



PRAKTICKÁ A PREVENTÍVNA

KARDIOLÓGIA

2013

príloha časopisu

bedeker
zdravia



Bayer HealthCare



Z Francúzska do srdca Európy



OBSAH

- 2 | Optimálny manažment liečby kardio-vaskulárnych ochorení pri diabete
prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC a FACP
- 4 | Resynchronizačná liečba srdcového zlyhávania
MUDr. Milan Šašov
- 10 | Odporúčania EKS pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania
doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., FESC
- 12 | Kombinovaná terapia statínmi a fibrátmi – výhody a úskalía
MUDr. Lucia Merkovská
- 16 | Preskripčia pohybovej aktivity v prevencii kardio-vaskulárnych chorôb
MUDr. Peter Horváth
- 20 | Domáci monitoring – nový spôsob kontroly kardiostimulátorov a implantovateľných defibrilátorov
MUDr. Ján Šípk
- 24 | Mechanická trombektómia v liečbe ischemickej mozgovej príhody
MUDr. Matej Vozár
- 29 | Manažment pacientov so závažnou pľúcnou artériovou hypertenziou asociovanou s vrodenou chybou srdca
MUDr. Tatiana Valkovičová
- 34 | Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia
MUDr. Marcela Boháčeková
- 40 | Nebivolol – kardioselektívny betablokátor s vazodilatačným účinkom a jeho použitie v klinickej praxi
MUDr. Marta Filková
- 45 | Farmakologický manažment fibrilácie predsiení
MUDr. Anna Vachulová, PhD.
- 52 | Hypertenzia a ochrana dôležitých orgánov
MUDr. Jana Hasáková
- 54 | Diabetes mellitus – kardio-vaskulárne ochorenie
MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.
- 60 | Praktické aspekty terapie rivaroxabanom pri fibrilácii predsiení
MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.
- 66 | Prevencia ochorení srdca a ciev v detskom veku
MUDr. Viera Vršanská, CSc.

EDITORIÁL



Je mi veľkou ctou a potešením, že sa vám v mene výboru Slovenskej kardiologickej spoločnosti (SKS) môžem prihovoriť v čase konania XVIII. kongresu SKS aj touto formou – prostredníctvom zborníka prác na kardio-vaskulárne témy. Zborník pravidelne vychádza v spolupráci s časopisom Bedeker zdravia pri príležitosti tohto vrcholného podujatia nielen našej odbornej spoločnosti, ale aj celej obce slovenskej kardio-vaskulárnej medicíny. Jeho ambíciou je akcentovať, rozšíriť a prehĺbiť edukačné poslanie kongresu. Tohoročný, už XVIII. kongres SKS, je výnimočný, lebo sa koná v roku 20. výročia existencie SKS ako nezávislej odbornej spoločnosti. Oprávnená a s radosťou môžem ako súčasná prezidentka konštatovať, že v priebehu tohto obdobia sa SKS vďaka systematickým aktivitám vo všetkých oblastiach vzdelávania a podpory výskumu vypracovala na pozíciu jednej z najvýznamnejších odborných spoločností v slovenskej medicíne. I z tohto miesta vyslovujem vďaka všetkým, ktorí v uplynulých dvoch dekádach prispeli k tomuto priaznivému vývoju.

XVIII. kongres SKS so svojím štandardne trojdňovým, postgraduálne ladeným programom zahŕňa prakticky všetky veľké tematické okruhy v kardio-vaskulárnej medicíne, živé prezentácie diagnostík, ako aj najnovšie odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti. Prezentujú ich významní domáci a zahraniční odborníci, ktorí, ako som presvedčená, prinášajú zo „svojej dielne“ to najlepšie z najlepšieho. Príloha obľúbeného periodika Bedeker zdravia „Praktická a preventívna kardiológia“ by mal predstavovať predĺženie ruku edukačnej platformy kongresu v písanej podobe. Nakoľko je určený všetkým zdravotníckym profesionálom v kardio-vaskulárnej medicíne, oslovení odborníci zvolili širokú paletu tém a spracovali ju v prehľadnej a zosústreďujúcej podobe pokrývajúcej jednak najčastejšie problémy v kardio-vaskulárnej medicíne, akými sú rizikové faktory či fibriláciu predsiení, viac sa však koncentrujú na menej často pertraktované témy. Sem patria resynchronizačná liečba či zriedkavé ochorenia, ako sú vrodené srdcové chyby a pľúcna hypertenzia – s cieľom zlepšiť záchyt a manažment pacientov na regionálnej úrovni, teda mimo špecializované centrá. Zborník sa do vašich rúk dostáva aj v čase, keď si pripomíname Svetový deň zdravia, kampaň Svetovej federácie srdca na prevenciu a zníženie ťarchy kardio-vaskulárnych ochorení. Už tretí rok je jej mottom: „Vyberme sa na cestu za zdravým / zdravším srdcom“ a hlási sa k nej aj SKS. Veď našou prioritou a naším hlavným poslaním je usilovať sa o zdravého Slováka – vzdelaného lekára, edukovaného a zdravšieho občana a pacienta, teda o znížovanie výskytu srdcovo-cievnych chorôb. Slovensko sa spolu s ďalšími 194 krajinami sveta bude do roku 2025 pod mottom „25 x 25“ snažiť o 25-percentné zníženie počtu predčasných úmrtí na kardio-vaskulárne choroby. Každý rok si totiž celosvetovo vyžadujú viac ako 17 miliónov ľudských životov, teda každé dve sekundy vyhasne viac ako jeden život. Tohoročný Svetový deň zdravia sa zameriava na zdravé srdce žien a detí, na úlohu rodiny v etablovaní zdravého životného štýlu a dobrých návykov, a teda v predchádzaní kardio-vaskulárnych rizík už v útlom detstve. Aj tieto myšlienky nás motivovali pri výbere tém nášho zborníka. Dovoľte mi v mene autorov suplementu, ktorým úprimne ďakujem za ich príspevky, popriať vám príjemné čítanie a vysloviť nádej, že vynaložené úsilie prinesie ovocie a zborník bude odborne prínosným a inšpirujúcim.

Teším sa zo stretnutia s vami na XVIII. kongrese SKS v priestoroch SND v Bratislave.

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC,
prezidentka Slovenskej kardiologickej spoločnosti

OPTIMÁLNY MANAŽMENT LIEČBY KARDIO-VASKULÁRNYCH OCHORENÍ PRI DIABETE

prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC a FACP

I. interná klinika LFUK a UN Bratislava



SÚHRN: Diabetes mellitus 2. typu nadobúda dnes aj na Slovensku epidemický rozmer. Vzniká obvykle po päťdesiatke, ale mnohí pacienti už pri jeho vzniku trpia viacerými rizikovými faktormi (obezita, hypertenzia, porucha metabolizmu lipidov), aj ochoreniami súvisiacimi s diabetom (ischemická choroba srdca, poškodenie artérií, niekedy má už pacient prekonaný infarkt, poškodenie ciev sietnice, poškodenie obličkových ciev). Prevencia vzniku diabetu je lepšia ako jeho liečba. Diabetes treba liečiť spolu s jeho komplikáciami, viaceré z nich sú srdcovo-cievne. Len dôsledná liečba rizikových faktorov a spomínaných ochorení zlepší kvalitu i kvantitu života diabetikov. Čím skôr sa s tým začne, tým lepšie pre pacienta.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, obezita, srdcovo-cievne ochorenia, prevencia diabetu

SUMMARY: OPTIMUM MANAGEMENT OF TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES BY DIABETES.

Type 2 diabetes mellitus gains today also in Slovakia epidemic proportion. It originates usually after fifty years of age, but many patients suffer already by its origin multiple risk factors (obesity, hypertension, lipid metabolism defects), as well as diseases related to diabetes (ischemic heart disease, damage of arteries, the patient has sometimes suffered heart attack, damage of retinal vessels, damage of kidney vessels). Prevention of diabetes origination is better than its cure. Diabetes must be treated together with its complications, many of which are cardiovascular. Only consistent treatment of risk factors and above mentioned diseases will improve the quality and quantity of life of diabetics. The sooner you start with it, the better for the patient.

Key words: type 2 diabetes mellitus, obesity, cardiovascular diseases, prevention of diabetes

ÚVOD

Za obdobie mojej profesionálnej činnosti, teda asi v priebehu 30 až 35 rokov, sa výskyt diabetu zdvojnásobil vo svete, v Európe i na Slovensku (v roku 1970 – 3,5% v Československu a v roku 2008 – 7% na Slovensku; a prediabetes 12,5%) (1). Môžeme hovoriť o epidémii diabetu (asi 20 % občanov na Slovensku je v riziku, že na diabetes v priebehu života ochorie), súvisiacu s paralelnou epidémiou obezity a s nedostatkom času pre šport. Spoločným rizikovým faktorom je nepriaznivá zmena nášho životného štýlu. Ale len úpravou dnešných „zlých životných návykov“ môžeme tento nepriaznivý vývoj spomaliť či zastaviť. Potrebné však je celospoločenské úsilie, teda priaznivý vplyv médií, reklamy, edukácia v školách, výchova v rodinách, dostatok športovísk, správne stravovanie a zvýšený telesný pohyb. Zatiaľ sú však tieto aktivity veľmi slabé.

Diabetici dnes zomierajú temer vždy na srdcovo-cievne ochorenie (SCO) a asi 70 až 80 % diabetikov, ak žijú dostatočne dlho, trpí závažnými SCO. Tie diabetikom zhoršujú kva-

litu života, sú príčinou častých návštev u lekára a príčinou častých hospitalizácií pre ich komplikácie či vážne dôsledky.

RIZIKOVÉ FAKTORY A SRDCOVO-CIEVNE OCHORENIA

Takmer každý diabetik (až 95 % má tzv. diabetes 2. typu) trpí hypertenziou. Diabetes sa obvykle objavuje po päťdesiatke a niečo neskôr ochorejú chudší ľudia. A podobne sa správa aj výskyt hypertenzie, tiež sa vekom zvyšuje. Väčšina diabetikov býva obézných, a teda obezita často rozhoduje o tom, ako zavčasu sa pacient stane diabetikom, t. j. obéznejší skôr, a chudší neskôr. Obezita je súčasne častým spolufaktorom pre vznik hypertenzie. Hypertenzia sprevádzajúca diabetes je obvykle ťažká, s vysokými hodnotami krvného tlaku (TK) a ťažšie reagujúca na liečbu. Na úpravu TK, t. j. k dosiahnutiu hodnôt krvného tlaku pod 140/90 mm Hg (lepšie aj o niečo menej), potrebujeme obvykle tri alebo až štyri súčasne užívané antihypertenzíva, a niekedy i viac. V prípade nediabetikov rovnakého veku, ak trpia hypertenziou, potrebujeme k úprave ich TK len jedno či dve antihypertenzíva. Dôsledky hypertenzie u diabetikov sú často devastujúce. Hypertenzia významne prispieva k vzniku mozgovej porážky, k poškodeniu srdca (zhrubnutie stien, k vzniku srdcového zlyhávania a jeho progresii, k arytmiám, ako je fibrilácia predsiení alebo iné arytmie podporujúce často vznik náhleho úmrtia), ktoré potom nevie odolávať ischémií (nedokrveniu) srdcového svalu a je zraniteľnejšie pokiaľ ide o vznik infarktu a jeho komplikácie (2). Ide o ďalšie faktory pre progresiu srdcového zlyhávania s podporou vzniku fibrilácie predsiení.

Ďalším vážnym rizikovým faktorom v prípade diabetikov 2. typu je porucha metabolizmu lipidov, t. j. sérový cholesterol sa kvalitatívne zmení a je aterogénnejší, zvyšuje sa hladina sérových triglyceridov a nepriaznivo sa zmenia aj iné lipidy. To významne podporuje aterosklerózu tepien, vrátane koronárnych tepien. Dôsledkom je podpora vzniku srdcového zlyhávania, podpora výskytu infarktov myokardu a vzniku arytmií.

Každý diabetik by sa okrem diétnych zmien v stravovaní, mal podrobiť hypolipidemickému liečbe, obvykle statínami.

Ak je diabetik aj fajčiar, treba ho pokladať za „samovraha“. Jeho cievy a srdce sú veľmi vnímavé na poškodenie fajčením. Pritom riešenie je „relatívne ľahké“, odstrániť fajčenie. Ide tu hlavne o edukáciu, prečo treba hneď prestať s fajčením. V reálnej praxi to však až také jednoduché nie je.

Vlastná liečba diabetu je veľmi dôležitá a rieši sa v spolupráci s diabetológom a jeho diétnou sestrou. Len vzdelaný diabetik vie s chorobou aktívne zápasíť. Má vedieť ako sa treba stravovať, prečo treba „športovať“ a znížiť nadváhu či obezitu, aké lieky a ako má užívať, aby dosiahol dobré sérové hladiny krvného cukru (glykémie) (4). Nadmerné hladiny krvného cukru sú totiž toxické pre srdcovo-cievne štruktúry, a preto ich treba upravovať. Vlastná farmakologická liečba nie je jednoduchá a patrí do rúk diabetológa.

CHRONICKÉ KOMPLIKÁCIE DIABETU

Infarkt (myokardu) srdca v prípade diabetika je často bezpríznakový (pre diabetom poškodené nervové vlákna pacient infarktové bolesti nemá alebo sú omnoho miernejšie), a preto nepoznaný. Je to špecifické pre diabetes a nebezpečné pre pacienta, nakoľko niekedy nevie, čo sa s ním udialo. Nepoznaný prekonaný infarkt niekedy vedie rýchlo (ak je svojím rozsahom veľký či veľmi veľký) k srdcovému zlyhávaniu, k arytmiám a v ich dôsledku niekedy i k náhlemu úmrtiu (3). Diabetes ťažšie postihuje ženy ako mužov, čo nie je celkom patofyziologicky vysvetlené, ale je to v praktickej medicíne tak. Je teda „viac ženským ochorením“. Ženy prekonávajúce infarkt myokardu niekedy tiež nepocítujú infarktové bolesti, ale namiesto toho je prítomná veľká slabosť a dýchavičnosť (nemusia ísť ani o diabetičky). V prípade diabetičiek možnú „bezpríznakovosť prítomného infarktu“ podporuje nielen diabetes, ale aj ženské pohlavie. Lekár má byť preto pri kontrolách diabetičiek ostražitejší, v prípade diabetičiek dokonca viac než diabetikov, aj z pohľadu hľadania prekonaného infarktu (treba využiť EKG vyšetrenie). Diabetici obvykle majú infarkt väčšieho rozsahu ako nediabetici a akútny stav infarktu často sprevádzajú akútne srdcové zlyhávania a arytmie. Diabetik s akútnym infarktmi ochorenia často podľahne.

Cievne mozgové príhody sú tiež u diabetikov častejšie a obvykle rozsahom a dôsledkami (invalidizácia) väčšie. Je to teda podobné ako pri infarkte myokardu. Vznik mozgových príhod podporuje tiež často prítomná (už spomínaná) fibrilácia predsiení. Diabetes sa totiž pokladá, podľa klinických sledovaní, aj za rizikový faktor vzniku predsieňovej fibrilácie. Samotná predsieňová fibrilácia podporuje vznik srdcového zlyhávania, ale aj vznik mozgových príhod, a to embóliou krvnej zrazeniny zo srdca (obvykle z ľavej predsieň) do mozgového riečiska. Takéto mozgové príhody sú ťažšie ako klasické mozgové príhody (nespôsobené fibriláciou predsiení). Preto treba v tejto súvislosti v prípade diabetikov pátrať po prítomnosti predsieňovej fibrilácie, a ak sa dá, treba ju odstrániť alebo správne liečiť, aby k embolizáciám do mozgového riečiska nedochádzalo. Takéto opakované mozgové mikroinfarkty podporujú aj vznik demencie, ktorá obrovsky sťažuje kvalitu života pacienta a nositeľ je potom závislý od sociálnej podpory alebo pomoci rodinných príslušníkov.

Aj tu preto platí, že prevencia vzniku mozgovej porážky je lepšia ako jej liečba a rehabilitácia.

Diabetes významne poškodzuje tiež cievy (tepny) v dolných končatinách. Ide o kombináciu pôsobenia aterosklerózy vo veľkých cievach a o diabetické zmeny v malých (a veľmi malých) cievach. Poškodený má pri progresii ochorenia sťažujú chôdzu, niekedy prejde sotva 50 až 100 m. V dôsledku trofických (výživových) zmien na nohách hrozí odumretie časti končatiny. Stáva sa tak v súvislosti s poraneniami nohy a zanesením infekcie. Diabetes potláča obranyschopnosť proti infekcii, ktorá sa potom prudko šíri v tkanivách tela. A nohy sú často postihnuté. Pacienti s diabetom často podstupujú operácie ciev (by-pass) na nohách, alebo aj amputácie časti dolnej končatiny, keď ide o záchranu života pre rozsiahlu infekciu (gangrénu) nohy.

Ďalšou komplikáciou diabetu je diabetická retinopatia – poškodenie malých ciev (kapilár) v očiach na sietnici. Preto je dôležité, aby diabetika odsledoval aj oftalmológ, a pravidelne mu vyšetroval očné pozadie. Ak sa diabetická retinopatia skôr zachytí, môže sa aj skôr začať liečiť.

Vysoká hladina glykémie poškodzuje tiež obličky (vlastne ich cievy), čo vedie k postupnému zlyhávaniu ich funkcie a k zvýšenej priepustnosti ich glomerulov so stratou albumínov a niekedy aj ostatných bielkovín. Pacient patrí do starostlivosti nefrológa. Poruchy funkcie obličky významne zhoršujú stav kontroly hypertenzie a podporujú vznik srdcovo-cievnych príhod (infarkt, mozgová mŕtvica, arytmie, srdcové zlyhávania). Obličkové poškodenie často vedie k úmrtiu. Kombinácia diabetu s hypertenziou je najčastejšou príčinou zlyhávania obličiek, a potrebu dialýzy.

ZÁVER

Podobne ako v prípade iných ochorení, aj pri diabete platí, že prevencia je lacnejšia a účinnejšia ako liečba. Diabetes aj so svojimi komplikáciami je totiž v konečných číslach v oblasti praktickej medicíny veľmi drahým ochorením. Stav ochorenia sa vždy dá zlepšiť, hoci ochorenie sa nedá vyliečiť. V prípade geneticky disponovaných pacientov sa nástup ochorenia dá oddialiť zdravým životným štýlom. Dôležité však sú osveta (aj prostredníctvom médií) a edukácia obyvateľstva a skutočne premyslená prevencia. Naše skúsenosti v tomto smere sú však prinajlepšom neutrálne, určite nie pozitívne.

Literatúra:

1. Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A. et al. Prevalence of obesity, diabetes and obesity – related health risk factors. JAMA 2003, s. 76-85
2. Nichols, G. A., Hillier, T. A., Erbey, J. R. et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence and risk factors. Diabetes Care 2001, s. 1614-1622
3. Hellerman, J. P., Jacobsen, S. J., Gersh, B. J. et al. Heart failure after myocardial infarction: a review. Am J Med 2002; s. 341-350
4. Kiňová, S., Hulín, I. et al. Interná medicína, 1. vydanie, 2013, ProLitera, 2013, s. 1136

Adresa: prof. MUDr. Ján Murín, CSc., FESC a FACP
I. interná klinika LF UK, Univerzitná nemocnica,
Pracovisko Staré Mesto, Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
E-mail: jan.murin@gmail.com
Tel: 02/ 57 29 03 59

RESYNCHRONIZAČNÁ LIEČBA SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA

MUDr. Michal Šašov

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie,

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



SÚHRN: Resynchronizačná liečba (CRT) selektovaných pacientov so srdcovým zlyháváním v klinických triedach NYHA II-IV znižuje celkovú mortalitu, potrebu hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (SZ) a zlepšuje funkciu ľavej komory. Indikačné kritériá na CRT sa stále vyvíjajú. Princípiálne sú na CRT indikovaní pacienti s chronickým SZ s $EFLK \leq 35\%$ a rozšíreným $QRS \geq 120$ ms, preferenčne morfológie bloku ľavého ramienka alebo s potrebou komorovej kardiostimulácie. Úspešnosť implantácie CRT je 94%, komplikácie sa vyskytujú v 10% prípadov pacientov. Napriek dokázanej efektívnosti CRT sa táto liečba stále málo využíva.

Kľúčové slová: resynchronizačná liečba, chronické srdcové zlyhávanie

SUMMARY: CARDIAC RESYNCHRONIZATION THERAPY OF HEART FAILURE

Cardiac resynchronization therapy (CRT) reduces all-cause mortality and heart failure hospitalizations and improves left ventricular function in selected patients with chronic heart failure NYHA class II-IV. Guidelines for CRT are still changing. On principle, CRT is indicated in patients with chronic heart failure with $LVEF \leq 35\%$ and $QRS \geq 120$ ms, preferentially with left bundle branch block or with ventricular pacing. The CRT implant success rate is 94 %, total complication rate is 10 %. Despite the proven effectiveness CRT is still underused.

Key words: cardiac resynchronization therapy, chronic heart failure

ÚVOD

EPIDEMIOLOGIA A PROGNÓZA SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA

Približne 2 % dospelých populácie v rozvinutých krajinách majú srdcové zlyhávanie. Z nich asi polovica má systolickú dysfunkciu ľavej komory (LK). Srdcové zlyhávanie je príčinou 1 až 4 % všetkých urgentných príjmov do nemocníc. Prognóza srdcového zlyhávania je všeobecne zlá. Jednoročná mortalita pacientov prijatých do nemocnice pre srdcové zlyhávanie je v skupine pacientov do 75 rokov 20 %, v skupine pacientov nad 75 rokov až 40 %. Moderná liečba srdcového zlyhávania významne zlepšila prognózu pacientov. Stredná dĺžka života pacientov so srdcovým zlyháváním sledovaných v štúdiách sa v priebehu 20 rokov predĺžila z 3,5 roka na viac ako 8 rokov. Ročná mortalita pacientov s resynchronizačnou liečbou (CRT) je menej ako 10 %.

