H.B. *Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results*. *Am Heart J* 2006; 152: 828-834.
4. O'Hanlon, R., O'Shea, P., Ledwidge, M., et al. *The biologic variation of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable heart failure patients*. *J Cardiac Fail* 2007; 13: 50-55.
5. Maisel, A.S., Krishnaswamy, P., Nowak, R.M., et al. *Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure*. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-67.
6. Januzzi, J.L. Jr, Camargo, C.A., Anwaruddin, S., et al. *The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study*. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-54.
7. Weber, M., Hamm, C. *Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine*. *Heart* 2006; 92: 843-49.
8. Januzzi, J.L. Jr., Bayés-Genís, A. *NT-proBNP as a biomarker in cardiovascular diseases*. Barcelona: Thomson Reuters, 2008, s. 216.
9. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. *Eur*

Heart J 2008; 29: 2388-442.

10. Jakubík, P., Janota, T., Widimský, J. Jr, et al. Impact of essential hypertension and primary aldosteronism on plasma brain natriuretic peptide concentration. *Blood Press* 2006; 15: 302-07.

11. Corell, P., Gustafsson, F., Kistorp, C., et al. Effect of atrial fibrillation on plasma NT-proBNP in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2007; 117: 395-402.

12. Ogawa, A., Seino, Y., Yamashita, T., et al. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circ J* 2006; 70: 1372-78.

13. Vuilleumier, N., Righini, M., Perrier, A., et al. Correlation between cardiac biomarkers and right ventricular enlargement on chest CT in non massive pulmonary embolism. *Thromb Res* 2008; 121: 617-24.

14. Abroug, F., Ouanes-Besbes, L., Nciri, N., et al. Association of left-heart dysfunction with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic performance of cardiac biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 990-96.

15. Pokorná, V., Jurkovičová, O. Diferenciálna diagnóza zvýšených hladín NTproBNP. *Cardiol* 2009; 18: 263-70.

16. Clerico, A., Fontana, M., Zyw, L., et al. Comparison of the diagnostic accuracy of brain natriuretic peptide (BNP) and the N-terminal part of the propeptide of BNP immunoassays in chronic and acute heart failure: A systematic review. *Clin Chem* 2007; 53: 813-22.

17. NACB Writing Group. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: Use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 2086-96.

18. Alehagen, U., Svensson, E., Dahlstrom, U. Natriuretic peptide biomarkers as information indicators in elderly patients with possible heart failure followed over six years: A head-to head comparison of four cardiac natriuretic peptides. *J Card Fail* 2007; 13: 452-61.

19. Jourdain, P., Jondeau, G., Funck, F., et al. Plasma brain natriuretic peptide-guided therapy to improve outcome in heart failure: the STARS-BNP Multicenter Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1733-9.

20. Pfisterer, M., Buser, P., Rickli, H., et al. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: The trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383-92.

21. Felker, G.M., Hasselblad, V., Hernandez, H.F., et al. Biomarker-guided therapy in chronic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2009; 158: 422-30.

22. Wu, A.H.B., Smith, A., Apple, F.S. Optimum blood collection intervals for B-type natriuretic peptide testing in heart failure patients. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1562-63.

23. Dhaliwal, A.S., Ceswal, A., Pritchett, A.M., et al. How much reduction is needed in BNP levels to reduce future clinical events with treatment during hospitalization for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 79: 72A.

24. Lesný, P., Gonçalvesová, E., Luknár, M., et al. BNP changes in acute hemodynamic test in chronic heart failure patients. *Eur J Heart Fail.* 2004; 3(Suppl 1): S39.

25. Gonçalvesová, E., Lesný, P., Luknár, M., et al. Brain natriuretic peptide is powerful predictor of elevation of ventricular filling pressures in patients with advanced congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003; 24Suppl: 532.

MUDr. Peter Lesný

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.

Pod Krásnou Hôrkou 1, 833 48 Bratislava

Tel.: 59320264

e-mail: peter.lesny@nusch.sk

Postihnutie myokardu pri Fabryho chorobe

Solík Peter, Lesný Peter, Luknár Milan, Varga Ivan,
Goncalvesová Eva

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Bratislava



SÚHRN: Fabryho choroba je progresívne multisystémové ochorenie. Patrí medzi vzácne, dedičné, metabolické, tzv. lyzozómové ochorenia. Podstatou ochorenia je mutácia génu lokalizovaného na dlhom ramienku X-chromozómu, kódujúceho lyzozomálny enzým alfa-galaktozidáza A. Čiastočné alebo úplné chýbanie aktivity tohto enzýmu má za následok hromadenie štiepných produktov glykosfingolipidov v lyzozómoch rôznych buniek. Postihnutie sa týka predovšetkým endotelových buniek a preto medzi hlavné manifestácie ochorenia patrí kardio-vaskulárne postihnutie. Bez liečby je prognóza pacientov nepriaznivá, pričom platí, že prognóza mužov je horšia ako žien. Príčinou úmrtia sú najmä kardio-vaskulárne príhody a zlyhanie obličiek. Vďaka enzýmovej substitučnej liečbe došlo k významnému zlepšeniu prognózy pacientov.

Kľúčové slová: Fabryho choroba, lyzozómové ochorenia, angiokeratómy, hypertrofia myokardu, enzýmová substitučná terapia.

Cardiac Manifestations Of Fabry Disease

SUMMARY: Fabry disease is a progressive multi-system illness. It is a rare, inherited, metabolic dysfunction, called lysosomal storage disease. In essence, due to a x-linked recessive mutation, it causes a deficiency of enzyme alpha-galactosidase A, encoded by GLA. Partial or complete lack of activity of this enzyme results in the accumulation of glycolipid (glybotriaosylceramide) within various cells. The condition affects endothelial cells particularly, and therefore, one of the main manifestations of the disease include cardiac and kidney complications. Without treatment, Fabry disease has a poor prognosis, with male patients generally experiencing more severe symptoms than female patients. Common causes of death result from cardio-vascular and kidney related failures. Enzyme Replacement Therapy significantly improved prognosis of patients suffering from Fabry Disease.