PATOFYZIOLOGICKÝ MECHANIZMUS CRT

Prvé klinické použitie CRT bolo popísané v roku 1994. Vtedy Cazeau a kolektív vo Francúzsku a Bakker a kolektív v Holandsku popísali použitie atriobiventrikulárnych kardiosti-

mulátorov u pacientov s pokročilým srdcovým zlyháváním bez konvenčnej indikácie na kardiostimuláciu.

Koncept CRT vznikol na základe frekventného pozorovania dyssynchronie kontrakcie srdca pri chronickom srdcovom zlyhávaní. Dyssynchronia kontrakcie srdca sa popisuje na atriobiventrikulárnej, interventrikulárnej a intraventrikulárnej úrovni v LK. Atriobiventrikulárna dyssynchronia súvisí s predĺžovaním AV vedenia, interven-trikulárna a intraventrikulárna dyssynchronia s rozširovaním QRS. V prípade pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním je prevalencia rozšíreného QRS nad 120 ms 25-50 % a bloku ľavého ramienka (BLR) 15 až 27 %. Predĺžené AV vedenie je pozorované 35 % prípadov pacientov s pokročilým chronickým srdcovým zlyháváním. Dyssynchronia je patofyziologickým procesom, ktorý priamo zhoršuje funkciu LK, spôsobuje remodeláciu a chronické srdcové zlyhávanie. Zvlášť prítomnosť BLR spôsobuje dyssynchroniu kontrakcie LK s redistribúciou perfúzie myokardu s neuniformným metabolizmom myokardu LK a zmenami na molekulárnej úrovni. Dyssynchronia zhoršuje plnenie LK a mitrálnu regurgitáciu.

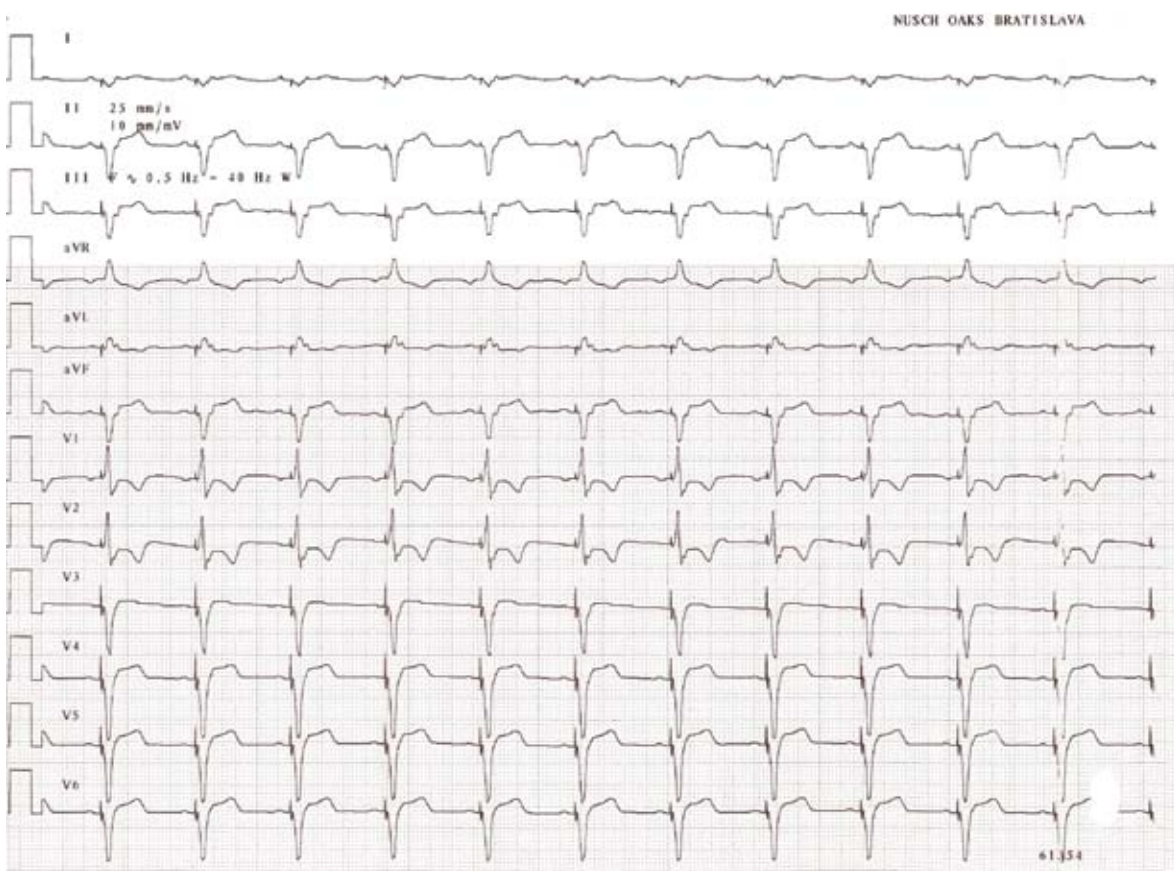
Patofyziologický mechanizmus účinku CRT na zlyhávajúce srdce je komplexný, CRT pôsobí na každej úrovni dyssynchronie iným mechanizmom. Na atriobiventrikulárnej úrovni sa optimalizuje diastolické plnenie LK a znižuje sa presystolická mitrálna regurgitácia. Na interventrikulárnej úrovni sa optimalizuje diastolická interakcia komôr a znižuje perikardiálny tlak na komory. Na intraventrikulárnej úrovni CRT koordinuje kontrakciu stien LK a optimalizuje kontrakciu LK zvyšovaním podielu ejekčného času na úkor izovolumickej relaxácie a kontrakcie. Tým sa zvyšuje vývrhový objem, znižujú plniace tlaky a znižuje sa tiež funkčná mitrálna regurgitácia. Znižuje sa sympatická aktivácia a uvoľňovanie natriuretických peptidov, oslabuje arytmogénny substrát zly-

hávajúceho srdca, navodzuje sa reverzná remodelácia. CRT zlepšuje systolickú funkciu LK bez zvýšenia spotreby kyslíka.

MEDICÍNA DŮKAZOV

Účinnosť CRT bola dokázaná vo viacerých randomizovaných multicentrických štúdiách, kde boli testované CRT kardiostimulátory (CRT-P) a CRT defibrilátory (CRT-D). Defibrilátory boli implantované v rámci primárnej prevencie náhlej kardiálnej smrti. Najprv sa do štúdií CRT zaraďovali pacienti s chronickým srdcovým zlyháváním v klinických triedach NYHA III-IV s ejekčnou frakciou ľavej komory (EFLK) $\leq 35\%$ a rozšíreným komplexom QRS. Na základe týchto štúdií môžeme konštatovať, že CRT v prípade indikovaných pacientov zlepšuje sym-

ptómy srdcového zlyhávania, zlepšuje kvalitu života, má priaznivý efekt na štruktúru a funkciu LK, znižuje morbiditu a mortalitu. Priemerne sa funkčná trieda NYHA znižuje o 0,5-0,8 stupňa, predlžuje sa vzdialenosť v teste šesťminútovej chôdže o 20 % a maximálna spotreba kyslíka sa zvyšuje o 10 až 15 %. Priemerne po šiestich mesiacoch terapie dochádza k redukcii diastolického rozmeru LK o 15 % a zvýšeniu EFLK o 6 %. Reverzná remodelácia má dlhodobý a progresívny charakter. CRT znižuje počet hospitalizácií pre zhoršenie srdcového zlyhávania o 30 až 52 %. Vplyv na mortalitu bol sledovaný v dvoch štúdiách. V štúdií COMPANION s 1 520 pacientmi CRT-D signifikantne redukovalo celkovú mortalitu (relatívne RR 36 %, $p 0,003$), CRT-P viedlo



• EKG
pacienta
s CRT

k štatisticky takmer významnej redukcii mortality (relatívna RR 24 %, $p 0,059$). V štúdií CARE-HF implantácia CRT-P bola spojená s 36-percentnou relatívnou redukciou celkovej mortality ($p < 0,002$).

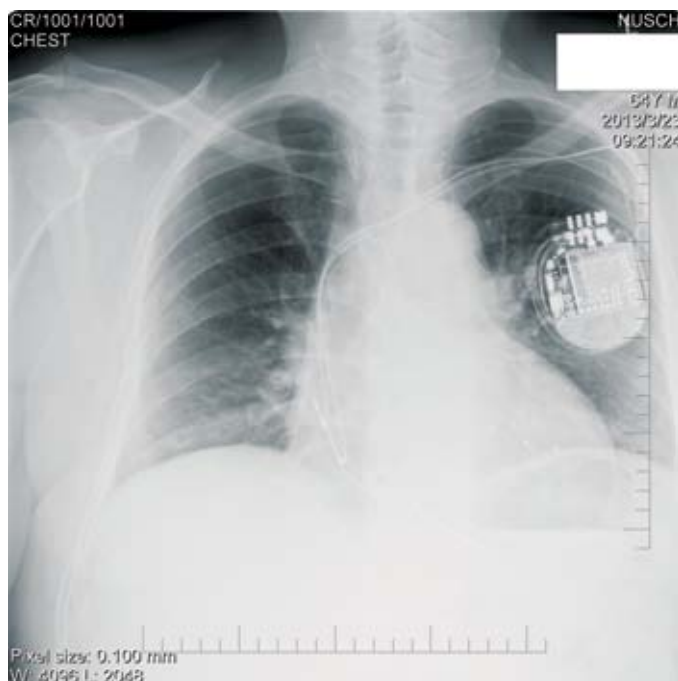
V ďalších štúdiách bol dokázaný priaznivý efekt CRT aj u pacientov v klinickej triede NYHA II. Týmto pacientom CRT tiež zlepšuje funkciu LK, znižuje celkovú mortalitu a početnosť hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie. Avšak efekt na funkčný stav a kvalitu života je menej výrazný.

Efektivita CRT je najvyššia v skupine žien s neischemickou etiológiou srdcového zlyhávania, typickým BLR, so širokým QRS.

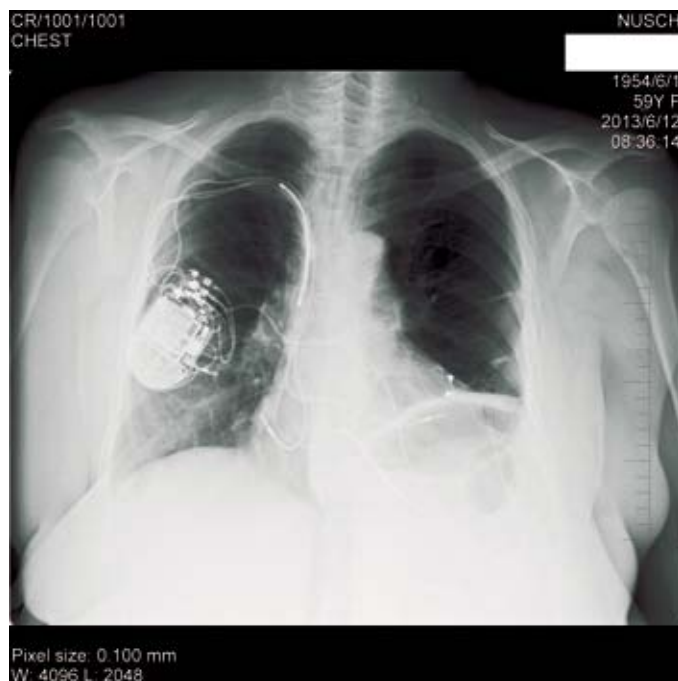
Vzhľadom na ekonomickú náročnosť boli realizované extenzívne analýzy nákladovej efektivity CRT-P a CRT-D so záverom, že klinický efekt CRT je dosiahnuteľný v primeranej cene vo väčšine európskych štátov.

IMPLANTÁCIA CRT

CRT sa realizuje implantáciou kardiostimulačného systému s elektródami zavedenými do pravej predsene, pravej komory a ľavej komory. V prípade defibrilátora sa do pravej komory zavádza defibrilačná elektróda. Ľavokomorovú kardiostimuláciu je v 94 % možné zrealizovať zavedením elektródy z pravej predsene cez koronárny sínus do vetiev



• RTG hrudníka pacienta s CRT-D s ľavokomorovou elektródou zavedenou cez koronárny sínus (kvadrupolárna elektróda)



• RTG hrudníka pacienta s CRT-D s ľavokomorovou elektródou zavedenou endokardiálne (prítomná aj opustená dysfunkčná epikardiálna stimulačná elektróda na laterálnej stene LK)

žil na LK. Cieľovou lokalizáciou elektródy v LK je spravidla laterálna alebo posterolaterálna stena LK, čím ďalej od elektródy v PK. Pri nevyhovujúcej anatómii venózneho riečiska srdca je možné implantovať ľavokomorovú elektródu epikardiálne, pričom sa využíva spravidla prístup z ľavostrannej torakotómie. V poslednej dobe sa využíva endokardiálna implantácia ľavokomorovej elektródy za použitia punkcie interatriálneho septa. Potom sa elektróda zavádza cez mitrálnu chlopňu a aktívne fixuje na laterálnu alebo posterolaterálnu stenu LK. Tento prístup vyžaduje následne trvalú antikoagulačnú liečbu. Iniciálne skúsenosti s touto metodikou na našom pracovisku napriek jej náročnosti sú veľmi dobré.

INDIKAČNÉ KRITÉRIÁ CRT

Odporúčania na implantáciu CRT sa v posledných desiatich rokoch neustále vyvíjajú. Najprv narastal počet indikovaných pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním vo funkčných triedach NYHA III/IV, potom sa pridali selektovaní pacienti aj v triede NYHA II, pacienti s potrebou kardiostimulácie a v poslednom roku sa začala zohľadňovať morfológia QRS.

Na základe aktuálnych odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre kardiostimuláciu a CRT z roku 2013 môžeme zjednodušene kandidátov CRT definovať ako pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním s optimálnou medikamentóznou liečbou v troch skupinách:

1. pacienti so sínusovým rytmom:

- s BLR, QRS $\geq$ 120ms, EFLK $\leq$ 35 % vo funkčnej triede NYHA II/III/IV (odporúčanie v triede I)
- bez BLR, QRS $>$ 150ms, EFLK $\leq$ 35 % vo funkčnej triede NYHA II/III/IV (odporúčanie v triede II a)

2. pacienti s permanentnou fibriláciou predsiení:

- s QRS $\geq$ 120ms, EFLK $\leq$ 35 % vo funkčnej triede NYHA III/IV. V tejto skupine je potrebné dosiahnuť trvalú biventrikulárnu kardiostimuláciu, t. j. nad 99 %, často aj s použitím ablácie AV uzla (odporúčanie v triede II a)
- s nemožnosťou dostatočnej kontroly srdcovej frekvencie, ktorí sú kandidáti na abláciu AV uzla a majú redukovanú systolickú funkciu LK (odporúčanie v triede II a)

3. pacienti s potrebou komorovej kardiostimulácie:

- „Up-grade na CRT“ je indikovaný pre pacientov s implantovaným kardiostimulátorom alebo defibrilátorom a frekventnou kardiostimuláciou z pravej komory s EFLK $\leq$ 35 % vo funkčnej triede NYHA III/IV (odporúčanie v triede I).
- „Novo-implantácia CRT“ by mala byť zvážená v prípade pacientov indikovaných na trvalú kardiostimuláciu, u ktorých sa predpokladá frekventná stimulácia z pravej komory a súčasne majú systolickú dysfunkciu LK (odporúčanie v triede II a). Cieľom je zníženie rizika zhoršenia srdcového zlyhávania.

Dôležité je, že pacienti v klinickej triede NYHA IV by mali byť ambulantní a mali by mať prognózu prežitia viac ako šesť mesiacov. V tejto skupine pacientov očakávame zníženie morbidít (nie mortality).

TERMINÁLNE SZ A NONRESPONDÉRI CRT

Pacienti s terminálnym srdcovým zlyhávaním boli celkovo v štúdiách CRT málo zastúpení. Vo viacerých malých súboroch selektovaní pacienti s terminálnym srdcovým zlyhávaním aj s potrebou inotropnej podpory profitovali z CRT. CRT oddaľuje potrebu transplantácie srdca, po implantácii CRT bolo až 71 % pacientov vyradených z listiny čakateľov na transplantáciu srdca. Pacienti s CRT a po transplantácii srdca majú podobné krátkodobé prežívanie a podobnú kvalitu života s výnimkou nižšej funkčnej kapacity.

Na druhej strane je problematika nonrespondérov na CRT. Asi 30 % pacientov s implantovanými CRT prístrojmi sa nezlepšia symptómy srdcového zlyhávania a funkcia LK. Podiel nonrespondérov na CRT je vyšší v skupine pacientov s ťažkou mitrálnou regurgitáciou, extrémnou dilatáciou LK, ischemickou etiológiou dysfunkcie LK, iniciálne krátkou vzdialenosťou v teste šesťminútovej chôdze, menej významnou LK dyssynchroniou pri echokardiografii, anteriórnou lokalizáciou LK elektródy, bloádou pravého ramienka, úzkym QRS komplexom. Problematickí z hľadiska indikácie CRT sú pacienti vo funkčnej triede NYHA IV. V našom súbore pacientov s CRT z minulosti máme päť pacientov s nepriaznivým klinickým priebehom po implantácii CRT. Pre ťažké srdcové zlyhávanie sme týmto pacientom do troch mesiacov po implantácii CRT implantovali mechanický podporný systém LK alebo realizovali urgentnú transplantáciu srdca. Prevažne išlo o pacientov s potrebou inotropie pred implantáciou CRT, s významne dilatovanou a ťažkou dysfunkčnou LK (s diastolickým rozmerom > 80 mm, EFLK $\leq$ 20 %), závažnou trikuspidálnou alebo mitrálnou regurgitáciou.

Na minimalizáciu výskytu nonrespondérov je dôležité dodržiavanie indikačných kritérií na CRT, dokonalé zvládnutie techniky implantácie, precízna poimplantačná starostlivosť. Limitujúcim faktorom je často výskyt fibrilácie predsiení, kde je pre efektivitu CRT potrebné zabezpečiť aspoň viac ako 95-percentný podiel biventrikulárnej stimulácie. Optimálnym riešením pre pacientov s permanentnou fibriláciou predsiení a CRT je ablácia AV junkcie, „cenou“ je však trvalá závislosť od kardiostimulácie.

KOMPLIKÁCIE CRT

Zložitosť implantácie CRT sa spája so zvýšeným výskytom komplikácií. Úspešnosť implantácie CRT sa blíži k 95 %, početnosť komplikácií je okolo 10 %. Periimplantačná mortalita je 0,3%. Mechanické komplikácie implantácie CRT sa vyskytujú v 3,2% prípadov pacientov. Zahŕňajú disekciu a perforáciu koronárneho sínusu, perikardiálny výpotok, pneumotorax a hemotorax. Komplikácie elektródového

systému sa popisujú v 6,2 % prípadov pacientov – prevažne sú to problémy s ľavokomorovou elektródou – dislokácie, sti-mulácia nervus phrenicus, nárast stimulačných prahov. Infekcie sa popisujú v 1,4 % prípadov. Najvyšším percentom komplikácií sú zafixované komplikované procedúry: rozširovanie systému na CRT alebo operačné revízie CRT systémov; tu sa popisujú komplikácie až v 18,7% prípadov. Výskyt problémov s ľavokomorovou elektródou sa znižuje pri použití moderných multipolárnych elektród. V tomto prípade máme viacej možností pre úpravu stimulácie LK programovaním implantovaného prístroja.

DISKUSIA

Napriek dokázanej efektívnosti CRT na základe publikovaných štúdií sa táto liečba stále málo využíva. V našich analýzách sme zistili podobnú prevalenciu kandidátov na CRT a podobné využívanie CRT ako v zahraničných štúdiách. Publikovali sme retrospektívnu analýzu hospitalizovaných pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním v rokoch 1999 – 2010, v ktorej približne 1/3 pacientov spĺňala indikačné kritériá na CRT podľa odporúčení ESC z roku 2010. V skupine pacientov s transplantáciou srdca až 1/2 pacientov tesne pred transplantáciou bola aj kandidátmi na CRT. Zo všetkých kandidátov CRT malo implantované CRT prístroje do troch mesiacov po analyzovanej hospitalizácii 22 % pacientov. Implantovaní boli zväčša pacienti s optimálnymi kritériami na CRT v posledných piatich rokoch. Predpokladáme súvis nízkeho využívania CRT v našom súbore s vývojom indikačných kritérií CRT a nižšou dostupnosťou CRT v Slovenskej republike v minulosti.

Podľa údajov z Bielej knihy Európskej asociácie srdcových arytmií bolo v roku 2012 v Slovenskej republike implantovaných 332 CRT systémov, z toho 262 biventrikulárnych defibrilátorov a 70 biventrikulárnych kardiostimulátorov. Priemerný počet CRT systémov implantovaných v členských štátoch Európskej kardiologickej spoločnosti v roku 2011 bol 77 CRT systémov na milión obyvateľov, z roku 2012 ešte nie sú k dispozícii kompletne údaje. Medzi jednotlivými štátmi sú veľké rozdiely v počtoch implantácií. Najviac implantácií CRT systémov má Nemecko – 221 na milión obyvateľov v roku 2012. Na druhej strane vo viacerých štátoch implantujú jeden až dva CRT systémy na milión obyvateľov ročne (Maroko, Ukrajina, Azerbajdžan). Európska kardiologická spoločnosť nedávno publikovala odhad, že na základe aktuálnych indikačných kritérií počet kandidátov na CRT bude okolo 400 pacientov na milión obyvateľov ročne.

ZÁVER

CRT je etablovaná metodika na liečbu selektovaných pacientov so srdcovým zlyhávaním. Vzhľadom na narastajúci počet pacientov so srdcovým zlyhávaním predpokladáme nárast potreby a počtu implantácií CRT systémov v budúcnosti. Pre zložitosť implantácie CRT a tiež nie zanedbateľný výskyt komplikácií je dôležité precízne zvládnutie techniky implantácie, dobré technické vybavenie a dostatočný ročný počet

implantácií CRT v centre.

Pacienti s chronickým srdcovým zlyhávaním majú početné komorbidity a bude potrebná multidisciplinárna spolupráca pri liečbe.

Literatúra:

1. Cazeau, S.: Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994;17:1974-1979.

2. Bakker, P.: Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Cardiol* 2000; 4:395-404.

3. Fabian, J.: Resynchronizačná liečba. In: *Zlyhávanie a transplantácia srdca*. Bratislava: Herba, spol. s r.o.; 2007:130-137.

4. Bleasdale, R. A.: Left ventricular pacing minimizes diastolic ventricular interaction, allowing improved preload-dependent systolic performance. *Circulation* 2004; 110:2395-2400.

5. Bertini, M.: Why, how and when do we need to optimize the setting of cardiac resynchronization therapy? *Europace* 2009; 11:v46-v57.

6. Cleland, J. G.: The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure *N Engl J Med* 2005; 352(15):1539-1549.

7. Bristow, M. R.: Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350(21):2140-2150.

8. Moss, A. J.: Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure event. *N Engl J Med* 2009; 361:1329-1338.

9. Linde, C.: Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1834-1843.

10. Tang, A. S.: Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010;363:2385-2395.

11. Morgan JM: Lead positioning for cardiac resynchronization therapy: techniques and priorities. *Europace* 2009;11: v22-v28.

12. Brignole, M.: 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *European Heart Journal*, doi:10.1093/eurheartj/eh150.

13. Sasov, M.: Analýza potreby resynchronizačnej liečby u pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním. *Cardiology Lett*. 2011; 20(6):461-467.

14. Auricchio, A.: The EHRA White Book 2013. <http://www.escardio.org/>.

15. Auricchio, A.: The EHRA White Book 2012. <http://www.escardio.org/>.

16. Herweg, B.: Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage inotrope-dependent class IV heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100:90-93.

17. Vanderheyden, M.: Cardiac resynchronization therapy delays heart transplantation in patients with end-stage heart failure and mechanical dyssynchrony. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25:447-53.

18. Becker, M.: Survival and quality of life in patients with cardiac resynchronization therapy for severe heart failure and in heart transplant recipients within a contemporary heart failure management program. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27:746-752.

19. Al-Majed, N. S.: Meta-analysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure. *Ann Intern Med* 2011; 154:401-412.

20. Gonçalvesová, E.: Klinické perspektívy Cielenej aktualizácie (2010) Odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre využitie prístrojovej terapie pri srdcovom zlyhávaní. *Cardiology Lett*. 2011; 20(3):201-203.

Korešpondenčná adresa:

MUDr. Michal Šašov

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.

Pod Kráskou hôrkou 1, 83348 Bratislava

Telefón: 02/593 20 399, - 398

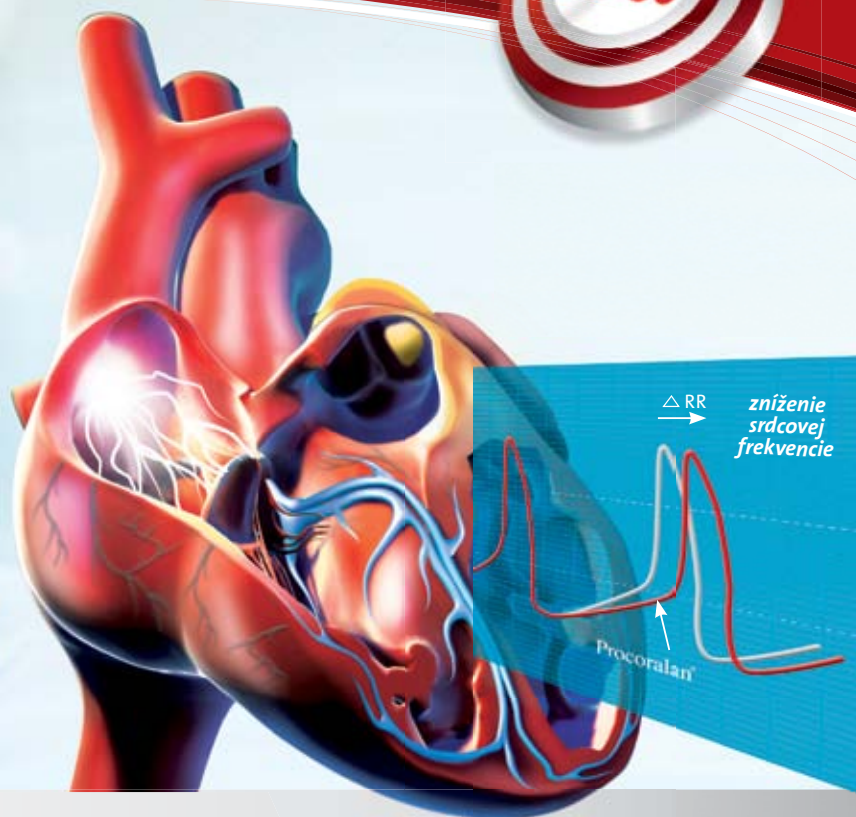
Mobil: 0907/866727

Fax: 02/59320613

e-mail: sasov@nusch.sk

Procoralan®

ivabradin prvý selektívny a špecifický I₁ inhibítor



ROZŠÍRENÉ
INDIKAČNÉ OBMEDZENIE
O CHRONICKÉ
SRDCOVÉ
ZLYHANIE
OD 1. 7. 2013**

**Znížením srdcovej frekvencie
zlepšuje prognózu
u pacientov so srdcovým zlyhávaním
(NYHA II - IV)**

PROCORALAN 5 mg, PROCORALAN 7,5 mg

ZLOŽENIE: Procoralan 5 mg: filmom obalená tableta s deliacou ryhou obsahuje 5 mg ivabradínu; Procoralan 7,5 mg: filmom obalená tableta obsahuje 7,5 mg ivabradínu. Obsahuje laktózu ako pomocnú látku. **INDIKÁCIE:** Liečba koronárnej choroby srdca: Symptomatická liečba chronickej stabilnej anginy pectoris u dospelých s koronárnou chorobou srdca s normálnym sínusovým rytmom. Procoralan je indikovaný: - u dospelých neschopných tolerovať betablokátory alebo s kontraindikáciou pre použitie betablokátorov, - alebo v kombinácii s betablokátormi u pacientov nedostatočne kontrolovaných optimálnou dávkou betablokátorov, u ktorých je srdcová frekvencia > 60 úderov za minútu. **Liečba chronickeho srdcového zlyhania:** Ivabradín je indikovaný pri chronickom srdcovom zlyhaní NYHA triedy II až IV so systolickou dysfunkciou, u pacientov so sínusovým rytmom, u ktorých je srdcová frekvencia ≥ 75 úderov za minútu, v kombinácii so štandardnou liečbou betablokátormi, alebo ak liečba betablokátormi je kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná.

DÁVKOVANIE A SPÔSOB PODÁVANIA: Začiatková dávka pri liečbe pacientov s koronárnou chorobou srdca a u pacientov so stabilným srdcovým zlyhaním je 5 mg perorálne dvakrát denne počas jedla. V závislosti od terapeutického odpovede sa môže u pacientov s koronárnou chorobou srdca dávka zvýšiť na 7,5 mg dvakrát denne po troch až štyroch týždňoch liečby, a po dvoch týždňoch u pacientov so srdcovým zlyhaním, u ktorých je srdcová frekvencia trvalo nad 60 úderov za minútu. Ak je srdcová frekvencia u pacientov so srdcovým zlyhaním medzi 50 a 60 úderov za minútu, má byť dávka 5 mg zachovaná. Ak sa srdcová frekvencia trvalo znižuje pod 60 úderov za minútu v pokoji alebo sa objavujú symptómy spojené s bradykardiou, ako je závrat, únava alebo hypotenzia, liečba sa musí titrovať nadol zo 7,5 mg na 5 mg alebo z 5 mg na 2,5 mg dvakrát denne. Liečba sa musí prerušiť, ak je srdcová frekvencia trvale pod 50 úderov za minútu alebo symptómy bradykardie pretrvávajú. **KONTRAINDIKÁCIE:** Precitívnosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; pokojová srdcová frekvencia pred liečbou menej ako 60 úderov za minútu; kardiogénny šok; akútny infarkt myokardu; ťažká hypotenzia (< 90/50 mmHg); ťažká hepatálna insuficiencia; syndróm chorého sínusu (sick sinus syndrome); sinoatriálna blokáda; nestabilná alebo akútne srdcové zlyhanie; závislosť od kardiostimulátora (srdcová frekvencia navodená výlučne kardiostimulátorom); nestabilná angina pectoris; AV blokáda III. stupňa; kombinácia so silnými inhibítormi cytochrómu P450 3A4, ako sú azolové antimykotiká (ketokonazol, itraconazol), makrolidové antibiotiká (klaritromycín, erytromycín per os, josamycín, telitromycín), inhibítory HIV proteázy (nelfinavir, ritonavir) a nefazodon (pozri časť "Interakcie"); gravidita, laktácia (pozri časť "Fertilita, gravidita a laktácia"). **UPOZORNENIA:** Osobitné upozornenia: Srdcové arytmie: ivabradín sa neodporúča u pacientov s predsieňovou fibriláciou a s inými srdcovými arytmiami, ktoré interferujú s funkciou sínusového uzla, pravidelné monitorovanie pacientov liečených ivabradínom pre výskyt predsieňovej fibrilácie. Taktiež dôkladné sledovanie pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním a s poruchami intraventrikulárneho vedenia; AV blokáda II. stupňa: použitie sa neodporúča; nízka srdcová frekvencia: liečba sa nesmie iniciovať u pacientov so srdcovou frekvenciou pod 60 úderov za minútu, ak sa pokojová srdcová frekvencia počas liečby stále znižuje pod 50 úderov za minútu alebo v prípade symptomatickej bradykardie, dávka musí titrovať nadol alebo sa liečba musí prerušiť ak tieto stavy pretrvávajú; kombinácia s blokádmí vápnikových kanálov (napr. verapamil, diltiazem): neodporúča sa; pacienti s chronickým srdcovým zlyhaním NYHA triedy IV: používať s opatrnosťou; cievná mozgová príhoda: neodporúča sa ihneď po cievnnej mozgovej príhode; vizuálne funkcie: používať s opatrnosťou u pacientov s pigmentovou retiniditou. Opatrenia pri používaní: Hypotenzia: používať s opatrnosťou; fibrilácia predsieni - srdcové arytmie: neurogenitná DC-kardioverzia sa má zvoliť 24 hodín po poslednej dávke ivabradínu; pacienti s vrodeným syndrómom QT alebo liečení liekmi predlžujúcimi interval QT: použitie je potrebné sa vyhnúť; pacienti s hypertenziou vyžadujúci úpravu liečby krvného tlaku: krvný tlak sa má sledovať; pomocné látky: obsahuje laktózu. **INTERAKCIE:** Kontraindikované: silné inhibítory CYP3A4. Neodporúča sa: lieky predlžujúce QT interval, stredne silné inhibítory CYP3A4 (verapamil a diltiazem). S opatrnosťou: Draslík šetriace diuretiká (tiazidové diuretiká a slučkové diuretiká), iné stredne silné inhibítory CYP3A4, grapefruitový džús, induktoři CYP3A4. **FERTILITA*, GRAVIDITA A LAKTÁCIA*:** kontraindikované. **VEDENIE VOZIDIEL A OBSLUHOVANIE STROJOV*:** Má sa zobrať do úvahy možný výskyt prechodných svetelných fenoménov. **NEŽADUCE ÚČINKY*:** Veľmi časté: Svetelné fenomény (toslény). Časté: Bolesť hlavy, rozmazané videnie, závraty, bradykardia, AV blokáda I. stupňa (na EKG predĺžený interval PQ), komorové extrasystoly, nekontrolovaný krvný tlak. Menej časté: Ezofagitída, hyperurikémia, synkopa, vertigo, palpitácie, supraventrikulárne extrasystoly, hypotenzia, dýchavičnosť, nauzea, zápch, hnačka, angioedém, vyrážka, svalové kŕče, asténia, únava, zvýšená hladina kreatinínu v krvi, predĺžený interval QT na EKG. **Zriedkavé:** Erytém, pruritus, urtikária, nevoľnosť. **Veľmi zriedkavé:** Fibrilácia predsieni, AV blokáda II. stupňa, AV blokáda III. stupňa, syndróm chorého sínusu. **PREDÁVKOVANIE* VLASTNOSTI*:** Jediný vplyv Procoralanu na srdce spočíva v znižovaní srdcovej frekvencie, ktorý pôsobí selektívnou inhibíciou transmembránového I₁ prúdu, ktorý riadi spontánnu diastolickú depolarizáciu v sínusovom uzle a reguluje srdcovú frekvenciu. Procoralan v závislosti od dávky znižuje srdcovú frekvenciu. **BALENIE*:** Balenie obsahuje 56 filmom obalených tabliet Procoralanu 5 mg. Dátum revízie textu: 10/2012.

Balenie 56 filmom obalených tabliet Procoralanu 7,5 mg. Dátum revízie textu: 10/2012.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

LES LABORATOIRES SERVIER, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex Francúzsko. www.servier.com

*Podrobné informácie sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku, ktorý vám poskytneme na adrese: Servier Slovensko, spol. s r. o., Pribinova 10, 811 09 Bratislava, tel.: 02/58204111, fax: 02/54432690

** Zoznam kategorizovaných liekov, indikačné obmedzenia k 01.07.2013

1 tbl  **ráno + 1 tbl**  **večer**

SERVIER SLOVENSKO spol. s r. o., Pribinova 10, 811 09 Bratislava

tel.: +421 2 59 20 41 11, fax: +421 2 54 43 26 90



ODPORÚČANIA EKS PRE DIAGNOSTIKU A LIEČBU AKÚTNEHO A CHRONICKÉHO SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., FESC
NÚSCH, a. s., Oddelenie zlyhávania a transplantácie srdca



SÚHRN: Európska kardiologická spoločnosť v roku 2012 publikovala nové Odporúčania pre diagnostiku a liečbu akútneho a chronického srdcového zlyhávania. Rozsiahly dokument široko diskutuje zásadné otázky diagnostiky a liečby tohto závažného syndrómu, ktorý predstavuje stále narastajúci medicínsky, ale aj sociálny a ekonomický problém.

Kľúčové slová: srdcové zlyhávanie, resynchronizačná liečba, chirurgická revaskularizácia

SUMMARY: WHAT IS NEW IN THE FIELD OF TREATMENT IN THE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC HEART FAILURE?

The European Society of Cardiology published new Clinical Practice Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure in 2012. The extensive document widely discusses fundamental issues of diagnose and treatment of this serious syndrome which represents still growing medical as well as social and economic problem.

Key words: heart failure, resynchronization therapy, surgical revascularization

V OBLASTI LIEČBY SRDCOVÉHO ZLYHÁVANIA DOŠLO K ZRETELNÝM ZMENÁM V ŠIESTICH OTÁZKACH.

1. ROZŠÍRENIE INDIKÁCIÍ PRE POUŽITIE ANTAGONISTOV MINERÁLOKORTIKOIDOVÝCH (ALDOSTERÓNOVÝCH) RECEPTOROV (MRA).

Eplerenon a spironolakton sa odporúčajú pre všetkých pacientov so srdcovým zlyháváním (SZ) a perzistujúcimi symptómami (NYHA II – IV), ak je ejekčná frakcia ľavej komory (EFLK) $\leq 35\%$ popri podávaní ACE inhibítorov a betablokátorov. Potvrdilo sa, že táto liečba aj v prípade chorých vo funkčnom štádiu NYHA II redukuje riziko hospitalizácií pre SZ, ako aj celkovú mortalitu. Odporúčajú sa pravidelné kontroly kaliémie a renálnych funkcií.

2. NOVÁ INDIKÁCIA PRE INHIBÍTOR SÍNUSOVÉHO UZLA, IVABRADÍN.

Ukázalo sa, že srdcová frekvencia (SF) je dôležitým rizikovým biomarkerom. Pre pacientov so SZ, sínusovým rytmom a $SF \geq 70$ úderov/min, triedou NYHA II-IV a $EF \leq 35\%$ sa odporúča pridať do liečby ivabradín, do kombinácie s beta-

blokátorom, ACE inhibítorom a MRA. Cieľom je znížiť riziko hospitalizácií pre zhoršené SZ (trieda II a, úroveň B). Európske regulačné úrady rozhodli, že ivabradín sa má používať pri SZ v liečbe pacientov so $SF \geq 75/s$, čo bude mať aj dopad na mortalitu. Ivabradín sa môže pridať do liečby aj pacientom, ktorí netolerujú betablokátory, alebo s kontraindikáciou betablokátorov (trieda II b, úroveň C). Najpresvedčivejšie sú dôkazy, a teda aj z toho vyplývajúce „silné“ odporúčanie získal ivabradín pre pacientov so SZ a angínou pectoris do kombinácie s betablokátorom s cieľom zmierniť záchvaty angíny pectoris (trieda I, úroveň A). Odporúčania zdôrazňujú, že napriek súčasnej intenzívnej liečbe sú pacienti so SZ vystavení vysokému riziku rehospitalizácie, ktorá je spojená s horšou kvalitou života a rizikami vyplývajúcim z hospitalizácie. Navyše náklady na hospitalizáciu pre SZ sú enormné. Reprezentujú 60 % zo všetkých výdavkov vynaložených na túto závažnú diagnózu. Nová analýza výsledkov klinickej štúdie SHIFT ukázala, že ivabradín pridaný k štandardnej liečbe znižuje riziko rekurentnej hospitalizácie pre zhoršené SZ. Celkovo 1186 pacientov zo štúdie SHIFT vyžadovalo prinajmenšom jednu dodatočnú hospitalizáciu počas trvania štúdie, 472 prinajmenšom dve a 218 prinajmenšom tri. Ivabradín bol spojený s celkovým nižším počtom hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (902 verus 1211 s placebo; $P=0,0002$) počas 22,9 mesiacov trvajúceho mediánu sledovania. V prípade ivabradínom liečených pacientov bolo riziko prvej hospitalizácie pre SZ znížené o 25 %, riziko druhej hospitalizácie o 34 % a riziko tretej hospitalizácie o 29 % ($P<0,001$ a $P=0,012$ v rovnakom poradí). Liečba ivabradínom bola rovnako spojená s predĺžením času medzi prvou a druhou hospitalizáciou pre SZ (HR: 0,84, $P=0,058$).

3. ROZŠÍRENÁ INDIKÁCIA PRE RESYNCHRONIZAČNÚ LIEČBU (CRT).

Pre zníženie počtu nonrespondérov CTR, ktorý sa stále pohybuje okolo 30 až 35 % sa dôraz kladie nielen na šírku

komorového komplexu, ale aj jeho morfológiu, pretože najlepšiu šancu na dosiahnutie klinického zlepšenia a remodelácie majú pacienti s obrazom blokády ľavého Tawarovho ramienka. CRT (preferenčne CRT-D) sa v súčasnosti odporúča použiť aj v prípade chorých v triede NYHA II, ak majú sínusový rytmus, morfológiu QRS typickú pre blokádu ľavého Tawarovho ramienka (BLTR), šírku QRS ≥ 130 ms, EFLK ≤ 30 % a súčasne sa očakáva prežívanie v dobrom klinickom stave viac ako rok. Pacienti vo funkčnej triede NYHA II, ktorí nemajú morfológiu BLTR, majú mať šírku QRS ≥ 150 ms. Pacientom s úzkym komorovým komplexom napriek znakom tzv. dyssynchronnej kontrakcie pri echokardiografickom vyšetrení sa CRT neodporúča.

Dôkazy pre CTR sú neurčité, ak je prítomná fibrilácia predsení alebo v situácii, ak pacient so SZ vyžaduje konvenčnú kardiostimuláciu a nespĺňa ostatné kritériá pre CRT. Po publikácii „Odporúčanií“ bola na kongrese AHA prezentovaná štúdia „Block HF“, ktorá porovnávala biventrikulárnu stimuláciu a stimuláciu z pravej komory v prípade chorých s AV blokádou a konvenčnou indikáciou na implantáciu kardiostimulátora a ejekčnou frakciou LK < 50 %. Ukázalo sa, že v mediáne sledovania 37 mesiacov došlo k 26-percentnej redukcii relatívneho rizika mortality (potreby urgentnej starostlivosti pre SZ) indexu objemu ľavej komory na konci systoly.