Keywords: Fabry disease, lysosomal Storage disease, angiokeratomas, myocardial hypertrophy, enzyme replacement therapy.

V ľudskom organizme dochádza k neustálej obnove tkanív. Je zabezpečená odumieraním jednotlivých buniek a ich nahradením novými bunkami. Aby obnova mohla prebiehať, je potrebné zabezpečiť odbúranie jednotlivých stavebných zložiek buniek tak, aby sa dali opäť využiť. Jednou takouto stavebnou zložkou je skupina látok, zložená z bielkovín a polysacharidov (glykosfingolipidy). Na ich odbúranie je potrebná celá kaskáda enzýmov, ktoré sú v bunke uložené v lyzozómoch. Ak dôjde k nedostatočnej funkcii alebo k úplnému chýbaniu aktivity niektorého z týchto enzýmov, naruší sa odbúravanie látok a v lyzozómoch buniek dochádza k hromadeniu príslušného metabolitu. Môže ním byť postihnutý nervový systém, cievy, srdce, obličky, zmyslové orgány a pod. Môžeme teda hovoriť o multisystémovom ochorení.

Epidemiológia, genetika a patofyziológia

Fabryho choroba je najčastejším lyzozómovým ochorením. Vyskytuje sa vo všetkých etnických skupinách. Odhadovaná prevalencia Fabryho choroby je od 1:40 000 v populácii mužov a 1:117 000 v celej populácii. Posledné výskumy založené na genetickom skríningu ukázali, že ochorenie je 20-krát častejšie, ako sa predpokladalo. Výskyt sa blíži jednému postihnutému na 1 500 mužských novorodencov. Podstatou ochorenia je mutácia génu lokalizovaného na dlhom ramienku X-chromozómu, kódujúceho lyzozomálny enzým alfa-galaktozidáza A (alfa-Gal A). Nakoľko je genetická informácia pre tento enzým umiestnená na chromozóme X, ochorenie sa v plnej miere vyvinie v prípade mužov a ženy sú postihnuté menej významne. Pri odovzdávaní genetickej informácie ženy odovzdávajú náhodne jednej polovici svojich ženských i mužských potomkov chromozóm zdravý, druhej polovici poškodený. Vzhľadom na uvedené, je v prípade žien postihnutá polovica potomkov. Synovia, ktorí zdedia postihnutý gén (hemizygoti), budú mať Fabryho chorobu. Dcéry, ktoré gén zdedia, ju budú mať takisto, pričom môžu vykazovať široké spektrum klinického postihnutia (heterozygotky). Muži odovzdávajú svoj jediný chromozóm X (s chybnou genetickou informáciou) len dcéram, synom odovzdávajú len chromozóm Y. Preto majú všetky dcéry otcov postihnutých Fabryho chorobou defektný gén a naopak synovia sú vždy zdraví.

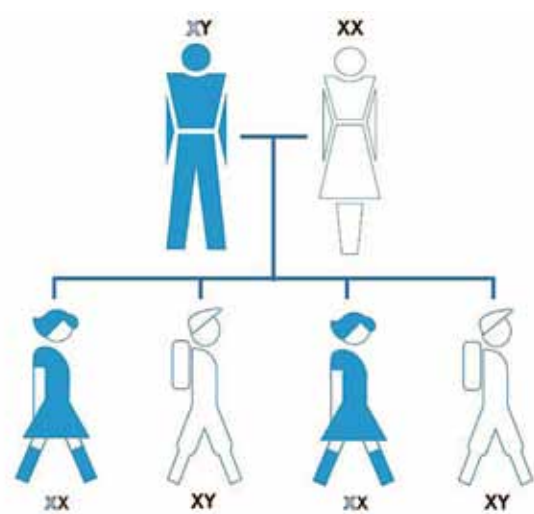
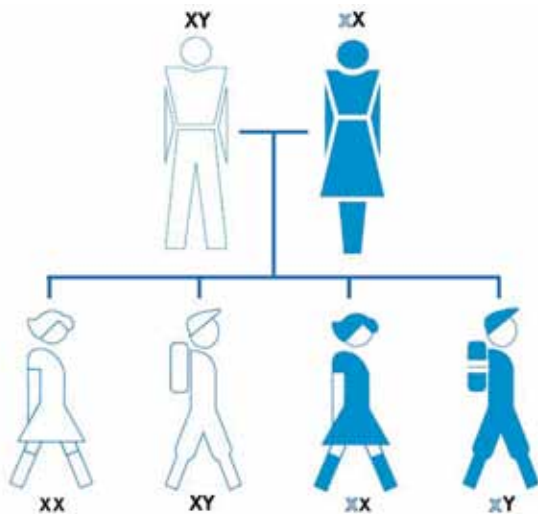
Defekty génu pre alfa-Gal A sú heterogénne a zahŕňajú viac ako 400 doteraz známych mutácií, ktoré sú zaznamenané v Databáze ľudských génových mutácií (Human Gene Mutation Database). Väčšina postihnutých rodín má

svoju špecifickú, „privátnu“ mutáciu, vyskytujúcu sa len v konkrétnej rodine a práve široká škála mutácií môže vysvetľovať variácie klinického obrazu Fabryho choroby. Aj keď pozitívna rodinná anamnéza je silným indikátorom Fabryho choroby, boli opísané aj príležitostné de novo alebo spontánne mutácie. Negatívna rodinná anamnéza teda nevylučuje diagnózu Fabryho choroby.

Presný patogenetický mechanizmus spájajúci akumuláciu glykosfingolipidov s ischemickým poškodením tkaniva nie je jasný, môžu sa na ňom podieľať zmeny hrúbky cievnej steny až oklúzia lúmenov ciev spôsobené nahromadením patologického materiálu v endotelových bunkách, narušenie rovnováhy medzi vazodilatačnými a vazokonstrikčnými mechanizmami a trombotické a tromboembolické komplikácie. Pretrvávajúce hromadenie GL-3 a následná dysfunkcia postihnutých buniek (napr. uvoľňovanie určitých látok) a tkanív (napr. ischemia) môžu vyvolať postupnú kaskádu orgánovo-špecifických patologických procesov, ktoré môžu zahŕňať protizápalové alebo neurohumorálne mechanizmy (uvoľnenie cytokínov, rastových faktorov a iné). V dôsledku toho sa môžu najmä v obličkách, srdci a cerebrovaskulárnom systéme vyvinúť tkanivové zmeny vo forme remodelácie tkaniva, hypertrofie, zápalu, fibrózy alebo sklerózy, ktoré môžu časovo značne predchádzať klinické príznaky.

Klinické prejavy

Každý pacient s Fabryho chorobou je unikátny z hľadiska veku pri manifestácii prvých príznakov, kombinácie klinických prejavov, progresie ochorenia a výskytu sprievodných ochorení. Hoci existuje výrazná fenotypová va-



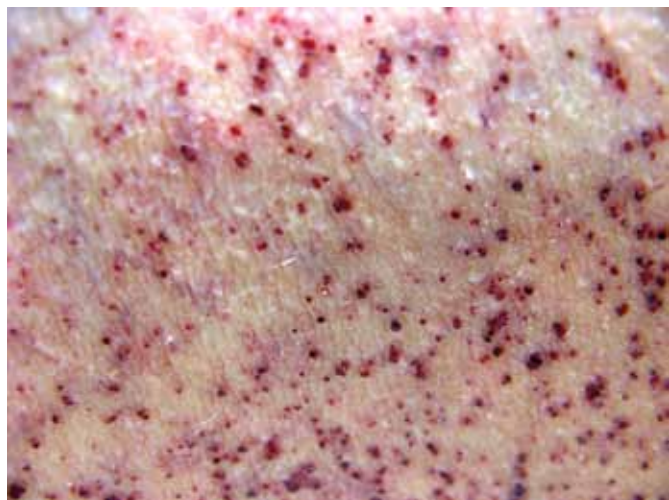
Schematické zobrazenie dedičnosti Fabryho choroby

riabilita, takmer všetkým mužom a väčšine ženských heterozygotiek sa rozvinú prvé príznaky už v detstve, čo spôsobuje značnú morbiditu i napriek absencii orgánovej dysfunkcie. Boli opísané tri rôzne fenotypy ochorenia: 1. klasická Fabryho choroba, prítomná vo väčšine prípadov mužov, ktorí majú menej ako 1 % reziduálnej enzýmovej aktivity; 2. kardiálny typ (s prevažujúcim alebo výhradným srdcovým postihnutím) je opísaný pri niektorých mužoch s reziduálnou enzýmovou aktivitou 1 až 10 % a 3. ženský typ ochorenia, kde závažnosť postihnutia môže siahť od klasického ťažkého mužského typu až po formu bez akýchkoľvek klinických príznakov. Jednotlivé prejavy Fabryho choroby sú uvedené v tabuľke.

Kardio-vaskulárne postihnutie

Srdce majú postihnuté prakticky všetci pacienti s Fabryho chorobou. K ukladaniu patologického substrátu dochádza nielen v endotelových bunkách arteriál, ale rovnako aj v bunkách hladkého svalstva ciev. Následkom je zníženie koronárnej rezervy, endotelová dysfunkcia a ischemia. K ukladaniu GL-3 dochádza aj v samotných kardiomyocytoch, ktoré reagujú hypertrofiou, ale aj apoptózou a následnou fibrózou. Hypertrofia sa prejavuje zhrubnutím všetkých stien, ktoré často neodlíšiteľne pripomína hypertrofickú kardiomyopatiu. Fibróza sa prejavuje predilekčne v posterolaterálnej oblasti bazálnych segmentov myokardu a jej vznik spravidla predstavuje nepriaznivú prognózu a zlú odpoveď na liečbu. Hypertrofia je spojená s poruchou plnenia ľavej komory.

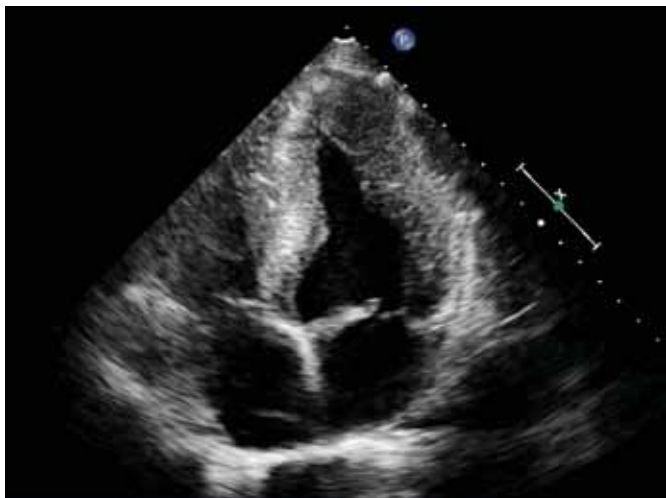
Detailné zobrazenie angiokeratómov pacienta s Fabryho chorobou (foto autor).



Pacienti majú prejavy srdcového zlyhávania predovšetkým v dôsledku diastolickej dysfunkcie. Systolické srdcové zlyhávania je vzácné.

ORGÁNOVÝ SYSTÉM	POSTIHNUTIE
nervový systém	akroparestézie, bolestivé krízy, rekurentná horúčka cievne mozgové príhody v mladom veku lézie bielej /sivej hmoty poruchy sluchu, tinnitus, vertigo nystagmus, diplopia psychické problémy (napr. depresia)
koža	angiokeratómy hypohidróza / anhidróza
oči	zákal šošovky a rohovky vaskulopatia sietnice a spojovky
tráviaci trakt	nevoľnosť, vracanie, hnačka postprandiálny meteorizmus a bolesti, pocit sýtosti spomalená peristaltika, strata gastrokolického reflexu nepriberanie na hmotnosti
obličky	mikroalbuminúria, proteinúria znížená koncentračná schopnosť zníženie glomerulárnej filtrácie až zlyhanie obličiek renálna hypertenzia
srdce	arytmie hypertrofia ľavej komory infarkt myokardu postihnutie chlopní
pľúca	kašeľ obštrukcia dýchacích ciest
kosti	osteopénia až osteoporóza

Postihnutý je aj prevodový systém srdca. Spočiatku majú pacienti krátky PQ interval pripomínajúci preexcitáciu a pokojovú bradykardiu, neskôr ale vznikajú poruchy prevodu vo forme ramienkových alebo atrioventrikulárnych blokád rôzneho stupňa. Nezriedka je potrebná implantácia trvalého kardiostimulátora. Ten potrebu-



Echokardiografický nálezy hypertrofie myokardu pacienta s Fabryho chorobou (foto autor).