4. NOVÉ INFORMÁCIE A ÚLOHY V CHIRURGICKEJ REVASKULARIZÁCII MYOKARDU CHORÝCH SO SRDCOVÝM ZLYHÁVANÍM.

Štúdia STICH mala za cieľ zistiť efekt chirurgickej revaskularizácie v prípade chorých s EF LK menej ako 35 %, u ktorých dominovali príznaky dysfunkcie ľavej komory. 1212 pacientov bolo randomizovaných do ramena s optimalizovanou farmakoterapiou a ramena s optimalizovanou farmakoterapiou a chirurgickou revaskularizáciou. V mediáne sledovania piatich rokov sa nezistil signifikantný rozdiel v celkovej mortalite. Zistil sa pokles kardio-vaskulárnej mortality a hospitalizácií pre kardio-vaskulárne príčiny. Efekt revaskularizácie bol väčší v skupine chorých s angínou pectoris. Podštúdia STICH vyhodnocovala interakciu medzi dôkazom viability myokardu, hodnotenej dobutamínovou echokardiografiou alebo scintigrafiou (SPECT), a revaskularizáciou. Ukázalo sa, že určenie viability nedokáže výpovedne identifikovať pacientov, ktorí budú mať úžitok z revaskularizácie. Zdá sa, že v prípade pacientov so srdcovým zlyhávaním, koronárnou chorobou a systolickou dysfunkciou ľavej komory treba potenciálny efekt revaskularizácie a spôsob jej realizácie posudzovať individuálne, pričom efekt možno očakávať najmä pre pacientov s ischémiou myokardu.

5. UZNANIE NARASTAJÚCEHO POUŽÍVANIA MECHANICKÝCH PODPÔR OBEHU.

Mechanické podpory srdca, predovšetkým mechanické podpory ľavej komory s kontinuálnym typom prietoku, sa v posledných rokoch implantujú čoraz častejšie selektovaným pacientom s ťažkým srdcovým zlyhávaním rezistentným

na dostupné terapeutické postupy s veľmi zlou krátkodobou prognózou resp. v bezprostrednom ohrození života. V registri Medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc (INTERMACS), ktorý eviduje implantácie v USA, bolo do roku 2011 evidovaných 3 899 implantácií mechanických podpôr ľavej komory. Jednoročné prežívanie bolo 80 %. V „Odporúčaniach“ sú indikované v triede I B u chorých zaradených na čakacej listine na transplantáciu srdca a v triede II a B pre vysokoselektovaných pacientov s terminálnym srdcovým zlyhávaním v zmysle tzv. destinačnej liečby, t. j. definitívneho riešenia terminálneho srdcového zlyhávania. Liečba je rezervovaná pre pacientov, v prípade ktorých je opodstatnená pravdepodobnosť prežívania v dobrom funkčnom stave po úspešnej operácii. Pre výber pacientov je potrebné zohľadniť aj schopnosť pacienta obsluhovať prístroj a prijať novú životnú realitu.

6. NÁSTUP TRANSKATÉTROVÝCH INTERVENCIÍ NA LIEČBU CHLOPNÝCH CHÝB.

Transkatéetrové intervencie (transkatéetrová implantácia aortálnej chlopne a mitral clip) umožňujú intervenciu, v tých prípadoch pacientov so SZ, kde sa chirurgická intervencia považuje za rizikovú. V kontexte aortálnej stenózy a SZ sú to predovšetkým pacienti s plochou chlopne < 1 cm², EF LK < 40 % a stredným gradientom < 40 mmHg. Na náhradu aortálnej chlopne sú indikovaní pacienti, ktorým sa preukáže kontraktálna rezerva. Transkatéetrová náhrada chlopne sa má zväziť v prípade pacientov, ktorí nie sú spôsobilí na chirurgiu, napr. pre závažné pľúcne ochorenie. Jednou z najväčších výziev v intervenčnej liečbe SZ je korekcia významnej mitrálnej regurgitácie pacientov s ťažkou systolickou dysfunkciou LK. Prínos chirurgickej korekcie ostáva nejasný. Zdá sa však, že transkatéetrová intervencia s použitím mitralclipu je v tomto prípade perspektívnou metódou na pracoviskách s dostatočnými skúsenosťami. Franzen et al. na sérii 50 pacientov s ejekčnou frakciou LK < 25 % so závažnou mitrálou regurgitáciou vo funkčnej triede NYHA III alebo IV ukázali, že korekcia MR pomocou mitralclipu viedla k zlepšeniu funkčného stavu, redukcii MR, a k zmenšeniu dutiny ľavej komory pri 30-dňovej mortalite 6 %.

Liečba srdcového zlyhávania prekonala v posledných 30 rokoch významné zmeny, ktoré viedli k postupnému poklesu mortality predovšetkým na chronické formy ochorenia. Dá sa očakávať, že v budúcnosť prinesie nové farmakologické a nefarmakologické prístupy najmä v liečbe akútneho srdcového zlyhávania a srdcového zlyhávania so zachovanou ejekčnou frakciou ľavej komory.

Literatúra:

McMurry, J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. European Heart Journal, 2012, 33: 1787-1847

Adresa pre korešpondenciu:

doc. MUDr. Eva Gonçalvesová, CSc., FESC
NÚSCH, a. s., primárka Oddelenia zlyhávania a transplantácie srdca
Pod krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava
e-mail: eva.goncalvesova@nusch.sk

KOMBINOVANÁ TERAPIA STATÍNMI A FIBRÁTMI – VÝHODY A ÚSKALIA

MUDr. Lucia Merkovská, MUDr. Matej Šajty,
prof. MUDr. Daniel Pella, PhD.

I. interná klinika, LF UPJŠ,
Univerzitná nemocnica L. Pasteura v Košiciach

SÚHRN: V súčasnosti majú statíny dominujúce postavenie v liečbe dyslipidémií. Významne znižujú LDL cholesterol, avšak pokiaľ ide o ovplyvnenie hladín triacylglycerolov a HDL cholesterolu, tam je ich účinok podstatne menší. Tento fakt predstavuje závažný problém najmä pre pacientov s aterogénnou dyslipidémiou charakteristickou pre pacientov s metabolickým syndrómom. Naopak, uvedené parametre najvýznamnejším spôsobom ovplyvňujú spomedzi dostupných farmák fibráty, ktoré zase vplývajú len minimálne na hladinu LDL cholesterolu (v závislosti od vstupnej hladiny triacylglycerolov). Kombinácia statínov s fibrátmi preto predstavuje výhodný spôsob komplementárneho ovplyvnenia lipidového profilu. Okrem toho prináša aj významné pleiotropné účinky (predovšetkým ovplyvnenie endotelovej dysfunkcie, protizápalové a antitrombotické pôsobenie, pri niektorých aj možnosť potenciácie týchto účinkov), ktoré sú v konečnom dôsledku spolu s ovplyvnením lipidového profilu zodpovedné za benefity dokumentované v randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách.

Kľúčové slová: statíny, fibráty, dyslipidémie

SUMMARY: COMBINED THERAPY WITH STATINS AND FIBRATES – ADVANTAGES AND OBSTACLES

Currently, statins play a dominant role in the treatment of dyslipidaemia. Statins significantly reduce LDL cholesterol, but when it comes to influencing of the levels of triglycerides and HDL cholesterol, their effect is substantially smaller. This fact is a serious problem, especially in patients with atherogenic dyslipidaemia characteristic of patients with metabolic syndrome.

On the contrary, from the available pharmaceuticals fibrates influence the above stated parameters the most which again influence the level of LDL cholesterol only minimally (depending on the input level of triacylglycerols). The combination of statins with fibrates represents therefore an advantageous way of complementary influencing of the lipid profile. In addition, it also brings significant pleiotropic effects (mainly influencing of endothelial dysfunction, anti-inflammatory and antithrombotic effect, by some there is also the possibility of potentiation of these effects), which are ultimately together with influencing of the lipid profile responsible for benefits documented in randomized controlled clinical studies.

Key words: statins, fibrates, dyslipidaemia

ÚVOD

Terapeutickým cieľom liečby dyslipidémií je hladina LDL cholesterolu, ktorú významne znižuje práve statínová terapia (1). Aj napriek vysokej efektívnosti statínov však zomrú na srdcovo-

cievne ochorenie tri štvrtiny pacientov s vysokým rizikom. Závažný klinický problém (zvýšenie celkového kardio-vaskulárneho rizika) predstavujú aj pacienti s tzv. aterogénnou dyslipidémiou (ide o zvýšenie triacylglycerolov, zníženie HDL-CH a zvýšenie zastúpenia malých denzných LDL častíc, ktoré sú najviac aterogénne). Reziduálne riziko pri izolovanej statínovej liečbe je preto možné znížiť práve kombinovanou terapiou s fibrátmi. Podľa najnovších odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti pre liečbu dyslipidémií, v prípade pacientov s veľmi vysokým kardio-vaskulárnym rizikom (diagnostikovaná ischemická choroba srdca, prekonaná CMP, periférne artériové ochorenie, diabetes mellitus 2. typu, diabetes mellitus 1. typu s poškodením cieľového orgánu, stredne závažná až závažná chronická obličková choroba alebo SCORE viac ako 10 %), je cieľová hladina LDL cholesterolu pod 1,8 mmol/l a/alebo zníženie LDL cholesterolu o viac ako 50 % pôvodnej hodnoty. (Trieda I, úroveň dôkazov A). V prípade pacientov s vysokým kardio-vaskulárnym rizikom (SCORE 5 až 10 %, zvýšené jednotlivé rizikové faktory) je cieľová hodnota LDL pod 2,5 mmol/l. (Trieda II a, úroveň A). Pacienti so stredným kardio-vaskulárnym rizikom by mali mať cieľovú hodnotu LDL pod 3,0 mmol/l.

STATÍNY

Statíny sú v súčasnosti najpoužívanějšími hypolipidemikami. Efektívne znižujú predovšetkým hladinu LDL cholesterolu cestou inhibície syntézy cholesterolu blokovaním aktivity 3-hydroxy-3 metyl-glutaryl-koenzým A reduktázy (HMG-CoA

reduktáza), kľúčového enzýmu determinujúceho rýchlosť a množstvo syntetizovaného cholesterolu. Statíny ovplyvňujú nielen LDL cholesterol, ale zvyšujú tiež vychytávanie apo B100, znižujú hepatálnu syntézu VLDL, znižujú počet častíc VLDL - komplexne znižujú aterogenicitu viacerých lipidových častíc. V súčasnosti existujú dôkazy, že statíny vedú k redukcii tak kardio-vaskulárnej, ako aj celkovej morbidity a mortality pacientov v primárnej i v sekundárnej prevencii, hoci význam ich podávania v rámci primárnej prevencie nie je taký jednoznačný ako v prípade pacientov v sekundárnej prevencii (2). V súčasnosti najsilnejšiu medicínu dôkazov majú atorvastatín a rosuvastatín, ktoré zároveň majú aj najsilnejšie hypolipidemické účinky (maximálne dávky oboch 80 mg, resp. 40 mg sú spojené s 50 až 60-percentným znížením LDL cholesterolu) (3). Vplyv na hladiny triacylglycerolov a HDL cholesterolu je však výrazne menší, i keď napríklad pri rosuvastatíne bolo preukázané zvýšenie HDL-C takmer o 15 % (popri známom efekte na LDL cholesterol), čo bolo spojené dokonca s regresiou aterosklerózy (4). Reziiduálne kardio-vaskulárne riziko majú i napriek statínovej liečbe pomerne vysoké najmä pacienti s metabolickým syndrómom. Vysoké reziiduálne kardio-vaskulárne riziko však nie je argumentom proti statínovej liečbe, ale dôvodom na ďalšiu intervenciu zameranú na jeho zníženie (5).

Statíny majú aj významné nelipidové účinky. Medzi najdôležitejšie pleiotropné antiaterogénne účinky statínov patrí zlepšenie funkcie endotelu, antioxidačné vlastnosti, protizápalové, antiproliferačné, antitrombotické, neoangiogenetické a urikozurické účinky (6,7,8).

Statíny väčšina pacientov dobre toleruje, avšak pri liečbe sa môžu vyskytnúť aj nežiaduce účinky, ktoré často závisia aj od druhu statínu, od dennej dávky a dĺžky podávania. Najčastejšími takýmito účinkami pri liečbe statínmi sú asymptomatické zvýšenie hepatálnych enzýmov a myopatia. Zvýšenie hodnôt transamináz (ALT, AST) je často asymptomatické, pričom liečbu statínmi je nutné ukončiť pri hodnotách presahujúcich trojnásobok hornej hranice normy (niekedy aj pri nižších zvýšeníach týchto enzýmov). Myopatia spojená so statínovou liečbou predstavuje širokú paletu chorobných stavov, počnúc myalgiou (svalová bolesť bez elevácie kreatínkinázy), myozitídou (prítomná aj elevácia kreatínkinázy) a rabdomyolýzou končiac (značne zvýšená hladina kreatínkinázy, často viac ako nad desaťnásobok hornej hranice normy spojená aj so zvýšením kreatinínu). Vo veľkých klinických štúdiách sa vyskyt závažnej myopatie popisuje od 0,1 - 0,5 %, zatiaľ čo incidencia rabdomyolýz predstavuje 0,02 - 0,04 %. Mechanizmy vzniku myopatie pri liečbe statínmi nie sú zatiaľ celkom objasnené. Predpokladá sa však, že inhibíciou tvorby mevalonátu dochádza k zníženej syntéze ďalších substancií, ktoré závisia od jeho tvorby. Medzi najdôležitejšie z nich patria koenzým Q10 a niektoré selénproteíny. Riziko myopatie sa zvyšuje pri obličkových a pečenných chorobách, diabete, hypotyreóze, imobilizácii, pooperačných stavoch, excesívnej konzumácii alkoholu, ale

aj po extrémnej fyzickej záťaži. Častejšia je v prípade starších pacientov a objavuje sa viac v ženskej populácii (9,10). Hladina kreatínfosfokinázy (CK) býva zvýšená často aj fyziologicky (napr. po väčšej fyzickej záťaži), preto je potrebné pristupovať k eventuálnemu prerušeniu terapie uvažlivo, po starostlivom zhodnotení anamnézy (neraz je potrebné opakované stanovenie hodnôt CK) a po zvážení potenciálnych rizík a benefitov.

FIBRÁTY

Účinok fibrátov je sprostredkovaný peroxizómovými proliferátormi aktivovaných jadrových receptorov (PPARs peroxisome proliferator-activated receptors), prostredníctvom ktorých ovplyvňujú expresiu mnohých génov, ktoré sa zúčastňujú na metabolizme lipoproteínov. Významne znižujú hladinu triacylglycerolov (TAG) (o 25 - 50 %), stredne znižujú celkový a LDL-C (5 - 20 %), významne zvyšujú hladinu HDL-C (10 - 20 %). Z kvalitatívnych zmien je významný najmä pokles frakcie malých denzných LDL častíc (50 %) (11). Najpoužívanejším fibrátom je fenofibrát (zároveň jediný fibrát schválený americkou FDA pre kombinovanú liečbu so statínmi), ktorý má viaceré pozitívne lipidové i nelipidové účinky využiteľné i pri kombinovanej terapii so statínmi. Fenofibrát stimuluje betaoxidáciu mastných kyselín, zvyšuje aktivitu lipoproteínovej lipázy, znižuje expresiu apolipoproteínov C II a C III cestou PPAR- α aktivácie. Apolipoproteíny C II a C III sú kľúčové pre metabolizmus triacylglycerolov. Okrem toho fenofibrát stimuluje syntézu apolipoproteínov A I a A II, ktoré sú hlavnými apolipoproteínmi HDL cholesterolu. Fenofibrát navyše modifikuje HDL cholesterol. Dochádza k vzostupu najmä jeho najprotektívnejších častíc, teda pri liečbe sa nielen zvyšuje hladina HDL cholesterolu, ale mení sa aj jeho kvalita tým, že sa zvyšujú predovšetkým veľké častice HDL cholesterolu, ktoré sú pravým opakom malých denzných LDL častíc, teda sú najprotektívnejšie v ochrane pred aterosklerózou. Fenofibrát zvyšuje reverzný transport cholesterolu, znižuje aktivitu cholesteryl ester transfer proteínu (CETP) (12). V praxi sú dostupné fenofibráty v rôznych formách, do popredia sa však dostáva nano-forma, ktorá urýchľuje rezorbciu z GIT-u, čím sa zvyšuje ich biologická dostupnosť.

Významné sú aj nelipidové účinky fibrátov, medzi ktoré patria zníženie hladiny fibrinogénu, zníženie faktora V II a B2-antiplazmínu, aktivity PAI (inhibítora plazminogénového aktivátora), čím sa pozitívne ovplyvňuje agregácia trombocytov a zlepšuje sa funkcia endotelu. Liečba fenofibrátom znižuje hsCRP (C-reaktívny proteín meraný vysokosenzitívnou metódou), interleukín 6 (IL-6), ako aj doštičky aktivujúci faktor acetylohydrolázy, ktorú možno považovať za novší ukazovateľ zápalu. Zaujímavým účinkom fenofibrátu je i jeho urikozurický efekt, zvýšenie hodnoty adiponektínu a homocysteínu. Taktiež bol zaznamenaný aj pokles zvýšených hladín alkalické fosfatázy a gama-glutamyltransferázy, čo je významné pri liečbe nealkoholovej steatózy pečene (13). Súhrne teda pri liečbe fibrátom dochádza k ovplyvneniu inzulínovej senzitiv-

ity, vplyvu na progresiu inzulínovej rezistencie, antitrombotických, antioxidantných a protizápalových účinkov, čo sa prejaví na zlepšení funkcie endotelu (14).

V poslednej dobe bol popísaný tzv. „memory“ alebo „legacy effect“, pozorovaný v skupine pacientov, ktorí sa v minulosti zúčastnili štúdií Helsinki heart study (HHS) a Bezafibrate Infarction Prevention study (BIP) a boli liečení fibrátom (gemfibrozilom). Aj po viac ako 18 rokoch po ukončení štúdiovej liečby sa zistilo, že prognóza týchto pacientov je lepšia ako tých, ktorí boli liečení placebom, čo sa pripisuje možnému ovplyvneniu exprese niektorých génov ovplyvňujúcich lipidový metabolizmus (15).

KOMBINOVANÁ TERAPIA STATÍNŮV S FIBRÁTMI

Aj napriek intenzívnej liečbe statínmi 65 až 70 % pacientov má naďalej zvýšený výskyt kardio-vaskulárnych príhod. Príčinou je nedostatočný efekt statínov predovšetkým na zvýšené hladiny triacylglycerolov a nízke hladiny HDL-C, ako aj ovplyvnenie predovšetkým kvantity, no v slabej miere „kvality“ LDL cholesterolu (16). V post-hoc analýze štúdie PROVE IT-TIMI 22 sa ukázalo, že tí pacienti, ktorí mali vyššie hladiny TG ($\geq 2,3$ mmol/l) a LDL-C ($< 1,8$ mmol/l), mali o 64 % vyššie riziko smrti a akútneho koronárneho syndrómu ako pacienti s TAG $< 2,3$ mmol/l. TNT post-hoc analýza dokázala, že pacienti s HDL-C $< 1,0$ mmol/l a LDL-C $< 1,8$ mmol/l mali o 61 % vyššie riziko KV príhod v porovnaní s pacientmi s HDL-C $\geq 1,4$ mmol/l. Z výsledkov týchto štúdií vyplýva, že je potrebné ovplyvniť lipidové parametre komplexne (17). Viaceré významné štúdie potvrdili, že veľké množstvo pacientov, hlavne s aterogénnou dyslipidémiou, by mohlo už dnes na základe medicíny dôkazov profitovať z kombinovanej liečby statínov s fenofibrátmi (14, 18). Žiaľ, v našich slovenských podmienkach sa táto liečba často nepoužíva, hoci sú publikované dôkazy aj o dodatočnom benefite v prevencii mikrovaskulárnych komplikácií diabetikov. Samozrejme, že nesmieme zabúdať na nežiaduce účinky, ktorých riziko sa pri kombinovanej liečbe statínov s fibrátmi znásobuje. Ide predovšetkým o možný zvýšený výskyt poškodenia svalového tkaniva a pečene. Najčastejšie rhabdomyolýzy pri takejto kombinovanej liečbe sa vyskytli v špecifických situáciách, najviac pri použití gemfibrozilu, preto sa jednoznačne postuluje nevhodnosť gemfibrozilu do kombinovanej liečby so statínmi. Naopak na základe viacerých štúdií, má z fibrátov najmenší myopatický potenciál fenofibrát, a preto je možné používať ho na liečbu so statínom na dosiahnutie cieľových hladín lipidov. Pri odporúčaní ako znížiť riziko myozitídy pri kombinovanej terapii statínov s fibrátmi, je vhodné použiť nižšiu dávku statínu (avšak v zhode s guidelines), nepoužívať kombináciu v prípade renálnej insuficiencie a pri konkomitantnej liečbe niektorých liečiv. Kombinovaná terapia si taktiež vyžaduje opatrnosť pri pacientoch nad 70 rokov, predovšetkým v prípade žien. Mechanizmus statínovej myopatie nebol doposiaľ objasnený, ale veľmi pravdepodobne zahŕňa zníženie koenzýmu Q10 (CoQ10). Cieľom nedávno publikovanej štúdie bolo dokázať, že pridanie koenzýmu Q10 pacientom liečeným

statínovou terapiou môže ovplyvniť frekvenciu a intenzitu myopatie asociovanej so statínovou liečbou (10). Kritériami pre zaradenie do štúdie boli: statínová terapia, symptómy myopatie (aspoň jeden spomedzi ďalej uvedených – svalová bolesť, svalová slabosť, únava, výskyt svalových kŕčov) s alebo bez zvýšenej hladiny kreatínkinázy. Výsledky tejto randomizovanej dvojito zaslepanej placebom kontrolovanej štúdie ukázali, že podávanie CoQ10 v dávke 200 mg denne pacientom so statínovou liečbou bolo spojené s pozitívnym ovplyvnením myopatie asociovanej so statínovou liečbou.