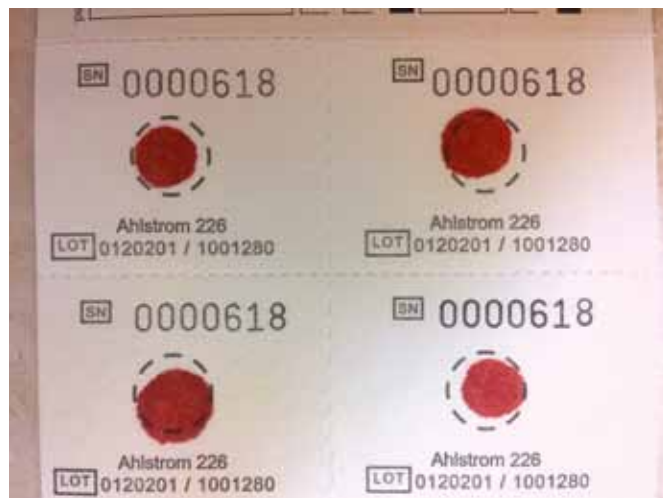
jú aj pacienti, ktorí pre chorobu trpia celkom typickou chronotropnou inkompetenciou. Pacienti sú ohrození aj vznikom rôznych arytmií. Častým je flutter a hlavne fibrilácia predsiení. Ich vznik je jedným z možných dôvodov vzniku systémovej embolizácie vrátane mozgovej. Najzávažnejšou arytmiologickou komplikáciou Fabryho choroby je vznik komorových porúch rytmu, ktoré sú jednou z príčin úmrtí. Príčinou úmrtia môže byť aj srdcové zlyhanie či infarkt myokardu.

Prognóza

Kauzálna neliečba pacienti majú závažnú prognózu. V prípade hemizygotných mužov sa udáva priemerná dĺžka života 40 až 45 rokov. Heterozygotné ženy majú prognózu lepšiu. Hlavnou príčinou smrti pacientov s Fabryho chorobou bývajú arytmie, náhle koronárne a cievne mozgové príhody a komplikácie súvisiace s chronickým srdcovým a renálnym zlyhaním.

Diagnostika Fabryho choroby

Diagnóza Fabryho choroby vychádza z dôkladnej anamnézy pacienta a z klinického obrazu ochorenia (akroparestézie, febrilné a algické krízy, angiokeratómy, multisystémové postihnutie). Ďalej z oftalmologického vyšetrenia štrbinovou lampou (cornea verticillata). Nevyhnutné je EKG a echokardiografické vyšetrenie, ako aj vyšetrenie morfológie a funkcie obličiek. Typický je bioptický nálezy ukladania patologického materiálu v postihnutých tkanivách. Diagnózu je potrebné potvrdiť dôkazom enzymatického defektu, t.j. zníženej aktivity alfa-Gal A. Toto je možné zistiť metódou tzv. „suchej kvapky“,



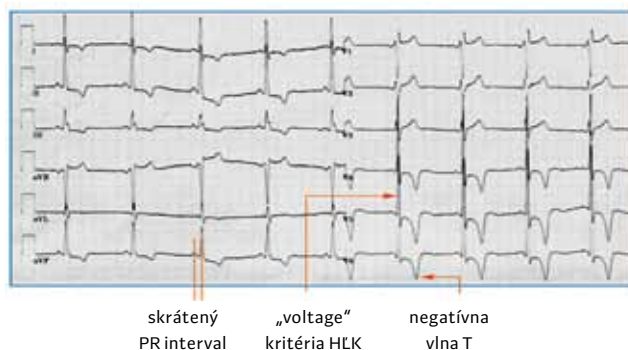
Pohľad na test „suchou kvapkou“ (foto autor).

kedy sa vyšetruje enzymová aktivita alfa-Gal A v plazme (možno ju však vyšetriť aj v periférnych leukocytoch alebo vo fibroblastoch). Deficit alfa-Gal A je nevyhnutné potvrdiť aj následným genetickým vyšetrením (dôkaz špecifickej mutácie génu pre alfa-Gal A). Keďže ide o dedičné ochorenie, aj neskoré určenie diagnózy má svoj význam, lebo sa tým vytvorí možnosť včasnej diagnostiky a účinnej terapie pre iných postihnutých členov potenciálne ohrozenej rodiny.

Liečba

Symptomatická liečba spočíva v tlmení bolesti podávaním analgetík či gabapentínu. Podávame ACE-inhibítory alebo sartany s cieľom spomaliť rýchlosť redukcie renálnej funkcie, ako v terapii srdcového zlyhávania. Pri závažných prevodových poruchách je potrebná implantácia kardiostimulátora, resp. defibrilátora. Pacientom

Typické zmeny na EKG pacienta s Fabryho chorobou.



indikujeme antiagregačnú liečbu v prevencii rekurencie mozgových príhod, resp. antikoagulačnú liečbu pri fibrilácii predsiení.

Veľkým prínosom je možnosť kauzálnej liečby aplikáciou chýbajúceho enzýmu alfa-Gal A. V súčasnosti sú na enzymatickú substitučnú terapiu (Enzyme Replacement Therapy — ERT) registrované dva rekombinantné preparáty, a to agalzidáza alfa — Replagal® a agalzidáza beta — Fabrazyme®. Oba preparáty sa podávajú vo forme intravenózneho infúzie.