V posledných rokoch boli do klinickej praxe uvedené i ďalšie hypolipidemiká, ktorých potreba vyvstáva pri nedostatočnom poklese LDL cholesterolu, či už pri monoterapii statínmi alebo pri ich intolerancii. Inhibitor absorpcie cholesterolu ezetimib pôsobí odlišným mechanizmom na hladinu LDL cholesterolu, a teda je možné jeho efekt považovať za komplementárny k statínovej liečbe (19). Izolovanú hypertriacylglycerolémiu je možné liečiť fibrátmi, vhodné je však aj pridanie vyšších dávok (2 až 4 gramy denne) omega-3 polynenasýtených mastných kyselín (1). V súčasnosti prebiehajú viaceré klinické štúdie hodnotiace účinnosť, bezpečnosť a toleranciu monoklonálnych protilátok proti PCSK9 (proproteín konvertáze substilizínu/Kexin typu 9 serínproteázy). Tento proteín hrá významnú úlohu v metabolizme cholesterolu tým, že znižuje množstvo povrchových bunkových receptorov LDL cholesterolu. Účinkom monoklonálnych protilátok je inhibícia PCSK9, čo vedie k významnému zníženiu LDL cholesterolu v kombinácii so statínom event. ezetimibom v liečbe pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (20, 21).

ZÁVER

Nárast preskripcie statínov je do značnej miery daný nielen ich použitím v dyslipidemickej indikácii, ale dnes možno dokonca viac ich využitím v sekundárnej prevencii aterosklerózy, kde sa predpisujú často bez ohľadu na hladiny aterogénnych lipidov. Je potrebné objektívne konštatovať, že medicína dôkazov na strane statínov je jednoznačná a oveľa silnejšia ako pri fibrátoch. Na druhej strane však existuje stále obrovské množstvo pacientov (doteraz nedostatočne preskúmaných v randomizovaných klinických štúdiách), v prípade ktorých pretrvávajú vysoké reziduálne kardio-vaskulárne riziko, často i napriek statínovej liečbe. Mnohí, najmä pacienti s aterogénnou dyslipidémiou, by mohli profitovať práve z kombinovanej liečby statínov s fenofibrátmi. Pochopiteľne, kombinovaná liečba so sebou môže priniesť aj zvýšené riziko nežiaducich účinkov (najmä myopatie a hepatotoxicity), preto si vyžaduje dôsledné monitorovanie pacientov.

LITERATÚRA:

1. Reiner, Ž., Catapano, A. L., De Backer, G. et al. 2011. 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). In *European Heart Journal*. 2011; 32: 1769-1818.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*, 2005; 366: 1267-1278.
3. Weng, T. C., Yang, Y. H., Lin, S. J. et al.: A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*, 2010; 35: 139-151.
4. Ballantyne, C. M., Raichlen, J. S., Nicholls, S. J. et al. on behalf of ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation*, 2008;117: 2458-2466.
5. Hamilton-Craig, I. R.: Managing residual risk in patients receiving statin therapy. *Med J Aust*, 2010; 5:366-7.
6. Zhou Q., Liao J. K.: Pleiotropic effects of statins - Basic research and clinical perspectives. *Circ J*, 2010;74(5): 818-26
7. Pella, D., Rybár, R., Mechírová, V.: Pleiotropic effects of statins. *Acta Cardiologica Sinica* 2005; 21: 190-198.
8. Rubinshtein, R., Kuvin, J., Soffler, M. et al.: Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. *Eur Heart J*. 2010; 31(9):1142-1148.
9. Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S. et al.: Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - the PRIMO study *Cardiovasc Drugs Ther*, 2005; 19(6): 403-414.
10. Fedačko, J., Pella, D., Fedačková, P. et al.: Coenzyme Q (10) and selenium in statin-associated myopathy treatment. *Can J Physiol Pharmacol.*, 2013; 91(2): 165-170.
11. Kraja et al.: Fenofibrate and metabolic syndrome. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 2010; 10, 138-148.
12. Moutzouri, E., Kei, A., Elisaf M. S. et al.: Management of dyslipidemias with fibrates alone and in combination with statins: role of delayed-release fenofibric acid. *Vasc Health and Risk Management*, 2010; 6: 525-539.
13. Siegel, A. B, Zhu AX.: Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: two growing epidemics with a potential link. *Cancer*, 2009; 115(24): 5651-5661.
14. Scott, R., O'Brien, R., Fulcher, G. et al.: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care*, 2009; 32(3): 493-498.
15. Rosenblit, P. D: Do persons with diabetes benefit from combination statin and fibrate therapy? *Curr Cardiol Rep*, 2012; 14(1): 112-124.
16. Executive Summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
17. Murphy, S. A., Cannon, C. P., Wiviott, S. D. et al: Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy - Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol*, 2007; 100(7): 1047-1051.
18. Ginsberg, H. N, Elam, M. B., Lovato, L. C. et al.: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 2010; 362: 1563-1574.
19. Howard, W. J.: The role of ezetimibe in the prevention of cardiovascular disease: Where do we stand after ARBITER 6-HALTS. *Nutrition, Metabolism & Cardiovasc Diseases*, 2010; 20: 295-300.
20. Giugliano, R. P., Desai, N. R., Kohli, P. et al.: Efficacy, safety, and tolerability of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 in combination with a statin in patients with hypercholesterolaemia (LAPLACE-TIMI 57): a randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 2 study. *Lancet*, 2012; 380: 2007-2017.
21. Desai, N. R, Kohli, P., Giugliano, R. P. et al: AMG145, a Monoclonal Antibody Against Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9, Significantly Reduces Lipoprotein (a) in Hypercholesterolemic Patients receiving Statin Therapy: An Analysis From the LDL-C Assessment With Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Type 9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy (LAPLACE)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 57 Trial. *Circulation*, 2013; 128(9): 962-969.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Lucia Merkovská

I. interná klinika

UPJŠ Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura

Trieda SNP 1, 040 11 Košice

tel. + 421 55 640 2475

fax: + 421 55 640 3861

e-mail: lucia.merkovska@gmail.com

PRESKRIPCIA POHYBOVEJ AKTIVITY V PREVENCII KARDIO-VASKULÁRNYCH CHORÔB – POTREBA RIGORÓZNEJŠIEHO PRÍSTUPU

MUDr. Peter Horváth

Centrum preventívnej a športovej medicíny, III. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

SÚHRN: Je nepochybné, že pohybová aktivita má veľký prínos z hľadiska prevencie kardio-vaskulárnych, ale aj iných druhov civilizačných ochorení. Fyziologické a patologické princípy vplyvu pohybovej aktivity sú všeobecne známe, avšak samotná preskripcia pohybovej aktivity individualizovaná podľa potrieb a klinického stavu pacienta sa podceňuje a vyžaduje si oveľa rigoróznejší prístup. Štruktúrované a rigoróznejšie formy predpisovania pohybovej aktivity predstavujú oblasť výskumu, ktorá je doteraz prebádaná len nedostatočne napriek tomu, že by výsledky tohto výskumu mohli mať veľký prínos pre pacientov, rovnako ako aj pre zdravú populáciu.

Kľúčové slová: pohybová aktivita, kardio-vaskulárne choroby, formálna preskripcia

SUMMARY: PRESCRIPTION OF PHYSICAL ACTIVITY IN THE CARDIOVASCULAR DISEASES PREVENTION - NEED OF A MORE RIGOROUS APPROACH

There is no doubt that physical activity has great benefits in terms of prevention of cardiovascular as well as other kinds of lifestyle diseases. Physiological and pathological principles of the impact of physical activity are well known but the mere prescription of physical activity individualized to the patient's

needs and clinical condition is underestimated and requires far more rigorous approach. Structured and more rigorous forms of prescribing of physical activity represent an area of research which is so far explored only insufficiently, although results of this research could be of great benefit to the patients as well as to healthy population.

Key words: physical activity, cardiovascular diseases, formal prescription

ÚVOD

Je nepochybne potvrdenou skutočnosťou, že fyzická aktivita má veľký prínos nielen z hľadiska primárnej a sekundárnej prevencie kardio-vaskulárnych ochorení, z hľadiska prevencie iných druhov tzv. „civilizačných“ ochorení a tiež zvyšovania celkovej kvality života (tzv. „well-being“).

PRÍNOS POHYBOVEJ AKTIVITY PRI NIEKTORÝCH SKUPINÁCH OCHORENÍ.

Napriek tomu sú alarmujúce štatistiky, ktoré potvrdzujú, že menej ako 25 % dospelých sa zapája do fyzickej aktivity ľahkej až strednej intenzity trvajúcej minimálne 30 minút denne a viac ako 25 % nemá žiadnu pohybovú aktivitu (v prieskumoch neuviedli žiadnu pohybovú aktivitu za posledný mesiac). Je zrejmé, že tieto štatistiky môžu byť (a často aj sú) ovplyvnené tým, ako vlastne zadefinujeme fyzickú aktivitu – či budeme uvažovať len tzv. „štruktúrovanú“ fyzickú aktivitu (teda cielenú, plánovanú fyzickú aktivitu, na ktorú si vyhradíme určitý čas počas dňa), alebo do definície zahrnieme aj fyzickú aktivitu, ktorá je súčasťou bežných každodenných činností (chôdza, fyzická práca, atď.) V každom prípade, z výsledkov štatistických prieskumov je zrejmé, že ani pri

použití tej najširšej definície veľká väčšina populácie nespĺňa minimálne odporúčania pre pohybovú aktivitu WHO alebo EÚ. Je zrejmé, že za osvetu a zvyšovanie povedomia populácie v oblasti významu pohybovej aktivity v prevencii kardio-vaskulárnych ochorení, ako aj za aktívnu podporu v tejto oblasti zodpovedajú hlavne zdravotnícki odborníci v priamom kontakte so skupinami populácie, ktoré sú týmito ochoreniami najviac ohrozené – samozrejme v spolupráci s miestnymi a regionálnymi inštitúciami a organizáciami zodpovedajúcimi za vytvorenie vhodného prostredia a rámca umožňujúceho realizáciu (predovšetkým tzv. štruktúrovanej) pohybovej aktivity. Avšak napriek skutočnosti, že v súčasnosti máme nepochybné dôkazy o tom, že pohybová aktivita je z hľadiska prínosu v mnohých prípadoch minimálne na úrovni modernej farmakologickej liečby. Napríklad v jednej štúdii na viac ako 10 000 pacientoch autori Peter Kokkinos a kol. preukázali, že bez ohľadu na užívanie statínov vykázali účastníci s najvyššou úrovňou fyzickej zdatnosti 60 až 70-percentné zníženie mortality zo všetkých príčin v porovnaní s najmenej zdatnými pacientmi. Skupina pacientov, ktorí boli fyzicky zdatní a zároveň užívali statíny mala pritom najnižšie riziko mortality. Väčšina všeobecných lekárov alebo špecialistov poskytuje

SKUPINA OCHORENÍ	PRÍNOS
Mortalita zo všetkých príčin	• Nízka úroveň fyzickej zdatnosti je významným rizikovým faktorom v prípade mužov aj žien.
Kardio-vaskulárne ochorenia	• Pozitívny rizikový faktor nezávislý od iných rizikových faktorov, ako sú fajčenie, hypertenzia, obezita, rodinná anamnéza srdcovo-cievnych chorôb alebo hyperlipidémia. • Ľudia bez pohybovej aktivity majú dvojnásobné riziko choroby koronárnych artérií než aktívni ľudia. • Pohybová aktivita vo včasnom mladom veku predstavuje ochranu pred cerebrovaskulárnymi príhodami v neskoršom veku.
Nádorové ochorenia	• Zvyšovanie funkcie monocyto-makrofágového systému a NK buniek s prínosom pre zníženie rizika vzniku nádorových ochorení (hlavne karcinóm hrubého čreva a prsníka a hormonálne závislých nádorov).
Diabetes (DM 2)	• Zníženie rizika vzniku non-inzulíndependentného DM. Prevencia komplikácií diabetu.
Hypertenzia	• O 35 až 53 % nižšie riziko vzniku hypertenzie v prípade aktívnych (nezávisle od ostatných rizikových faktorov hypertenzie). • Aktívni pacienti majú o 40 až 60 % nižšiu mortalitu než porovnateľná skupina hypertonikov bez pohybovej aktivity. • Priemerné zníženie systolického krvného tlaku o 10,5 mm Hg z pôvodnej hodnoty 154 mm Hg a diastolického krvného tlaku o 8,6 mm Hg z pôvodnej hodnoty 98 mmHg.
Osteoporóza	• Vplyv na tri základné rizikové faktory: • Nedostatočná max. kostná hmota vo veku fyzickej dospelosti. • Nedostatočné udržiavanie max. kostnej hmoty v tretej a štvrtej dekáde života. • Strata kostnej hmoty od štvrtej až piatej dekády života.
Dyslipidémia	• O 20 až 30 % vyššie hodnoty HDL a nižšie hodnoty TG a VLDLD.

buď len všeobecné odporúčania bez ohľadu na individuálne potreby jednotlivých pacientov alebo sa dokonca uchyľuje len k alibistickému odporúčaní „viac pohybu“. Podľa výsledkov prieskumu v Brazílii viac ako 70 % pacientom nikdy lekár formálne nepredpísal pohybovú aktivitu. Je to spôsobené nedocenením významu preskripcie pohybovej aktivity, napriek tomu, že z praktického hľadiska (z predchádzajúceho príkladu) sú náklady na zvýšenie pohybovej aktivity určite nižšie než náklady spojené s medikamentóznou liečbou, a je nepochybné, že nežiaduce účinky pohybovej aktivity (okrem špecifických rizikových skupín) sú minimálne. Zároveň je v tomto prípade veľmi významná skutočnosť, že úroveň fyzickej zdatnosti je v inverznom pomere s mortalitou zo všetkých príčin dokonca aj v prípade dyslipidemických pacientov – pretože nie všetkým pacientom s dyslipidémiou sa predpíše statíny a nie všetci pacienti, ktorým boli statíny predpísané, ich aj budú užívať.

Je pravda, že v prípade osôb, ktorých životný štýl je absolútne bez pohybovej aktivity, má význam každé, aj minimálne zvýšenie pohybovej aktivity. Ak však našim cieľom bude dosiahnuť štatistické zlepšenie vyhládok konkrétneho pacienta z hľadiska kardio-vaskulárneho rizika, bude si to vyžadovať oveľa rigoróznejší prístup.

ÚLOHA ZDRAVOTNÍCKYCH ODBORNÍKOV

V prvom rade si musíme uvedomiť, že v zásade sa z hľadiska pohybovej aktivity stretávame s príslušníkmi troch skupín pacientov – s tými, ktorí fyzickú aktivitu nemajú, a ani o nej neuvažujú, s tými, ktorí sa síce aktívne do pohybu nezapájajú, ale plánujú to alebo minimálne o tom uvažujú a s pacientmi, ktorí sú fyzicky aktívni na rôznej úrovni telesnej zdatnosti. Od toho sa bude odvíjať aj postup pri preskripcii pohybovej aktivity.

Väčšina zdravotníckych odborníkov si síce uvedomuje

význam pohybovej aktivity, avšak – podľa výsledkov jednej štúdie, menej ako 50 % lekárov prvého kontaktu sa v rámci úvodného vyšetrenia zameralo na dôkladnú anamnézu pohybovej aktivity a podľa tej istej štúdie len 13 % pacientov uviedlo, že im lekár poskytol odporúčania týkajúce sa prínosov pohybovej aktivity. Zdravotnícki odborníci (hlavne lekári) však majú výnimočné postavenie z hľadiska možnosti ovplyvnenia zmeny životného štýlu pacienta vzhľadom na skutočnosť, že pacienti tradične lekárom dôverujú a s oveľa vyššou pravdepodobnosťou zmenia svoje správanie a návyky v porovnaní s bežnou a neadresnou osvetou.

Ukázalo sa, že lekári sú ochotní svojim pacientom poskytnúť podrobnejšie odborné poradenstvo v oblasti pohybovej aktivity, ak sú splnené tri predpoklady: (a) ak majú k dispozícii nenáročnú metodiku na posúdenie vhodnosti pre konkrétneho pacienta (napríklad vytlačený dotazník, ktorý môže pacient vyplniť v čakárni), (b) ak môžu tieto odporúčania pacientovi poskytnúť v rámci jednej návštevy pacienta na ambulancii, a (c) ak je možné jednoduchým spôsobom monitorovať disciplinovanosť pacientov z hľadiska dodržiavania odporúčaní.

ZHRNUTIE AKTUÁLNYCH ODPORÚČANÍ PRE PRESKRIPCIU POHYBOVEJ AKTIVITY

1. Všetci ľudia vo veku nad dva roky by sa mali zapojiť do pohybovej aktivity vytrvalostného typu v trvaní minimálne 20 až 60 minút väčšinu dní v týždni (najlepšie každý deň). Z hľadiska prínosu pre zdravotný stav a zvyšovanie výkonnosti sú vhodné prerušované cykly pohybovej aktivity v trvaní už od osem do desať minút, v celkovom trvaní 20 až 60 minút za deň.
2. Dodatočný zdravotný a funkčný prínos je možné dosiahnuť predĺžením aktivity v strednom pásme intenzity alebo zvýšením intenzity pohybovej aktivity.
3. Pacienti so symptomatickým postihnutím koronárnych

tepien alebo inými chronickými zdravotnými problémami, ktorí by chceli zvýšiť úroveň svojej pohybovej aktivity, by mali absolvovať vyšetrenie u všeobecného lekára, ktorý im predpíše pohybovú aktivitu zodpovedajúcu ich klinickému stavu.

4. Doteraz neaktívni muži vo veku nad 40 rokov a ženy vo veku nad 50 rokov a ľudia s vysokým rizikom koronárnej choroby by mali pred začatím programu fyzickej aktivity strednej intenzity absolvovať konzultáciu u lekára.

5. V prípade silového cvičenia (odporový tréning – posilňovanie) by mala byť frekvencia minimálne dva razy za týždeň. Pri každom tréningu by malo byť precvičených aspoň osem až desať silových cvikov s veľkými svalovými skupinami horných a dolných končatín, trupu a chrbta, po jednom až dvoch cykloch s ôsmymi až 12 opakovaniami každého cviku alebo do únavy svalovej skupiny.

PRESKRIPCIA POHYBOVEJ AKTIVITY

Ako už bolo spomenuté pri preskripcii pohybovej aktivity je potrebné uvažovať nad tromi skupinami pacientov: a) prvú predstavujú tí, ktorí fyzickú aktivitu nemajú, a ani o nej neuvažujú, b) druhú tí, ktorí sa síce aktívne do pohybu nezapájajú, ale plánujú ho alebo minimálne o ňom uvažujú a c) tí, ktorí sú fyzicky aktívni na rôznej úrovni telesnej zdatnosti.

Podrobný popis prístupu k jednotlivým skupinám a detailný výber pohybovej aktivity zodpovedajúci individuálnym podmienkam, anamnestickým okolnostiam ako aj diagnózam presahuje rozsah a cieľ tohto článku, preto zdôrazníme len štyri hlavné parametre, ktoré by mali byť nevyhnutnou súčasťou rigorózne preskripcie pohybovej aktivity:

1. **VÝBER POHYBOVEJ AKTIVITY:** Najúčinnějšíe aeróbne druhy záťaže využívajú veľké svalové skupiny, ktoré sa udržiavajú v kontinuálnom a rytmickom pohybe (napríklad chôdza, jogging, beh, bicyklovanie, plávanie, atď.). Väčšina týchto aktivít vykonávaných na strednej alebo nižšej úrovni intenzity bude mať prínos z hľadiska zlepšenia zdravotného stavu, avšak nie nevyhnutný prínos pre zvýšenie kardio-respiračnej výkonnosti.

2. **FREKVENCIA:** Ukazuje sa, že optimálna frekvencia je tri až štyrikrát za týždeň. Podľa výsledkov výskumov zlepšenie VO₂max dosahuje plateau pri frekvencii vyššej ako tri razy za týždeň, pričom výrazne rastie incidencia úrazovosti a pretrénovanosti.

3. **TRVANIE:** Trvanie pohybovej aktivity, ktorá prináša zlepšenie kardio-respiračnej výkonnosti a zvýšenie VO₂ max je nepriamo úmerné intenzite. So zvyšujúcou sa intenzitou môže byť trvanie záťaže potrebnej na zvýšenie kardio-respiračnej výkonnosti kratšie. Súčasné odporúčania sú 20 až 60 minút aeróbnej aktivity okrem rozcvičky a strečingu. Z hľadiska frekvencie je trvanie pohybovej aktivity nad 45 minút spojené so zvýšenou incidenciou ortopedickej úrazovosti. Na prevenciu akútneho zranenia je potrebné postupne zvyšovať frekvenciu, trvanie a intenzitu pohybovej aktivity v priebehu viacerých týždňov až mesiacov.

4. **INTENZITA:** Posledným a najnáročnejším aspektom preskripcie pohybovej aktivity je intenzita. Mala by byť prispôbená výkonnostným cieľom pacienta. Optimálna inten-

zita aeróbnej pohybovej aktivity je v rozmedzí od 50 do 85 % funkčnej aeróbnej kapacity (VO₂max). Najčastejšie sa intenzita pohybovej aktivity stanovuje na základe tzv. „cieľovej srdcovej frekvencie“, ktorá by sa mala pohybovať v rozmedzí od 65 do 90 % max. srdcovej frekvencie. V tejto súvislosti je však potrebné upozorniť na rozdiely v spôsoboch stanovenia maximálnej srdcovej frekvencie, kde väčšina vzorcov výrazne podhodnocuje maximálnu srdcovú frekvenciu. Týka sa to predovšetkým staršej populácie, čo vedie k odporúčaniam pohybovej aktivity s intenzitou pod optimálnym rozsahom.

ZÁVER

Najdôležitejšie však je, aby pacient/klient odchádzal od lekára s konkrétnou predstavou o tom, čo, ako, kedy, ako často a ako intenzívne má robiť, aby dosiahol cieľa, ktoré musia byť takisto presne špecifikované – najlepšie formou „predpisu“ vo vytlačenej forme. Podľa výsledkov niektorých štúdií je oveľa pravdepodobnejšie, že takto formulovaná preskripcia pohybovej aktivity bude pre pacienta závažnejšia než všeobecné odporúčania typu „musíte začať cvičiť“.

Okrem toho to umožňuje jednoduchšiu kontrolu plnenia programu pohybovej aktivity pri kontrolnom vyšetrení.

Vo všeobecnosti sa dá povedať, že téma „pohybová aktivita na predpis“ je doteraz málo preskúmaná a predstavuje tak potenciálnu oblasť výskumu, ktorá by mohla priniesť výrazné zlepšenie z hľadiska dodržiavania pohybového režimu, ako aj množstvo údajov pre budúce analýzy prínosu pohybovej aktivity pre jednotlivé populácie pacientov i zdravých ľudí v rámci prevencie.

Literatúra:

1. Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273:402-7.
2. Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N., Haskell, W. L. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273: 402-407.
3. US Public Health Service. Healthy people 2000: National Health Promotion and Disease Prevention Objectives – full report with commentary. DHHS publication no. (PHS) 91-50212. Washington DC: US Department of Health and Human Services, 1991.
4. NIH Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. Physical activity and cardiovascular health. JAMA 1996; 276:241-6.
5. Pate, R. R., Pratt, M., Blair, S. N. et al. Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. JAMA 1995; 273:402-7.
6. ACSM´ Latest Recommendations on Quantity and Quality of Exercise
7. ACSM Guidelines for Exercise Testing and Prescription 8th edition, 2009

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Peter Horváth

Centrum preventívnej a športovej medicíny,

III. interná klinika LF UPJŠ a UNLP Košice

Rastislavova 43, 041 90 Košice

e-mail:pethorvath@yahoo.com

Fraxiparine®

nadroparín

FRAXIPARINE FORTE®

nadroparín

overená,
účinná a
bezpečná^{1,2,3}

profylaxia VTE^{1,2} | liečba VTE²

Držiteľ rozhodnutia o registrácii: Glaxo Group Limited, Greenford, Spojené kráľovstvo.

Zloženie: Fraxiparine: Vápenatá soľ nadroparínu 9 500 anti-Xa IU Ph. Eur. v 1 ml roztoku. **Fraxiparine Forte:** Vápenatá soľ nadroparínu 19 000 anti-Xa IU Ph. Eur. v 1 ml roztoku. **Pomocné látky:** zriedená kyselina chlorovodíková alebo roztok hydroxidu vápenatého na úpravu pH (5 - 7,5), voda na injekciu. **Lieková forma:** injekčný roztok. **Farmakoterapeutická skupina:** Antikoagulans, antitrombotikum. ATC kód: B01AB06. **Indikácie:** Fraxiparine: Prevencia tromboembolickej choroby: najmä vo všeobecnej chirurgii alebo ortopédii, u vysoko rizikových pacientov s internými ochoreniami (pri respiračnom zlyhaní a/alebo respiračnej infekcii a/alebo kardiálnom zlyhaní), ako aj hospitalizovaných na jednotke intenzívnej starostlivosti, liečba tromboembolickej choroby, prevencia zrážania krvi počas hemodialýzy, liečba nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu. **Fraxiparine Forte:** Liečba tromboembolickej choroby. **Dávkovanie:** Fraxiparine: *Dospelí:* Prevencia tromboembolickej choroby: všeobecná chirurgia - 0,3 ml subkutánne 2-4 hodiny pred operáciou a potom raz denne najmenej 7 dní; ortopédia - prvá dávka 12 hodín pred operáciou a druhá dávka 12 hodín po skončení operácie podľa telesnej hmotnosti, pokračovať raz denne najmenej 10 dní. V každom prípade je potrebné podávať Fraxiparine počas celého rizikového obdobia, najmenej do prepustenia pacienta do ambulantnej starostlivosti. Liečba tromboembolickej choroby: 2x denne (každých 12 hodín) po dobu 10 dní. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta tak, aby bola cieľová dávka 86 anti-Xa IU/ kg telesnej hmotnosti. Prevencia zrážania krvi počas hemodialýzy: dávka je individuálna pre každého pacienta, obvykle sa podáva v jednej dávke do arteriálnej linky na začiatku každého cyklu. U pacientov bez zvýšeného rizika krvácania: pod 50 kg 0,3 ml, 50-69 kg 0,4 ml, nad 70 kg 0,6 ml, u pacientov s vyšším rizikom krvácania polovičná dávka. Liečba nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu: podáva sa 2x denne (každých 12 hodín) s kyselinou acetylsalicylovou v dávke do 325 mg denne. Zvyčajná dĺžka liečby je 6 dní. Úvodná dávka sa podáva formou bolusovej intravenózneho injekcie a pokračuje sa subkutánne v dávke 86 IU anti-Xa/kg. *Deti a dospievajúci:* neodporúča sa používať u pacientov mladších ako 18 rokov. *Porucha funkcie obličiek:* U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min) nie je potrebné znížiť dávku. U pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min) je potrebné znížiť dávku nadroparínu o 25 až 33 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) v prevencii tromboembolickej choroby je potrebné znížiť dávku nadroparínu o 25 až 33 %. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek pri liečbe tromboembolickej choroby, nestabilnej anginy pectoris a non-Q infarktu myokardu je Fraxiparine kontraindikovaný. **Fraxiparine Forte:** Liečba tromboembolickej choroby: *Dospelí:* subkutánne raz denne obvyčajne počas 10 dní. Veľkosť dávky sa upravuje podľa telesnej hmotnosti pacienta tak, aby bola cieľová dávka 171 anti-Xa IU/ kg telesnej hmotnosti. *Deti a dospievajúci:* neodporúča sa používať u pacientov mladších ako 18 rokov. *Porucha funkcie obličiek:* U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebné znížiť dávku nadroparínu o 25 %. Nadroparín je kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. **Spôsob podávania:** Subkutánna injekcia sa obvyčajne podáva do pravej alebo ľavej strany brušnej steny, ale ako alternatívne miesto sa môže použiť stehno. Nie je určený na intramuskulárne podávanie. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na nadroparín alebo pomocné látky, anamnéza trombocytopenie počas liečby nadroparínom, aktívne krvácanie alebo vyššie riziko krvácania v súvislosti s koagulačnými poruchami s výnimkou diseminovanej intravaskulárnej koagulácie nevyvolanej heparínom, orgánová lézia s rizikom krvácania (napr. aktívny peptický vred), hemoragická cievná mozgová príhoda, akútna infekčná endokarditída, závažná porucha funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) u pacientov liečených nadroparínom kvôli tromboembolickej chorobe, nestabilnej angine pectoris alebo non-Q infarktu myokardu. Liekovky na viacnásobné použitie obsahujú benzylalkohol a preto sa nesmú použiť u detí do 3 rokov. Lokoregionálna anestézia pri elektívnych operačných zákrokoch je kontraindikovaná v prípade terapeutického podávania LMWH. **Osobitné upozornenia:** Vzhľadom na možnosť vzniku trombocytopenie vyvolanej heparínom je počas celej liečby nadroparínom potrebné sledovať počet trombocytov. Opatrnosť pri podávaní nadroparínu je potrebná v nasledujúcich situáciách: zlyhanie pečene, závažná arteriálna hypertenzia, anamnéza vredovej choroby alebo iných orgánových lézií, chorioretinálne cievné poruchy, v období po operáciách mozgu, miechy alebo oka, porucha funkcie obličiek. Krvit ihly naplnenej injekčnej striekačky obsahuje vysušenie prírodných latexových gum, ktorá môže vyvolať alergické reakcie u jedincov citlivých na latex. **Interakcie:** Nadroparín sa musí opatrne podávať pacientom užívajúcim perorálne antikoagulanty, kortikosteroidy a dextrány. Pri profylaxii alebo liečbe venóznej tromboembolickej choroby a pri prevencii zrážania krvi počas dialýzy sa neodporúča súčasne podávať kyselinu acetylsalicylovú, iných salicylátov, nesteroidných antiflogistiká a antiagreganciá, pretože môže byť spojené s vyšším rizikom krvácania. Ak nie je možné vyhnúť sa uvedeným kombináciám, pacientov je potrebné pozorne sledovať a robiť príslušné laboratorné vyšetrenia. **Gravidita a laktácia:** Použitie nadroparínu počas gravidity sa odporúča iba vtedy, ak prínos liečby je vyšší ako jej možné riziká. Použitie nadroparínu počas dojčenia sa neodporúča. **Nežiaduce účinky:** *veľmi časté:* prejav krvácania na rôznych miestach (vrátane prípadov spinálneho hematómu), malý hematóm v mieste vpichu, niekedy tuhé uzličky, ktoré obvyčajne vymiznú po niekoľkých dňoch; *časté:* zvýšenie transamináz, obvyčajne prechodné, reakcia v mieste vpichu; *zriedkavé:* trombocytopenia, trombocytóza, vyrážka, urtikária, erytém, pruritus, kalcinóza v mieste vpichu; *veľmi zriedkavé:* eozinofília, reverzibilná po ukončení liečby, reakcie z precitlivosti (vrátane angioedému a kožných reakcií), anafylaktoidná reakcia, reverzibilná hyperkalémia v dôsledku útlmu tvorby aldosterónu, priapizmus, nekróza kože, zvyčajne sa vyskytuje v mieste vpichu. **Balenie:** Fraxiparine: s obsahom 2 alebo 10 naplnených striekačiek: 0,2 ml, 0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml, 1,0 ml, 1,0 ml so stupnicou. **Fraxiparine Forte:** s obsahom 2 alebo 10 naplnených striekačiek: 0,6 ml, 0,8 ml, 0,8 ml, 1,0 ml, 1,0 ml. **Uchovávanie:** pri teplote do 25° C. Neuchovávať v mrazničke ani v chladničke, pretože studené injekcie môžu byť bolestivé. **Výdaj lieku** je viazaný na lekárske predpis. Dátum poslednej revízie textu: 04/2013. **Pred predpisovaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku.**

Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie: GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2, tel.: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110, www.gsk.sk
Kontakt pre prípad hlásenia nežiaducich účinkov: 0911 421 045, sk-safety@gsk.com

Literatúra

1. SPC Fraxiparine, 2013; 2. SPC Fraxiparine Forte, 2013; 3. Kooptman M, Prandoni P, Piovella F. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. New England Journal of Medicine. 1996;334(11):682-687.



GlaxoSmithKline

GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2
tel.: 02/4826 1111, fax: 02/4826 1110, www.gsk.sk

DOMÁCI MONITORING – NOVÝ SPÔSOB KONTROLY KARDIO-STIMULÁTOROV A IMPLANTOVATEĽNÝCH DEFIBRILÁTOROV



MUDr. Ján Šípka

Oddelenie arytmií SÚSCCH, a. s.

SÚHRN: Za posledné desaťročie došlo k nárastu počtu pacientov s implantovanými elektroimpulzogenerátormi. Dôvodom je najmä starnutie populácie a rozšírenie indikačných kritérií. Títo pacienti sú sledovaní v špecializovaných ambulanciách, kde sa okrem ich zdravotného stavu kontroluje aj funkcia implantovaného prístroja. Frekvencia kontrol závisí od konkrétneho pracoviska a pohybuje sa v troj až dvanásťmesačných intervaloch. Alternatívnou formou kontroly implantovateľných impulzogenerátorov je domáce monitorovanie, ktoré dokáže ich funkciu skontrolovať v domácych podmienkach, bez nutnosti návštevy ambulancie. Okrem redukcie počtu ambulantných kontrol prináša pacientom mnohé iné výhody.

Kľúčové slová: kardiostimulátor, ICD, neadekvátny výboj, domáce monitorovanie, fibrilácia predsiení, včasná detekcia

SUMMARY: HOME MONITORING – NEW WAY OF INSPECTION OF PACEMAKERS AND IMPLANTABLE DEFIBRILLATORS

Over the last decade the number of patients with implanted electric impulse generators increased. The reason is particularly aging of population and the extension of the indication criteria. These patients are monitored in specialized clinics where in addition to their health also function of implanted device is checked. The frequency of these checks depends on the particular workstation and ranges between three to twelve-month intervals. An alternative form of inspection of implantable impulse generators is home monitoring which is able to check their function in home conditions without visiting the outpatient clinic. In addition to reduction of the number of outpatient checks it brings many other benefits to the patients. **Key words:** pacemaker, ICD, inadequate discharge, home monitoring, atrial fibrillation, early detection

ÚVOD

Jedným z najväčších problémov zdravotníctva v súčasnosti je starnutie populácie, čoho výsledkom je pribúdajúci počet pacientov s chronickými ochoreniami. Uvedená skutočnosť má negatívny vplyv na udržateľnosť zdravotníckych systémov vo vyspelých krajinách a kladie na zdravotníctvo čoraz väčšie nároky. Jednou z možností ako možno zefektívniť zdravotnú starostlivosť ochronicky chorých pacientov a súčasne znížiť náklady na poskytovanie zdravotnej starostlivosti, je telemedicína. Umožňuje aj čiastočne riešiť problém nedostatočného počtu lekárov a iných kvalifikovaných zdravotníckych pracovníkov, s ktorým sa stretávame v mnohých krajinách. Všeobecne pod pojmom telemedicína rozumieme takú formu poskytovania zdravotnej starostlivosti, pri ktorej lekár vyšetruje pacientov na diaľku s využitím moderných telekomunikačných technológií. Dôvodom súčasného prudkého rozvoja telemedicíny je masové rozšírenie komunikačných prostriedkov a inter-

netu. Cieľom nasledujúceho textu je priblížiť odbornej i laickej verejnosti prínos telemedicíny v starostlivosti o pacientov s implantovaným elektroimpulzogenerátorom (kardiostimulátorom alebo kardioverter-defibrilátorom – ICD).

KARDIOSTIMULÁTORY A ICD

Implantovateľné elektroimpulzogenerátory možno rozdeliť na dve skupiny – kardiostimulátory a implantovateľné kardioverter-defibrilátory (označované skratkou ICD). Kardiostimulátor slúži na liečbu „pomalých“ porúch srdcového rytmu (implantuje sa pacientom s pomalou srdcovou frekvenciou). Dodáva do srdca potrebné impulzy v prípade nízkeho tepu. ICD je prístroj, ktorý dokáže ošetriť život ohrozujúce rýchle poruchy srdcového rytmu odborne nazývané komorová tachykardia a komorová fibrilácia. Jeho úlohou je zachrániť pacienta pred náhlým úmrtím. Uvedené poruchy rytmu dokáže ukončiť rýchlou stimuláciou alebo pomocou vysokoenergetického výboja. V povedomí laickej i odbornej verejnosti sa často s veľkou obľubou používa termín „strojček“ na srdce. Stručne možno povedať, že ICD je v porovnaní s kardiostimulátorom podstatne zložitejšie zariadenie a pacienti s implantovaným ICD majú často závažnejšie ochorenie srdca.

PRAVIDELNÉ KONTROLY

Implantácia uvedených prístrojov prebieha v špecializovaných kardiostimulačných centrách. V lokálnej anestézii sa pod röntgenovou kontrolou zavádzajú do srdca elektródy a následne sa do podkožia v hrudnej oblasti, niekoľko centimetrov pod kľúčnu kosť, implantuje prístroj. Dĺžka zákroku závisí od konkrétneho typu prístroja a najmä od počtu implantovaných elektród. Pri nekomplikovanom priebehu je pacient po niekoľkých dňoch prepustený domov. Následné pravidelné ambulantné kontroly, pri ktorých sa kontrolujú technické parametre prístroja, absolvuje pacient v špecializovanej ambulancii. Frekvencia kontrol je rôzna a závisí od zvyklostí konkrétneho



Operatíva

medicínska spoločnosť s.r.o.

ENSITE VELOCITY™

State-of-the-Art Mapping Capabilities

Otvorená platforma, vynikajúce zobrazenie a navigácia katétrov pri kontaktných alebo bezkontaktných mapovaniach.



SJM CONFIRM™

If You Suspect, Confirm

Implantovateľný kardiálny monitor s rýchlou diagnostikou arytmií.

ACCENT MRI™ A TENDRIL MRI™

Everything and MRI

Celotelové MRI skenovanie bez reštrikčných zón (1,5 Tesla) pre vysoké rozlíšenie snímok so SAR až 4 W/kg.



UNIFY QUADRA™ A QUARTET™

Quadripolar Technology in a Downsized Device

10 stimulačných vektorov pre lepší manažment pacientov so srdcovým zlyhávaním, 40 J dodaná energia pre úspešnú defibriláciu.



ST. JUDE MEDICAL™

MORE CONTROL. LESS RISK.

Ukážka
monitorovacích
zariadení
od rôznych
výrobcov



Porovnanie veľkosti
kardiostimulátora a ICD,
vľavo kardiostimulátor,
vpravo ICD.

pracoviska (trojmesačné až ročné intervaly). Pacient s ICD by mal v porovnaní s pacientom s kardiostimulátorom absolvovať pravidelné kontroly častejšie. Mnohí pacienti majú najmä krátko po implantácii obavu, či prístroj funguje správne. Treba zdôrazniť význam prvej ambulantnej kontroly (približne dva mesiace po implantácii), kedy sa okrem rany po implantácii kontrolujú technické parametre prístroja, následne sa podľa toho upraví jeho programovanie. Práve v období tesne po implantácii je riziko poškodenia kardiostimulačného systému najväčšie a časom prudko klesá (najčastejšie ide o dislokáciu elektródy, teda „odtrhnutie“ elektródy z pôvodného miesta a jej premiestnenie na iné miesto v srdci). Z praktického hľadiska je pre pacientov dôležité vedieť, že riziko poškodenia implantovaného prístroja je všeobecne veľmi nízke, pri väčšine ambulantných kontrol sa teda konštatuje jeho správna funkcia. Z uvedeného vyplýva, že pacienti absolvujú pravidelné kontroly v špecializovanej ambulancii, pri ktorých sa vo väčšine prípadov zistí, že funkcia implantovaného prístroja je správna, a nie je potrebná úprava programovaných parametrov. V jednej analýze 169 pacientov s ICD kontrolovaných ambulantne bolo napríklad zistené, že v 94 % prípadov by bola postačujúca „len“ diaľková kontrola a iba v 6 % prípadov bola potrebná úprava programovania prístroja. Možnosť skontrolovať prístroj „na diaľku“, bez návštevy ambulancie, prináša efektívnejšie poskytovanie zdravotnej starostlivosti a mnohým pacientom ušetrí minimálne čas strávený cestovaním na ambulantnú kontrolu.

DOMÁCI MONITORING

V prípade diaľkového monitorovania dostáva pacient pri prepustení z hospitalizácie monitorovacie zariadenie. O jeho funkcii a správnom zapojení je poučený vyškolenou zdravotnou sestrou. Práca s ním je jednoduchá a zvládne ju bez problémov takmer každý. Vo väčšine prípadov po jeho „zapojení“ funguje automaticky a nevyžaduje ďalší zásah. Ide o zariadenie, ktoré je spárované (bezdrôtovo spojené) s pacientovým kardiostimulátorom alebo ICD. Vďaka tomu dokáže „zozbierať“ z neho dáta, ktoré automaticky odosiela na zabezpečený internetový server, kde sú prístupné ošetrovujúcemu lekárovi. Monitorovacie zariadenie má približne veľkosť pevnej telefónnej linky (konkrétny tvar a veľkosť závisia od výrobcu). V ideálnom prípade by malo byť stále zapojené v elektrickej sieti. Odber elektrickej energie je minimálny a možno ho prirovnať napr. k televízemu prijímaču, ktorý je vypnutý pomocou diaľkového ovládača. Optimálne je jeho umiestnenie do spálne, kde predpokladáme,

že pacient trávi najviac času. Na samotný prenos údajov stačí krátky, niekoľkominútový kontakt pacienta s monitorovacím zariadením. Cieľom domáceho monitorovania je okrem iného zlepšenie kvality života, pacient naďalej môže viesť normálny plnohodnotný život, nie je nutné sa trvale zdržiavať v blízkosti monitorovacieho zariadenia. Prenos dát z implantovaného prístroja prebieha vo forme plánovaného alebo okamžitého prenosu.

V prípade plánovaných prenosov ošetrojúci lekár naplánuje konkrétny čas, kedy prebehne prenos dát z implantovaného prístroja. V praxi to znamená, že lekár týmto spôsobom v nastavenom čase skontroluje funkciu kardiostimulátora alebo ICD. Proces prebieha automaticky, nevyžaduje sa nijaký zásah zo strany pacienta. Lekár odoslané dáta skontroluje a vie určiť, či je funkcia prístroja správna. V prípade, že sa nezistí nijaký problém, s určitým časovým odstupom sa naplánuje nasledujúci prenos. Pri podozrení na technickú poruchu prístroja je pacient pozvaný na ambulantnú kontrolu, pri ktorej je možné prípadné problémy vyriešiť.