Záver

Fabryho choroba patrí medzi vzácne ochorenia, tzv. orphan disease. Práve nízky výskyt v populácii spolu s nepoznaním prejavov ochorenia je príčinou, prečo mnoho pacientov blúdi po ordináciách rôznych špecialistov bez toho, aby im bola stanovená správna diagnóza a začatá potrebná ERT. Len vďaka včasnému odhaleniu ochorenia a skorej ERT je možné zlepšiť kvalitu života, ako aj samotnú prognózu pacientov. Diagnostikou a liečbou pacientov s Fabryho chorobou sa v Slovenskej republike systematicky zaoberá Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca Národného ústavu srdcových a cievnych chorôb v Bratislave v spolupráci s II. detskou klinikou Detskej fakultnej nemocnice s poliklinikou v Bratislave. V prípade podozrenia na Fabryho chorobu je možné na uvedené pracoviská pacienta odoslať.

LITERATÚRA

1. Desnick R., Ioannou Z., Eng C.: Alpha-Galactosidase A deficiency: Fabry disease. In: Scriver CR BA, Sly WS, Valle D, editor. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. 8th ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2001:3733-74.
2. Meikle P. J., Hopwood J. J., Clague A.E. et al.: Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 1999; 281(3):249-54.
3. Spada M., Pagliardini S., Yasuda M. et al.: High incidence of late-onset Fabry disease revealed by newborn screening. *Am J Hum Genet*. 2006; 79(1):31-40.
4. The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff. United Kingdom, www.hgmd.org.
5. DeGraba T., Azhar S., Dignat-George F. et al.: Profile of endothelial and leukocyte activation in Fabry patients. *Ann Neurol*. 2000; 47(2):229-33.
6. Kolodny E., Pastores G.: Anderson-Fabry disease: extrarenal, neurologic manifestations. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13:150-3.
7. Schiller PJ, Itin PH.: Angiokeratomas: an update. *Dermatology* 1996; 193(4): 275-82.
8. Sessa A., Meroni M., Battini G., et al.: Renal pathological changes in Fabry disease. *J Inher Metab Dis*. 2001; 24:66-70.
9. Kampmann C., Wiethoff C. M., Perrot A. et al.: The heart in Anderson Fabry disease. *Z Kardiol*. 2002; 91(10): 786-95.
10. Linhart A., Dostálová G., Goláň L.: Fabryho choroba — bežnejší, než si myslíte. *Medicina po promoci* 2011; 4: 78-82.
11. Kákošová V.: Fabryho choroba a možnosti jej liečby enzymovou substitučnou terapiou, *Klin Farmakol Farm* 2007; 21:27-30.
12. Barbey F., Brakch N., Linhart A. et al.: Cardiac and vascular hypertrophy in Fabry disease: evidence for a new mechanism independent of blood pressure and glycosphingolipid deposition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006; 26(4): 839-44.
13. Eng C. M., Guffon N., Wilcox W.R. et al.: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A — replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med*. 2001; 345(1):9-16.

MUDr. Peter Solík

Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a. s., Bratislava

Pod Krásnou hôrkou 1

833 48 Bratislava

e-mail: peter.solik@nusch.sk

tel: 02/59320264

Koenzým Q10 a srdcovo-cievne ochorenia

Prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.

Prednosta Centra excelentnosti pre výskum aterosklerózy UPJŠ Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura

MUDr. Ján Fedačko, PhD.

III. Interná klinika

Centrum excelentnosti pre výskum aterosklerózy UPJŠ Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura

Koenzým Q10 je prirodzene prítomný v našej potrave. Nachádza sa najmä v bravčovom mäse, vnútornostiach, rybách, zelenine, sóji, ale i ďalších potravinách. Okrem toho koenzým Q10 (alebo ubiquinón) nájdeme takmer vo všetkých bunkách ľudského tela, najväčšie množstvo (absolútna hmotnosť) sa však nachádza v priechne pruhovalých svaloch. Jeho najväčšiu koncentráciu však pozorujeme v srdci. Uvedená skutočnosť poukazuje na dôležitosť tejto látky pre metabolické procesy prebiehajúce v srdci, pretože je to práve koenzým Q10, bez ktorého nie je možná tvorba energie v tomto orgáne (katalyzuje tvorbu energetického substrátu, premenu tzv. adenoindifosfátu (ADP) na adenoindrifosfát (ATP), bez ktorého nie je možná normálna funkcia srdca).

Biosyntéza koenzýmu Q10 prebieha v ľudskom organizme z aminokyseliny tyrozínu. Je to mnohostupňový zložitý proces, ktorý si vyžaduje prítomnosť prinajmenšom ôsmich vitamínov a ďalších dôležitých substancií pochádzajúcich prevažne z rastlinnej potravy. Aj to poukazuje na skutočnosť, že nedostatok ktorejkoľvek látky zúčastňujúcej sa syntézy môže viesť k jeho neželanému deficitu a preto je určite dôležitý aj príjem Q10 potravou, respektíve vo forme výživových doplnkov, predovšetkým pri jeho dokázanom deficite.

Značná časť koenzýmu Q10 sa v tele nachádza v redukovanej forme s výnimkou mozgu a pľúcneho tkaniva. Za normálne hladiny koenzýmu Q10 v plazme sa považujú hodnoty od 0,75 — 1,0 ug/ml. Celkové množstvo koenzýmu Q10 v ľudskom tele sa odhaduje na 1,0 až 1,5 g. S vekom množstvo koenzýmu Q10 v tele klesá (pokles začína zhruba okolo 25. roku života). Navyše, prívod potravou je často zväčša nedostatočný, ako to ukázali aj mnohé výskumy. Napríklad v Dánsku sa priemerný denný prívod obyvateľstva odhaduje na 3 až 5 mg, pričom za optimálne hodnoty sa považujú množstvá v rozmedzí od 10 do 30 mg denne u zdravých jedincov. Odlišná situácia je v prípade mnohých ochorení, ktoré sa spájajú s deficitom koenzýmu Q10, tak kardio-vaskulárnych, ako aj nekardio-vaskulárnych. Spomedzi

najčastejších stavov spojených s deficitom koenzýmu Q10 v ľudskom tele sa uvádza ateroskleróza vo všetkých jej formách a lokalizáciách, predovšetkým však v koronárnom riečisku. Veľmi často ju sprevádzajú rôzne komplikácie, najmä kongestívne chronické srdcové zlyhávanie, ďalej stavy po aortokoronárnej bypassovej chirurgii, pri sprievodnej liečbe statínmi, kardiomyopatiách, niektorých arytmiách, prolapse mitrálnnej chlopne, ale aj artériovej hypertenzii.