Keďže monitorovacie zariadenie je prakticky stále v kontakte s pacientovým prístrojom, ak dôjde k nejakej „významnej“ udalosti alebo technickej poruche kardiostimulátora alebo ICD, systém ju okamžite rozpozná. Vtedy prebehne takzvaný okamžitý prenos dát, akútne mimo naplánovaného času. Lekár je o tom informovaný napríklad formou e-mailu alebo SMS správy. Pod pojmom „významné“ udalosti rozumieme také situácie, ktorých rýchle rozpoznanie má veľký význam, napríklad dožívanie energetického zdroja prístroja, poruchy impedancie elektród alebo výboj ICD. Lekár v tejto situácii skontroluje funkciu implantovaného prístroja, posúdi závažnosť problému a pacientovi v krátkom čase navrhne riešenie (napríklad zmenu farmakologickej liečby v prípade poruchy rytmu, včasnú ambulantnú kontrolu kvôli potrebe úpravy programovania, prípadne hospitalizáciu). V reálnej klinickej praxi tieto „významné“ udalosti nebývajú časté. Treba však zdôrazniť, že najmä technické poruchy ICD a jeho elektródového systému môžu mať pre pacienta vážne dôsledky a práve vďaka ich včasnému odhaleniu pomocou domáceho monitorovania je možné predísť mnohým nepríjemnostiam.



Ukážka automatického prenosu dát z implantovaného prístroja. V naplánovanom čase monitorovacie zariadenie bezdrôtovo komunikuje s implantovaným prístrojom. Zozbierané údaje sú automaticky odoslané za zabezpečený internetový server. Údaje sú sprístupnené ošetrovúcemu lekárovi, ktorý ich vyhodnotí a v prípade potreby pacienta kontaktuje.

Samozrejmosťou je aj takzvaný pacientom aktivovaný prenos. Ak má pacient pocit, že mal napr. výboj ICD, môže sám aktivovať prenos. Načítané údaje sú v krátkej dobe sprístupnené ošetrovúcemu lekárovi, ktorý situáciu zhodnotí a o výsledku pacienta informuje (napríklad telefonicky).

DOTERAJŠIE SKÚSENOSTI S DOMÁCIM MONITOROVANÍM

Prvý „moderný“ spôsob domáceho monitoringu bol uvedený do praxe v roku 2001. Odvtedy sa čoraz viac dostáva do popredia. Doterajšie skúsenosti ukazujú, že v porovnaní s bežnými ambulantnými kontrolami má niekoľko výhod. Pre pacienta je výhodou skutočnosť, že nemusí tak často absolvovať kontroly na ambulancii, pričom je zachovaná jeho bezpečnosť. Bezpečnosť domáceho monitorovania bola potvrdená viacerými štúdiami. Znamená to, že pacienti, ktorým kontrolujeme kardiostimulátor alebo ICD pomocou domáceho monitorovania, nie sú nijako znevýhodnení oproti tým, ktorých kontrolujeme ambulantne. Ako už bolo uvedené, v prípade domáceho monitorovania je kardiostimulátor alebo ICD v stálom kontakte s monitorovacím zariadením. Práve preto dokážeme veľmi rýchlo detekovať prípadné technické poruchy prístroja a elektród alebo napríklad objavenie porúch srdcového rytmu. V bežnej praxi má význam včasná detekcia fibrilácie predsieň, ktorá umožňuje skoršiu iniciáciu antikoagulačnej liečby. Z technických porúch, ktorých rýchla detekcia je dôležitá, treba spomenúť poruchy defibrilačnej elektródy ICD. Nevyskytujú sa síce často, ich dôsledky však môžu byť nepríjemné a niekedy nebezpečné. Ak je pacient kontrolovaný „klasickou“ ambulantnou cestou, napríklad v polročných intervaloch, tak rýchla detekcia uvedených porúch nie je možná. Ak by sme ich chceli včas odhaliť, museli by sme významným spôsobom zvýšiť frekvenciu ambulantných kontrol, čo prakticky nie je možné. Časté ambulantné kontroly by neakceptovali ani samotní pacienti. V prípade skorého zistenia technickej poruchy je možné jej rýchle riešenie. Sami sme v jednom prípade pomocou domáceho monitorovania detekovali poruchu defibrilačnej elektródy, ktorá si vyžadovala reimplantáciu. Ďalšou veľkou výhodou domáceho monitorovania je lepší manažment výbojov ICD. Vo veľmi krátkom čase je možné posúdiť adekvátnosť výboja. V prípade adekvátneho výboja možno pacienta, ktorého stav je stabilný, informovať telefonicky a vyhnúť sa tak ambulantnej kontrole. Podobne je to v prípade takzvaného „fantómového“ výboja (situácia, keď má pacient pocit výboja, ale v skutočnosti k výboju nedošlo). V jednej talianskej štúdii až 85 % komorových tachykardií nevyžadovalo špeciálnu intervenciu (nebola potrebná zmena medikamentózneho liečby, ani úprava programovania a teda nebola nutná ambulantná kontrola). Viaceré štúdie potvrdili menší počet adekvátnych aj neadekvátnych ICD výbojov v prípade domáceho monitorova-

nia. Redukcia počtu výbojov sa spája s lepšou kvalitou života a niekedy aj so zlepšením prognózy. Treba pripomenúť, že ak má pacient akútne ťažkosti, najčastejšie sťažené dýchanie a bolesti na hrudníku, prípadne má v krátkom čase veľa výbojov ICD, je nutné vyhľadať lekárske ošetrenie. Domáci monitoring nenahrádza akútnu zdravotnú starostlivosť, takýchto pacientov nie je možné liečiť „na diaľku“. Domáci monitoring samotní pacienti vo väčšine prípadov akceptujú a mnohí ho aj preferujú pred ambulantnými kontrolami. Vďaka jednoducho-osti má svoje miesto aj v prípade starších ľudí a pacientov s nižšou úrovňou vzdelania. Výhodný je tiež z ekonomického hľadiska. Absolútne množstvo ušetrených zdrojov závisí od konkrétnej krajiny. Napríklad vo Fínsku sa týmto spôsobom ušetrí 524 eur na pacienta za rok, vo Francúzsku 2 149 dolárov na pacienta za päť rokov. Na Slovensku je domáce monitorovanie zatiaľ dostupné v obmedzenej miere. Aj keď táto forma kontroly kardiostimulátorov a ICD nie je v katalógu zdravotných výkonov, poskytuje sa pacientom bezplatne. Podrobnejšie informácie dostane pacient v kardiostimulačnom centre.

ZÁVER

Doterajšie skúsenosti s domácom monitorovaním ukazujú, že ide o efektívny spôsob starostlivosti o pacientov s implantovanými kardiostimulátormi a ICD. Okrem času, ktorý ušetrí pacientovi redukciou ambulantných kontrol, má aj mnohé medicínske výhody. Jeho veľkým prínosom je najmä redukcia počtu výbojov v prípade pacientov s ICD a možnosť rýchlej detekcie technických porúch. Vzhľadom k narastajúcemu počtu pacientov s implantovanými prístrojmi bude význam domáceho monitorovania v budúcnosti narastať.

Literatúra:

Burri, H., Senouf, D. Remote monitoring and follow up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009; 11: 701-709.
Lipoldová, J., Novák, M. Dálkové monitorování implantabilních kardiostimulátorů a kardioverterů-defibrilátorů. *Kardiol Rev* 2006; 8: 129-139.
Varma, N., Ricci, R. P. Telemedicine and cardiac implants: what is the benefit? *European Heart Journal* 2013; 34: 1885-1893.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Ján Šípka

Oddelenie arytmií SÚSCCH a.s.

Cesta k Nemocnici 1, Banská Bystrica 974 01

tel. kontakt: 048/4333 345

e-mail: sipka.jan@suscch.eu

MECHANICKÁ TROMBEKTÓMIA V LIEČBE ISCHEMICKEJ MOZGOVEJ PRÍHODY

MUDr. Matej Vozár

Oddelenie rádiológie SÚSCCH, a. s., Banská Bystrica



SÚHRN: Štandardnou liečbou pacientov s ischemickou mozgovou príhodou (CMP) spĺňajúcich indikačné kritériá je v súčasnosti intravenózna trombolýza. Endovaskulárna (katetrizačná) liečba ischemickej CMP rozširuje možnosti liečby pacientov s týmto závažným ochorením. Najmä možnosť čisto mechanického odstránenia trombotického materiálu z mozgových tepien (bez podania trombolýtika) umožňuje úspešne riešiť stavy, pri ktorých intravenózna terapia nie je úspešná, respektíve nemôže byť pre existujúce kontraindikácie aplikovaná. Technika výkonu spočíva v mechanickej extrakcii trombu z mozgovkej cirkulácie pomocou špeciálnych tzv. trombektomických katétrov, zavádzaných do tepenného systému spravidla cez stehennú tepnu. Management tejto liečby je veľmi náročný a vyžaduje úzku a efektívnu spoluprácu všetkých zúčastnených strán: od lekára prvého kontaktu, neurológa, diagnostického a intervenčného rádiológa, prípadne anesteziológa.

Kľúčové slová: ischemická mozgová príhoda, endovaskulárna liečba, trombektómia, trombolýza

SUMMARY:

MECHANICAL TROMBECTOMY IN THERAPY OF STROKE

Intravenous thrombolysis currently represents the standard treatment of stroke patients, who meet indication criteria. Endovascular therapy of stroke can broaden treatment opportunities of this very serious disease. Especially mechanical extraction of clots from cerebral circulation (without tPA) allows to treat patients in whom thrombolytic therapy failed or is expected to fail as well as patients contraindicated for tPA treatment. The technique of procedure consist in mechanical extraction of clots from cerebral arteries with special catheter inserted to vascular system via femoral artery. Management of this treatment is very challenging and requires close cooperation between all physicians involved in the process (emergency physicians, neurologist, interventional radiologist, anesthesiologist).

Key words: stroke, endovascular therapy, thrombectomy, thrombolysis

ÚVOD

Mozgová príhoda je štvrtou najčastejšou príčinou úmrtia a invalidity v USA a treťou najčastejšou v Európe, Kanade a Japonsku. V súčasnosti máme k dispozícii množstvo dát o efektivite a bezpečnosti liečby ischemickej mozgovkej príhody metódou tzv. celkovej trombolýzy s použitím rekombinantného aktivátora plazminogénu (tPA). Ide o metódu, pri ktorej sa do cievneho systému (periférnej žily) aplikuje trombolýtikum, schopné v určitej koncentrácii a za istý čas rekanalizovať trombotický uzáver mozgovkej tepny a tým

výrazne zlepšiť neurologický status pacienta s CMP. Žiaľ, tak ako každá liečebná metodika, ani intravenózna trombolýza nie je všeliekom schopným pomôcť každému pacientovi. Úspešnosť tejto liečby sa podľa literárnych zdrojov pohybuje v okolí 40 %, čo vzhľadom na celkový počet pacientov s CMP vo svete predstavuje pomoc pre obrovskú časť z nich, v každom prípade nejde o stav, ktorý by nestál za vylepšenie. Limitáciami spomínanej intravenózne liečby sú napríklad stavy, kedy je podanie trombolýtika kontraindikované pre iné pridružené ochorenia (stavy po operáciách, po úrazoch, po krvácaniach) a stavy, keď sa trombolýtikum nestihne pacientovi podať včas (optimálne do troch hodín od začiatku príznakov), ako aj situácie, kedy sa neurologický stav pacienta napriek podaniu trombolýtika nezlepšuje, resp. nie je predpoklad zlepšenia po jeho podaní.

Tak ako v mnohých iných vaskulárnych teritóriách, dokážu dnes techniky modernej endovaskulárnej (katérovej) liečby úspešne a bezpečne ošetrovať patologické stavy aj v mozgovjej cirkulácii. Či už ide o prevenciu mozgovkej príhody metódou stentovania extrakraniálnych a intrakraniálnych úsekov karotických tepien, prevenciu a liečbu mozgového krvácania embolizáciou patologických cievnych vydutín mozgových tepien, endovaskulárnu rekanalizáciu trombózy mozgových žilných splavov či embolizáciu mozgových AV malformácií a hypervaskularizovaných tumorov. Vývoj sofistikovaných materiálov prináša možnosť zlepšiť aj úspešnosť liečby ischemickej mozgovkej príhody v akútnom štádiu, a to buď vo forme katétrom usmernenej lokálnej intraarter-

iálnej trombolýzy akútneho uzáveru mozgovej tepny alebo endovaskulárneho odstránenia trombotického materiálu z cerebrálnej cirkulácie čisto mechanickým spôsobom. Najmä posledná spomínaná možnosť (tzv. stent-trombektómia) sa dnes už v mnohých európskych centrách využíva, keďže dokáže riešiť stavy, kedy je štandardná celková i. v. trombolytická liečba neúspešná (prípadne nie je predpoklad jej úspechu), a tým výrazne zlepšiť celkovú efektivitu liečby pacientov s ischemickou mozgovou príhodou. Ako už bolo spomenuté, v súčasnosti máme k dispozícii množstvo dát o bezpečnosti a účinnosti celkovej trombolytickej liečby. Relevantných dát o endovaskulárnej liečbe je nepomerne menej, avšak výsledky dostupných meta-analýz a registrov z mnohých „stroke“ centier ukazujú veľmi sľubný prísľub do budúcnosti.

INDIKÁCIE A VÝBER PACIENTOV

Odstránenie trombotického materiálu z mozgovej tepny v prípade pacienta s ischemickou CMP pomocou katetrizačnej techniky prichádza do úvahy v situáciách, keď i. v. trombolýza zlyhala, resp. pravdepodobne zlyhá, ďalej u pacientov kontrindikovaných k podaniu trombolytika a/alebo u pacientov s oklúziou veľkej tepny (terminálny úsek arteria carotis interna (ACI), M1/M2 úseky arteria cerebri media (ACM) atď.). Zlyhanie intravenózne trombolýzy je zvyčajne vyhodnotené po ukončení prvej hodiny od aplikácie tPA. Eventuálne zlyhanie i. v. trombolýzy je opodstatnené predpokladať u pacientov s veľkým množstvom trombu spôsobujúcim oklúziu „veľkej“ mozgovej tepny verifikovanú na CT, CTA, MR, transkraniálnym dopplerovským vyšetrením či prostredníctvom katetrizačnej angiografie. Tiež ho je možné nepriamo predpokladať u pacientov s vysokým NIHSS (>10). K opodstatnenosti katetrizačnej liečby v prípadoch oklúzie terminálnej ACI, ako aj kmeňa ACM prispieva fakt, že tieto stavy sú spojené s nízkou úspešnosťou rekanalizácie po intravenóznom podaní trombolytika (ACI – 4 %, ACM – 30 %) a len malá časť pacientov vykazuje po i. v. liečbe podstatné zlepšenie. Aj keď je celková trombolýza stále zlatým štandardom aj v prípade uzáverov veľkých ciev u pacientov v časovom okne, v týchto prípadoch by čakanie na efekt celkovej trombolýzy mohlo predĺžiť čas do revaskularizácie, preto je opodstatnené simultánne pristúpiť ku katétrovej liečbe (trombektómii).

Výsledky intraarteriálnej (endovaskulárnej) liečby ischemickej CMP závisia, ako napokon pri každej inej liečebnej modalite, okrem technickej správnosti vykonania výkonu, od správnej selekcie pacientov. Kritériá na výber správnych kandidátov k endovaskulárnej liečbe závisia od závažnosti klinického stavu, času trvania symptómov, vykonanej zobrazovacej technike, lokalizácie trombu, veku pacienta a pridružených ochorení. Klinickou indikáciou k endovaskulárnej liečbe je nový vznik závažného neurologického deficitu, prípadne závažná afázia, pravdepodobne spôsobená uzáverom veľkej tepny. Čo sa týka pacientov s výrazne vysokým NIHSS (≥ 25), títo boli exkludovaní z i. v. tPA štúdií. V dostupnej literatúre sa indikačné kritériá pri intraarteriálnej liečbe líšia. Niektoré pracoviská liečili pacientov aj s takto závažným neurologick-

ým statusom. V každom prípade platí, že pri vysokom NIHSS pred i. a. liečbou možno očakávať horší klinický efekt. Časové okno intraarteriálnej liečby sa pohybuje v prípade prednej mozgovej cirkulácie v rozsahu šesť až osem hodín, pri zadnej mozgovej cirkulácii možno vykonať odstránenie trombu aj po dlhšom čase (v odôvodnených prípadoch aj po 24 hodinách). Skrátene času od začiatku symptómov k revaskularizácii vedie k signifikantnému zlepšeniu klinického efektu liečby, preto by sa malo k revaskularizácii pristúpiť tak skoro, ako je to možné. Ako už bolo spomenuté, správna selekcia pacientov závisí aj od použitých zobrazovacích modalít. Štandardne prvou a základnou zobrazovacou modalitou v prípade pacientov s mozgovou príhodou je non-contrastné CT, ktoré odpovie na otázku, či ide o ischemiu alebo hemorágiu a môže tiež identifikovať už rozvinutý veľký mozgový infarkt. Tzv. „dense artery sign“ upozorní na možný uzáver veľkej tepny (dĺžka trombu 8 a viac mm na non-contrastnom CT je spojená s nízkou úspešnosťou rekanalizácie po i. v. trombolýze). Správnej selekcii pacientov k endovaskulárnej liečbe môžu výrazne pomôcť ďalšie zobrazovacie vyšetrenia ako CT angiografia/perfúzia, ako aj MR zobrazenie prípadne MR angiografia. Okrem toho, že dokážu lepšie identifikovať uzáver veľkej tepny, dokážu tiež odlíšiť oblasti mozgového tkaniva s už prebehnutým infarktom od ešte viabilného tkaniva ohrozeného ischemiou (penumbra). Táto diagnostická informácia je veľmi dôležitá, keďže jedným z exklúzných kritérií pre endovaskulárnu liečbu je objem infarktového ložiska väčšieho ako 100 cm³ resp. penumbra o menej ako 20 % väčšieho ako samotné infarktové ložisko. Lokalizácia trombu tiež vplýva na výsledný efekt liečby. Všeobecne platí, že čím proximálnejšie je lézia lokalizovaná, tým horší efekt liečby sa dá očakávať. Najhoršie výsledky liečby majú tzv. „T- uzavery“ ACI. Podobne horší efekt sa dá očakávať pri oklúzii proximálneho úseku M1 ACM v porovnaní s oklúziou distálneho M1. Podobne ako pri liečbe iných ochorení je negatívnym prediktívnym faktorom dobrého klinického výsledku aj vek. Súvisí to jednak s nižšou cerebrálnou rezervou, vyšším výskytom pridružených ochorení, ako aj technicky náročnejšou katetrizáciou starších pacientov. Rovnako preexistujúca demencia pred endovaskulárnou liečbou CMP negatívne vplýva na dobrý klinický efekt terapie. Limitácie týkajúce sa pridružených ochorení sa z väčšej časti vzťahujú na nemožnosť podať pacientovi trombolytikum pre jeho rôzne kontraindikácie. Aj v tomto smere je mechanické odstraňovanie trombu veľkým prínosom, keďže umožňuje liečiť pacientov nevhodných k i. a. ako aj i. v. tPA liečbe.

OBNOVENIE PRIETOKU V UZAVRETEJ TEPNE – REVASKULARIZÁCIA

Pri obnovovaní prietoku akútne uzavretých mozgových tepien sú dôležité dva procesy – rekanalizácia a perfúzia, ktoré nemusia znamenať to isté. Kým rekanalizácia sa vzťahuje na pôvodne obliterovaný úsek mozgového riečiska, perfúzia znamená obnovenie prietoku aj v kapilárnej sieti. V každom prípade platí, že rekanalizácia je kritériom úspešného prevedenia výkonu a predpokladom klinického

úspechu liečby. Neúplná rekanalizácia oklúzie je spojená so zvýšeným rizikom reoklúzie a zhoršenia neurologického stavu pacienta. Úspešnosť rekanalizácie rovnako ako reperfúzie môže byť ovplyvnená zdrojom tromboembolu, jeho lokalizáciou a veľkosťou.

Na hodnotenie stupňa revaskularizácie existuje množstvo viac či menej komplexných schém. Medzi najčastejšie používané patria tzv. TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) a TICI (Thrombolysis in cerebral infarction) škály rekanalizácie.