Spomedzi nekardio-vaskulárnych ochorení, pri ktorých bol zaznamenaný deficit koenzýmu Q10 je potrebné uviesť najmä Parkinsonovský syndróm, choroby periodontu, onkologické ochorenia, ale i deficit navodený liečbou cytostatikami. Úspech suplementácie koenzýmom Q10 závisí tiež od jeho dostatočnej rezorpcie, ktorá je daná nielen prítomnosťou tukového prostredia (je liposolubilný), ale hlavne jeho biologickou dostupnosťou, ktorá závisí aj od jeho formy. Z tohto pohľadu sú najefektívnejšie biologicky aktívne, kryštalické formy koenzýmu Q10. Koenzým Q10 totiž existuje v dvoch formách — oxidovanej ako ubiquinón a redukovanej ako ubiquinol. Ubiquinol a jeho redukovaná forma predstavujú výhodu z hľadiska podávania a napokon aj z hľadiska dosiahnutia plazmatických hladín, respektíve hladín koenzýmu Q10 v jednotlivých tkanivách. Na rozdiel od ubiquinónu (kde je potrebná najprv reakcia, ktorá kata-

Vedecký prelom

Sila aktívnej formy koenzýmu Q10 je až trojnásobná



Bio-Active Q10 UniQinol je aktívny koenzým Q10, ktorý je adsorbovaný bez toho, aby bola potrebná aktivácia telesnými enzymatickými procesmi. Štúdie ukázali, že Bio-Active Q10 UniQinol dosahuje 3x rýchlejší nárast hladiny koenzýmu Q10 v tele v porovnaní s podobným množstvom bežného koenzýmu Q10. Je preto **obzvlášť prínosný pre osoby vyššieho veku, fajčiarov a chronicky chorých (diabetici, kardiáci a pod.) a vrcholových športovcov.**

Výhody aktívneho koenzýmu Bio-Active Q10:

- Redukovaná mikrokryštalická forma koenzýmu Q10
- Je adsorbovaný priamo, bez nutnosti enzymatickej premeny.
- Dosahuje rýchlejší a vyšší nárast hladiny koenzýmu Q10 v tele.
- Dosahuje až trojnásobnú silu v porovnaní s bežným koenzým Q10.



Výživový doplnok

Bio-Active Q10 UniQinol® dostanete v každej lekární bez predpisu.

lyzuje jeho premenu práve na ubiquinol) je možné pri použití ubiquinolu dosiahnuť lepší terapeutický efekt aj pri použití nižších dávok.

Ateroskleróza a koenzým Q10

Aterosklerózu definujeme ako zápalové degeneratívno-proliferatívne ochorenie. Z pohľadu definície vyplývajú možné benefity spojené so suplementáciou koenzýmom Q10, odvodené od jeho protizápalových a antioxidačných účinkov, čo vedie k zábrane oxidácie LDL-cholesterolu (len oxidovaný LDL cholesterol má schopnosť udržať sa v cievnej stene). Koenzým Q10 tiež inhibuje, respektíve zastavuje produkciu niektorých zápalových cytokínov a chemokínov, čo môže viesť k spomaleniu procesu aterogenézy. V experimentálnej štúdii na myšiach bolo okrem iného dokázané, že suplementácia koenzýmom Q10 viedla k zvýšeniu jeho obsahu v aorte, srdci, mozgu a vo svaloch. Podstatným zistením tejto štúdie bola skutočnosť, že sa zmenšila veľkosť aterosklerotických plátov. Ďalšie štúdie ukázali možný benefit koenzýmu Q10 aj pre pacientov s ischemickou chorobou srdca a námaňovou anginou pectoris, čo zrejme súvisí so zásahom koenzýmu Q10 do energetiky myokardiálneho metabolizmu.

Srdcové zlyhanie a koenzým Q10

Chronické srdcové zlyhávanie predstavuje jeden z najpálčivejších problémov súčasnej medicíny. V 21. storočí sa predpokladá, že nadobudne epidemické rozmery, paradoxne i vzhľadom k zlepšenej liečbe tak ostatných kardio-vaskulárnych, ale aj nekardio-vaskulárnych ochorení. V patogenéze srdcového zlyhávania sa uplatňuje okrem iného aj oxidačný stres, nedostatočná funkcia a aktivita mitochondrií vedúca k energetickému deficitu, čo predstavuje určite možné pole, kde by sa substitučná liečba koenzýmom Q10 mohla prejavovať pozitívne, možno nielen ovplyvnením jeho symptómov, ale i prognózy znížením morbidít a mortality. Už pionierske japonské štúdie v 60. a 70. rokoch (celkom 15 randomizovaných štúdií s 1 366 pacientmi) priniesli prvé správy o možnom prínose pre pacientov, pretože bolo zaznamenané zlepšenie príznakov srdcového zlyhávania. Pritom v týchto štúdiách boli použité nízke dávky koenzýmu Q10, len 30 mg denne.

V súčasnosti prebieha multicentrická, dvojito zaslepená, randomizovaná morbi-mortalitná klinická štúdia testujúca hypotézu, či pridanie 300 mg koenzýmu Q10 denne oproti placebo pri sprievodnej, v súčasnosti dostupnej liečbe chronického srdcového zlyhávania, povedie nielen k zlepšeniu symptómov týchto pacientov, ale aj ovplyvneniu morbidít a mortality. Nezávisle od tejto skutočnosti v prestížnom Journal of American College of Cardiology bola publikovaná prehľadová práca, ktorá konštatuje, že koenzým Q10 predstavuje nezávislý rizikový faktor úmrtnosti pri chronickom srdcovom zlyhavaní. Efekt pri chronickom srdcovom zlyhavaní zrejme závisí od dosiahnutia určitých koncentrácií koenzýmu Q10 priamo v bunkách srdcového svalu — potrebný vzostup plazmatických hladín aspoň o 200 až 300 % oproti východiskovým hodnotám.

Statíny a koenzým Q10

Statíny dosiahli veľa úspechov na poli medicíny založenej na dôkazoch. Vydobyli si pevnú pozíciu v rámci sekundárnej prevencie ICHS, neskôr i primárnej a v posledných rokoch sa o nich hovorí nielen ako o hypolipemikách, ale aj ako o látkach s takzvanými pleiotrofnými, nelipidovými účinkami. K tomuto záveru došli vedci v nadväznosti na výsledky viacerých klinických štúdií, ktoré nedokázali vysvetliť pokles morbidít a mortality pri liečbe statínmi len poklesom aterogénnych lipidov. Ako najdôležitejšie pleiotropné účinky sú v súčasnosti uvádzané protizápalové, antitrombotické, antiproliferačné, ďalej úprava



endotelovej dysfunkcie, ktoré vo všeobecnosti vedú k stabilizácii ateromového plátu. V tejto súvislosti sa menej hovorí o negatívnom pleiotropnom účinku statínov (inhibítory 3-HMG Co A reduktázy), ktorý súvisí s ich mechanizmom účinku, a to blokádou tohto enzýmu. Dochádza nielen k blokáde tvorby cholesterolu, ale tiež i k blokáde syntézy endogénneho koenzýmu Q 10. Koenzým Q 10 je mimoriadne dôležitou substanciou nielen z hľadiska energetiky myokardu, ale aj stability bunkových membrán, vrátane myocytov, ktoré sa tak stávajú náchylnými na poškodenie s následnou myopatiou, respektíve myozitídou a v najhoršom prípade rabdomyolýzou. V súčasnosti existuje viacero prác dokumentujúcich možný negatívny efekt statínov na diastolickú funkciu ľavej komory v súvislosti so zníženou hladinou endogénneho koenzýmu Q10 a následnou úpravou tejto poruchy substitučnou terapiou koenzýmom Q10. Liečba statínmi navyše vedie k inhibícii syntézy viacerých proteínov závislých od selénu, ktoré zrejme majú vzťah k polyneuropatickému poškodeniu. Existuje mnoho pacientov užívajúcich statíny, trpiacich atypickými bolesťami s normálnymi hladinami kreatínkinázy bez klinických prejavov myopatie, v prípade ktorých je potrebné myslieť aj na možnosť polyneuropatie. Statíny sa budú zrejme v blízkej budúcnosti podávať stále viac a viac, pretože sú spojené so značným klinickým benefitom. Ak sa však máme pridržiavať Hippokratovho „primum nil nocere“, teda predovšetkým nepoškodiť, potom je namieste každá aktivita vedúca k zvyšovaniu bezpečnosti terapie.

Na základe známych skutočností by bolo zrejme rozumné pacientom užívajúcim statíny, ktorí majú možné vedľajšie účinky tejto liečby (svalová slabosť, svalové bolesti, svalové kŕče, svalová únavnosť) indikovať aj substitučnú liečbu koenzýmom Q 10, čo sme pred časom potvrdili aj v našej randomizovanej, placebom kontrolovanej dvojito

zaslepanej štúdii, výsledky ktorej sme prezentovali na kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti.

Úprava životného štýlu

Navzdory úspechom medicíny v posledných desaťročiach je úmrtnosť na kardio-vaskulárne ochorenia stále vysoká. Ani široká škála farmakoterapie kombinovaná s invazívnymi procedúrami nedokáže dostatočne eliminovať nepriaznivé štatistiky. Na druhej strane sa často zabúda na základ terapie mnohých ochorení, ktorým je i pri kardio-vaskulárnych ochoreniach úprava životného štýlu, zlepšenie stravovacích návykov, dostatok pohybu, ale i správny dostatočný prívod mnohých mikronutrientov. Ako ukázal i tento stručný prehľad, už dnes disponujeme pomerne silnou medicínou dôkazov svedčiacich pre pozitívne účinky koenzýmu Q10. Okrem toho netreba zabúdať i na možné vedľajšie účinky terapie mnohých účinných farmák (statínov), ktoré by takisto bolo možné obmedziť suplementáciou koenzýmu Q10. Viaceré klinické štúdie už priniesli alebo pravdepodobne prinesú dôkazy o prospešnosti suplementácie koenzýmom Q10 predovšetkým pre pacientov s ischemickou chorobou srdca, srdcovým zlyhávaním, ale i ďalšími kardio-vaskulárnymi ochoreniami.

Nakoniec je potrebné zdôrazniť, že nie každý koenzým Q10 dostupný na našom farmaceutickom trhu je rovnako efektívny. Veľmi dôležitá je otázka biologickej dostupnosti koenzýmu Q10, z tohto pohľadu podstatne výhodnejšie sú biologicky aktívne, mikrokryštalické formy koenzýmu Q10, ktoré sa dobre rezorbujú z tráviaceho traktu, a tým zaistia i dostatočné hladiny koenzýmu Q10 v plazme i cieľových tkanivách. Rovnako existuje mnoho dôkazov o tom, že výhodnejšou je aplikácia koenzýmu Q10 v jeho redukovanej forme, teda ubichinolu (dosiahnutie vyšších hladín v cieľových tkanivách pri použití nižších dávok).



Nie je koenzým ako koenzým.

Barnys® Koenzym Q10 dual

Duálna forma koenzýmu Q10 = 2 fázy účinku



Jedinečná kombinácia kryštalickej formy koenzýmu Q10 od svetového lídra japonskej firmy KANEKA a koenzýmu Q10 vo forme mikročastic.

POZNÁMKY

PARTNERI:



bedeker zdravia

Praktická a preventívna kardiológia

Odborná príloha časopisu

Bedeker zdravia

Odborný garant:

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová,
CSc., FESC

Redakčná rada:

prof. MUDr. Ladislav Hegyi, DrSc.

prof. MUDr. Peter Krišťufek, CSc.

prof. MUDr. Ján Breža, DrSc.

prof. MUDr. Milan Kokavec, PhD.

Vydavateľ:

RE-PUBLIC s.r.o.

Cukrová 14, 813 39 Bratislava

Riaditeľka:

Mgr. Iveta Kožková

Editorka:

Mgr. Ivana Baranovičová

Tel: 02/59 324 224

Redaktorka, jazyková korektorka:

Mgr. Zuzana Voštenáková

Administrácia:

Bc. Katarína Kožková

Tel: 02/59 324 225

Grafická úprava:

KUSKUS s.r.o.

kumpán s.r.o.

Tlač:

Patria I., spol. s r. o.

Registračné číslo

MK SR EV 2497/08

ISSN 1337-2734

Upozornenie:

Na všetky príspevky sa vzťahuje autorské právo. Za obsah textov a reklám zodpovedajú ich autori a zadávateľ. Vydavateľ si vyhradzuje právo na skrátenie a formálnu úpravu textu, ako aj na jeho jazykovú úpravu. Vydavateľ si tiež vyhradzuje právo na umiestnenie inzercií a reklamných článkov, pokiaľ nebolo dohodnuté ich umiestnenie so zadávateľom. Kopírovanie a rozširovanie textov, grafov a fotografií, alebo ich častí je povolené len s písomným súhlasom vydavateľa. Uverejnené texty, príspevky a reklamy majú výlučne informatívny charakter a v žiadnom prípade nemôžu nahradiť stanovenie diagnózy odborným vyšetrením, stanoviť liečebný postup, meniť spôsob liečby, alebo ho určovať, najmä užívaním liekov, alebo iných prípravkov, ktoré musia byť vždy vykonávané a konzultované s príslušným odborným lekárom. Vydavateľ nezodpovedá za škody, alebo prípadné neprijemnosti, ktoré by mohli vzniknúť nedodržaním tejto povinnosti.

WARFARIN PMCS

nový

WARFARINUM NATRICUM CLATHRATUM

-  **výhoda – balenie v blistri**
-  **100 tabliet po 2 mg a 5 mg**
-  **jednoduché poľenie**
-  **vyrobené na Slovensku**



WARFARIN PMCS 2 mg, WARFARIN PMCS 5 mg

Zloženie: Warfarinum natricum clathratum 2,17 mg zodpovedá warfarinum natricum 2 mg v 1 tablete. Warfarinum natricum clathratum 5,40 mg zodpovedá warfarinum natricum 5 mg v 1 tablete. **Farmakoterapeutická skupina:** Antikoagulans, antagonistu vitamínu K. **Indikácie:** Terapia a prevencia hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embolizácie; sekundárna prevencia infarktu myokardu a prevencia trombo-embolických komplikácií (porážka alebo systémová embolizácia) po infarkte myokardu; prevencia trombo-embolických komplikácií u pacientov s fibriláciou predsiení, s ochorením srdcových chlopní alebo s náhradami srdcových chlopní; liečba a prevencia tranzitórnych ischemických príhod (TIA) a porážky. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na warfarín alebo pomocné látky; gravidita; hemoragická diatéza (von Willebrandova choroba, hemofília, trombocytopénia, poruchy funkcie krvných doštičiek); ťažká porucha funkcie pečene, cirhóza pečene; neliečená alebo nekontrolovaná hypertenzia; nedávno prekonané intrakraniálne krvácanie, alebo predispozícia k nemu, ako sú aneuryzmy mozgových artérií; poruchy rovnováhy; operácia CNS alebo očí; predispozícia ku krvácaniu do tráviaceho (GIT) a uropoetického traktu, napríklad krvácanie do GIT v anamnéze, divertikulóza, alebo malignity; infekčná endokarditída alebo perikardiálny výpotok; demencie, psychózy, alkoholizmus a iné stavy s nízkou compliance, kedy sa nedá zaručiť bezpečnosť antikoagulačnej terapie. **Nežiaduce účinky:** Menšie alebo väčšie krvácanie, nauzea, vracanie, hnačka, reverzibilné zvýšenie pečenejých enzýmov, cholestatická hepatitída, kumarínová nekróza, syndróm purpurových prstov, alergické reakcie (väčšinou kožná vyrážka). **Interakcie:** Účinok warfarínu zvyšujú salicyláty, allopurinol, metronidazol, azitromycín, erytromycín, klaritromycín, te-tracyklín, norfloxacin, ofloxacin, kotrimoxazol, sulfafurazol, flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, mikonazol, amiodarón, propafenón, chinidín, digoxín, chinín, steroidné hormóny, tamoxifén, statíny, fibráty, disulfiram, fenylbutazón, interferón alfa a beta, tyroxín. Účinok warfarínu znižujú azatioprin, barbituráty, cyklosporín, dikloxacilín, disopyramid, grizeofulvín, chlórdiazepoxid, chlórthalidón, spironolaktón, karbamazepín, valporát sodný, kloxacilín, merkaptopurín, mesalazín, mitotan, nafcilín, primidón, rifampicín, izoniazid, rofekoxib, trazodón, vitamín C, potraviny bohaté na vitamín K. **Upozornenie:** Opatrnosť je potrebná u pacientov s renálnou alebo hepatálnou insuficienciou, s hypertyreózou alebo hypotyreózou, u starších pacientov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dávkovanie je individuálne podľa protrombinového času. Pacienti s priemernou hmotnosťou (70 kg) a jedincami s hodnotou INR pred liečbou pod 1,2 sa v prvých dňoch podáva vyššia dávka warfarínu (najčastejšie 10 mg), ktorá sa spravidla znižuje na základe výsledku INR. Optimálne hodnoty INR sa pohybujú podľa závažnosti v rozsahu 2,0–3,5. **Balenie:** 50 a 100 tabliet po 2 mg alebo 5 mg. **Dátum revízie textu:** Apríl 2012. S podrobnejšími informáciami sa zoznámte v súhrne charakteristických vlastností lieku. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca:** PRO.MED.CS Praha a. s., Telčská 1, 140 00 Praha 4, Česká republika.

Zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Drevárska 3663/8, 058 01 Poprad, tel.: +421 527 723 048

Obchodné zastúpenie v SR: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Heydukova 12, 811 08 Bratislava 1, tel.: +421 244 880 823

Z Francúzska do srdca Európy