REVASKULARIZAČNÉ ŠKÁLY

Skóre	AOL rekanalizácia	TIMI reperfúzia	TICI	
			IMS III	INSTOR
0	Žiadna rekanalizácia lézie	Žiadna reperfúzia	Žiadna perfúzia	Kompletná obštrukcia, žiadny tok za uzáverom veľkej tepny
1	Inkompletná/parciálna rekanalizácia lézie bez distálneho prietoku	Perfúzia cez primárnu oklúziu, bez plnenia distálnych vetiev	Perfúzia cez primárnu oklúziu, limitované plnenie distálnych vetiev, malá/pomalá distálna perfúzia	Penetrácia uzáveru veľkej tepny s minimálnym tokom za uzáverom
2	Inkompletná/parciálna rekanalizácia lézie s distálnym prietokom	Perfúzia s inkompletným alebo pomalým plnením distálnych vetiev	-	Čiastočná perfúzia oblasti zásobovanej veľkou tepnou (2a alebo 2b)
2a	-	-	Perfúzia < ½ riečiska zásobovaného cez okludovanú tepnu (napr. plnenie jednej vetvy M2)	Parciálna perfúzia: < 50 % zásobovacej oblasti veľkej tepny (napr. jedna M2 oblasť)
2b	-	-	Perfúzia > ½ riečiska zásobovaného cez okludovanú tepnu (napr. plnenie 2 M2 vetiev)	Parciálna perfúzia: 50 - 90 % oblasti zásobovanej veľkou tepnou
3	Kompletná rekanalizácia lézie s distálnym prietokom	Plná perfúzia s plnením všetkých distálnych vetiev, vrátane M3 a M4	Kompletná perfúzia s plnením všetkých periférnych vetiev	Kompletná alebo takmer kompletná reperfúzia (3a alebo 3b)
3a	-	-	-	Takmer kompletná perfúzia oblasti zásobovanej veľkou tepnou (>90 %), perfúzia nie úplne normálna
3b	-	-	-	Kompletná perfúzia celého teritória, normálny mozgový angiogram

S vývojom technicky dokonalejších inštrumentov na mechanické odstránenie trombov z cerebrálnej cirkulácie stúpa aj úspešnosť kompletnej rekanalizácie tepenných uzáverov. Pri snahe o čo najdokonalejšiu rekanalizáciu najmä opakovanými pasážami trombektomického zariadenia však môže stúpať riziko možných komplikácií (najmä subarachnoideálneho krvácania - SAH). Netreba teda stále zabúdať na fakt, že primárnym cieľom liečby nie je kompletná rekanalizácia, ale zlepšenie neurologického stavu pacienta. Preto je pri vyhodnocovaní úspešnosti liečby v jednotlivých centrách potrebné okrem úspešnosti rekanalizácie neustále vyhodnocovať aj modifikované Rankinovo skóre tzv. mRS, (malo by sa pohybovať v rozmedzí 0 - 2) a výskyt SAH.

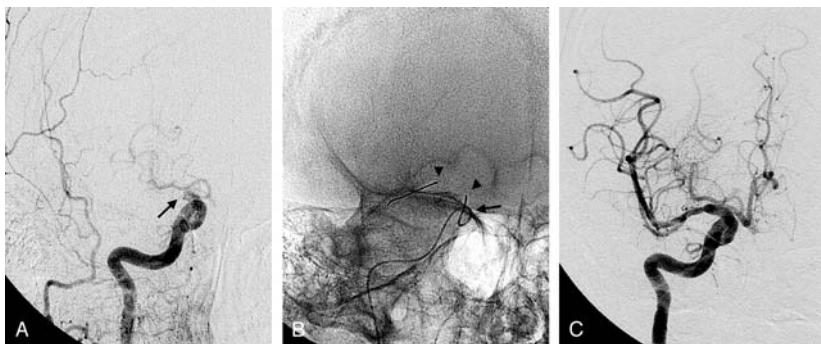
SUBARACHNOIDEÁLNE KRVÁCANIE - SAH

SAH predstavuje najčastejšiu veľkú komplikáciu liečby ischemickej mozgovej príhody, či už ide o intravenóznou alebo intraarteriálnu liečbu. Jeho incidencia sa pohybuje v rozmedzí päť až 12 %. Pri i. v. trombolytickej liečbe vzniká ako komplikácia podania tPA, pri endovaskulárnych procedúrach je úzko spätá s technikou samotného výkonu (môže vzniknúť pri perforácii steny tepny vodičom, častejšie však ako následok použitia trombektomického zariadenia resp. tzv. „rescue“ angioplastiky). Ako už bolo zmienené vyššie, výskyt SAH pri endovaskulárnej liečbe je potrebné dôkladne zaznamenávať a následne v snahe o zlepšenie kvality liečby eliminovať prípadné chyby v technickom prevedení výkonu.

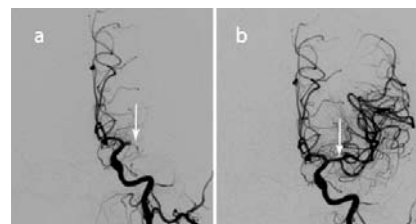
KLASIFIKÁCIA POSTPROCEDURÁLNEHO KRVÁCANIA

Kategória	Definícia
HI 1	Malé petechie na okrajoch infarktu
HI 2	Viac spľývavé petechie v infarktovom ložisku bez známok expanzívneho efektu
PH 1	Krvné zrazeniny v < 30 % infarktového ložiska s ľahkým expanzívny efektom
PH 2	Krvné zrazeniny vo > 30 % infarktového ložiska so signifikantným expanzívny efektom
PHr 1	Malé alebo stredne veľké koaguló lokalizované vzdialene od aktuálneho infarktu, ľahký expanzívny efekt
PHr 2	Veľké, spľývajúce, denzné krvné zrazeniny, vzdialené od miesta aktuálneho infarktu, signifikantný expanzívny efekt

HI - hemoragický infarkt, PH - parenchymálny hematóm, PHr - vzdialený parenchymálny hematóm



Digitálna subtrakčná angiografia (DSA), (A) akútny uzáver terminálneho úseku arteria carotis interna, (B) rekanalizácia oklúzie vodičom, (C) kontrolná DSA po úspešnej trombektómii.



Digitálna subtrakčná angiografia
lavostranného karotického riečiska zobrazuje
akútny uzáver M1 segmentu arteria cerebri
media (a), kontrolná DSA po úspešnom
endovaskulárnom ošetrovaní (b).

KLINICKÝ EFEKT

Ako meradlo dobrého klinického efektu endovaskulárnej liečby ischemickej CMP sa štandardne používa hodnota modifikovaného Rankinovho skóre 0 – 2 po 90 dňoch od liečby. Toto vyšetrenie by mal vykonať neurológ, podľa možnosti nezávislý od intervenčného centra. Klinický efekt závisí od správnej selekcie pacientov, ako aj od skúseností operátora. Podľa dostupných výsledkov z mnohých „stroke centier“ je výskyt dobrého klinického efektu endovaskulárnej liečby približne 40 %. Výsledky sa líšia, najmä pre nejednotný systém selekcie pacientov pri jednotlivých registroch. Najlepšie výsledky boli pochopiteľne dosiahnuté v centrách, ktoré liečili len pacientov s oklúziou M1 a M2 ACM a časovým oknom šesť až osem hodín. V iných centrách bolo mRS 0 – 2 dosiahnuté v menšej časti prípadov, zahŕňali však aj pacientov s proximálnejšie lokalizovanými trombotickými uzávermi resp. časové okno bolo nastavené liberálnejšie. Podľa aktuálneho interdisciplinárneho konsenzu pre endovaskulárnu liečbu akútnej ischemickej CMP (Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intraarterial Catheter-directed Treatment of Acute Ischemic Stroke) by sa hodnota mRS 0 – 2 po 90 dňoch liečby mala vyskytovať vo viac ako 30 % prípadov všetkých liečených CMP v prednej mozgovej cirkulácii.

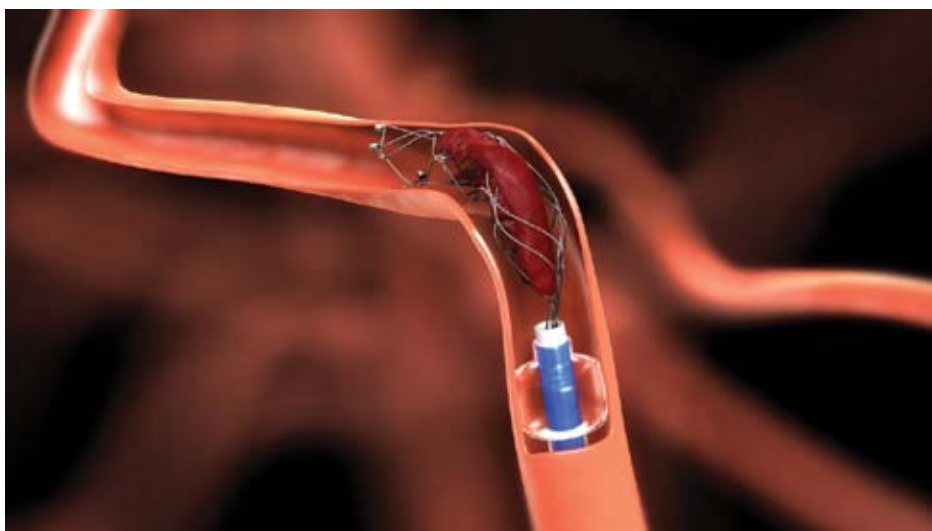
IDE O ČAS

Základom úspešného programu endovaskulárnej liečby ischemickej CMP je okrem včasného stanovenia správnej diagnózy, správnej selekcie pacientov a bezchybného prevedenia samotného endovaskulárneho výkonu najmä skrátenie času medzi začiatkom príznakov a revaskularizáciou na nutné minimum. Emergentná endovaskulárna liečba akútnej ischemickej CMP je jednou z najkomplexnejších multidisciplinárnych výziev súčasnej medicíny. Je dokázané, že každých 30 minút, o ktoré sa predĺži čas do revaskularizácie, znižuje predpoklad dobrého klinického efektu endovaskulárnej liečby o 10 %. Čas od začiatku príznakov mozgovej príhody po ukončenie liečby je potrebné rozdeliť do viacerých krokov. Pre jednotlivé časové úseky platia dnes nasledovné odporúčania:

Čas od príchodu pacienta po vykonanie zobrazovacej modalít (Door to imaging)

Iniciálne CT resp. MR vyšetrenie by sa malo vykonať do 25 minút a interpretované do 45 minút od príchodu pacienta do nemocnice. Interpretácia by mala byť dostatočujúca pre správne rozhodnutie o vhodnosti endovaskulárnej liečby. V správne fungujúcom „stroke centre“ by vyššie uvedené časy

Extrakcia trombu
z mozgovej tepny technikou
tzv. stent-trombektómie, trombus
zachytený v stente sa postupne sťahuje
do vodiaceho katétra.



mali byť dosiahnuté minimálne v 80 % prípadov pacientov. V centách využívajúcich CT angiografiu, MR angiografiu resp. perfúzne CT by sa toto vyšetrenie malo vykonať najmenej v 80 % prípadov všetkých pacientov potenciálne vhodných pre endovaskulárnu liečbu.

ČAS OD PRÍCHODU PACIENTA PO ARTERIÁLNU PUNKCIU (DOOR TO PUNCTURE)

Z celkového času medzi príchodom pacienta a revaskularizáciou tvorí najväčšiu časť práve časová perióda medzi príchodom a arteriálnou punkciou. Tento časový úsek ponúka teda najväčšiu možnosť na časovú úsporu. Odporúčaná dĺžka tohto intervalu je menej ako dve hodiny a mala by byť splnená minimálne v 75 % prípadov pacientov podstupujúcich endovaskulárnu procedúru.

ČAS OD ARTERIÁLNEJ PUNKCIE DO ZAHÁJENIA REVASKULARIZÁCIE

Maximálny čas medzi punkciou tepny a zahájením revaskularizácie definovaným ako začiatok podávania infúzie tPA resp. prvou pasážou trombektomického zariadenia by nemal presiahnuť 45 minút v najmenej 50 % prípadov pacientov liečených endovaskulárne.

ČAS OD PUNKCIE DO REVASKULARIZÁCIE (PUNCTURE TO REVASCULARISATION)

Tento údaj je vlastne vyjadrením efektivity operátora. Okrem toho môže byť ovplyvnený aj prípadnou potrebou vykonať i. a. trombolýzu periférnej vetvy po rekanalizácii proximálnej oklúzie. Podľa odporúčaní by čas od punkcie po dosiahnutie TIMI 2 alebo TICI 2a revaskularizácie nemal byť dlhší ako 90 minút vo viac ako 50 % prípadov endovaskulárne riešených pacientov.

ZÁVER

Endovaskulárna liečba ischemickej CMP v indikovaných prípadoch dokáže rozšíriť spektrum pacientov úspešne liečených na toto celospoločensky veľmi závažné ochorenie. Podmienkou úspešného programu liečby je však prepracovaný systém manažmentu celého procesu. Spočíva vo včasnom stanovení správnej diagnózy už lekárom prvého kontaktu a pokračuje neodkladným vykonaním a správnu interpretáciou zobrazovacieho vyšetrenia. Nezastupiteľnú úlohu v celom algoritme má neurológ, ktorý musí vyselektovať pacientov potenciálne profitujúcich z daného typu liečby a v spolupráci s intervenčným rádiológom indikovať týchto pacientov na výkon. Jeho úloha tiež spočíva v monitorovaní a medikácii pacienta s CMP pred, počas a po výkone. Esenciálne je aj rýchle, precízne a bezpečné vykonanie samotného katetrizačného výkonu intervenčným rádiológom, sledovanie výskytu vážnych komplikácií (najmä SAH) a snaha o ich elimináciu. Pri všetkých týchto krokoch by mal celý tím dbať o dodržanie (prípadne skrátenie) odporúčaných časov pre jednotlivé kroky celého diagnosticko-liečebného procesu. Netreba zabúdať ani na účinnú dlhodobú rehabi-

litáciu pacienta po CMP. Všetky tieto opatrenia by mali viesť k možnosti návratu pokiaľ možno čo najväčšej skupiny pacientov do normálneho života.

Literatúra:

1. Multisociety Consensus Quality Improvement Guidelines for Intraarterial Catheter-directed Treatment of Acute Ischemic Stroke, *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:151-163
2. Furlan, A., Higashida, R., Wechsler, L. et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA* 1999; 282: 2003-2011.
3. Lee, M., Hong, K. S., Saver, J. L. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke* 2010; 41:932-937.
4. Ogawa, A., Mori, E., Minematsu, K. et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke* 2007; 38:2633-2639.
5. Fields, J., Khatri, P., Nesbit, G. Meta-analysis of randomized intra-arterial thrombolytic trials for the treatment of acute stroke due to middle cerebral artery occlusion. *J Neurointervent Surg* 2011; 3:151-155.
6. Jovin, T. G., Liebeskind, D. S., Gupta, R. et al. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke* 2011; 42:2206-2211.
7. Rouchaud, A., Mazighi, M., Labreuche, J., et al. Outcomes of mechanical endovascular therapy for acute ischemic stroke: a clinical registry study and systematic review. *Stroke* 2011; 42:1289-1294.
8. Belisle, J. G., McCollom, V. E., Tittle, T. L. et al. Intraarterial therapy for acute ischemic strokes. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:327-333.
9. Michel, P., Odier, C., Rutgers, M. et al. The Acute STroke Registry and Analysis of Lausanne (ASTRAL): design and baseline analysis of an ischemic stroke registry including acute multimodal imaging. *Stroke* 2010; 41:2491-2498.
10. Turk, A., Magarik, J. A., Chaudry, I. et al. CT perfusion-guided patient selection for endovascular treatment of acute ischemic stroke is safe and effective. *J Neurointervent Surg* 2012; 4:261-265.
11. Brandt, T., von Kummer, R., Muller-Kuppens, M., Hacke, W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996; 27:875-881
12. The NeuroVascular Research Foundation. Interventional Stroke Therapy Outcomes Registry (INSTOR). Available at: <http://www.strokeregistry.org>. Accessed August 25, 2011.
13. Schwamm, L. H., Fonarow, G. C., Reeves, M. J. et al. Get with the guidelines—stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack. *Circulation* 2009; 119:107-115

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Matej Vozár
Primár Oddelenia rádiológie SÚSCCH, a. s., Banská Bystrica
Cesta k nemocnici 1
974 01 Banská Bystrica
tel: 048 4333964
mobil: 0905 211 242
e-mail: vozar.matej@suscch.eu

MANAŽMENT PACIENTOV SO ZÁVAŽNOU PLŮCNOU ARTÉRIOVOU HYPERTENZIOU ASOCIOVANOU S VRODENOU CHYBOU SRDCA - MULTIDISCIPLINÁRNY PRÍSTUP

MUDr. Tatiana Valkovičová^a, MUDr. Monika Kaldarárová^b,
MUDr. Marcela Boháčeková^a, MUDr. Iveta Šimková^a.

^a Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s., Bratislava,

^b NÚSCH, a. s. – Detské kardiocentrum, Bratislava

SÚHRN: Vrodené skratové chyby srdca v dôsledku zvýšeného prietoku cez pľúcne riečisko vedú k vzniku pľúcnej artériovej hypertenzie. Bez včasnej korekcie chyby dochádza k ireverzibilným zmenám v pľúcnom riečisku, otočeniu skratu na pravo-ľavý a vyvinutiu Eisenmengerovho syndrómu, najťažšej formy pľúcnej artériovej hypertenzie. Títo pacienti i napriek dobrému dlhodobému prežívaniu trpia chronickou hypoxémiou, ktorá podmieňuje sekundárne multiorgánové postihnutie. Autori prezentujú princípy všeobecného manažmentu a terapie tohto multisystémového ochorenia.

Kľúčové slová: pľúcna artériová hypertenzia, vrodené srdcové chyby, multisystémové postihnutie, manažment

SUMMARY: MANAGEMENT OF PATIENTS WITH SEVERE PAH ASSOCIATED WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Congenital shunt defects due to increased pulmonary blood flow lead to pulmonary arterial hypertension. Without early defect repair, irreversible changes occur in pulmonary circulation, which results in shunt reversal and the development of Eisenmenger syndrome, as the most severe form of pulmonary arterial hypertension. Despite relatively good long-time survival, these patients suffer from chronic hypoxemia and secondary multisystemic affections. Authors are presenting principles of general management and therapies of this multisystemic disease.

Key words: pulmonary arterial hypertension, congenital heart defects, multisystemic affection, management

ÚVOD

Vrodené skratové chyby srdca (VCHS) so zvýšeným prietokom cez pľúcne riečisko vedú k vzniku pľúcnej artériovej hypertenzie (PAH). Bez včasnej korekcie chyby dochádza k ireverzibilným zmenám v pľúcnom riečisku a otočeniu pôvodne ľavo-právého skratu na pravo-ľavý (Eisenmengerov syndróm, ES). Následne dochádza k rozvoju cyanózy a multiorgánového poškodenia.

Problémy pacientov s ES súvisia s PAH, VCHS, ale aj s multiorgánovým postihnutím. Ich manažment je preto komplexný a vyžaduje multidisciplinárny prístup – od všeobecného lekára po špecialistov v rôznych odboroch, od režimových

opatrení v každodennom živote, cez potrebu manažmentu „bežných“ ochorení s vedomím odlišností hemodynamiky týchto pacientov, až po špecifickú medikáciu PAH, resp. radikálnu transplantáciu liečbu v najzávažnejších prípadoch pacientov s PAH-VCHS.

Veľmi dôležité je uvedomiť si, že VCHS je už v tomto štádiu inoperabilná a nekorigovateľná a musíme brať do úvahy pacientovu veľmi špecifickú (a odlišnú) hemodynamickú situáciu. Napriek tomu, prežívanie a kvalita života týchto pacientov sú ovplyvniteľné a často závisia od predvídania, správneho rozpoznania a optimálneho manažmentu každodenných ťažkostí pacienta. Najzávažnejšie a často smrteľné komplikácie vyplývajú práve z multiorgánového postihnutia.

Prognóza a prežívanie pacientov s ES sa odvíja od komplexného manažmentu tejto multiorgánovej choroby, ktorej dominantným príznakom je cyanóza a z nej vyplývajúce patofyziologické zmeny jednotlivých orgánových systémov. Dôsledkom cyanózy a chronickej hypoxémie je kompenzačná sekundárna erytrocytóza s častým deficitom železa, s mikrocytózou a relatívnou anémiou. Stúpa viskozita krvi, pokračuje endotelová dysfunkcia, ktoré prispievajú k ďalšej hypoxémii tkanív a multiorgánovému ochoreniu.

Avšak vďaka dlhodobo zachovanej funkcii špecifickej pravej komory je dĺžka prežívania týchto pacientov lepšia ako pri iných typoch pľúcnej artériovej hypertenzie s podobnou hemodynamikou a histopatológiou. Podľa Jane Sommerville sa pri dodržiavaní zásad špecializovanej starostlivosti môžu

pacienti s ES dožiť aj 70 rokov. Až 20 % úmrtí pacientov s ES sa pripisuje chybám v starostlivosti.

Desatoro špecializovanej starostlivosti o pacienta s ES:

- kontroly stabilizovaného pacienta jeden až dvakrát ročne v špecializovanom centre s vyškoleným personálom
- laboratórne kontroly (kontroly KO, hemokoagulačné parametre, Fe profil, renálne, hepatálne parametre, ionogram, kyselina močová, BNP)
- prevencia infekčnej endokarditídy
- očkovanie proti chrípke a pneumokokovej infekcii
- vyhnúť sa gravidite
- vyhnúť sa celkovej anestézii a nefrotoxickým liekom
- vyhnúť sa dehydratácii
- nefajčiť
- fyzická aktivita nízkej intenzity
- vyhýbať sa vysokým nadmorským výškam a leteckej doprave

REŽIMOVÉ OPATRENIA

Pacienti s ES potrebujú režimové opatrenia a upraviť denný biorytmus tak, aby im vyhovoval, ale neubližoval. Dôležité je vyhýbať sa namáhavým cvičeniam, ťažkej fyzickej práci, kontaktným športom, rizikovým situáciám. Absolútne nežiaduce je fajčenie cigariet, drogy a konzumácia alkoholu.

Mala by byť zachovaná vyrovnaná bilancia tekutín. Je potrebné sa vyhnúť dehydratácii, ktorá pri sekundárnej erytrocytóze zhoršuje príznaky hyperviskozity. Vyhnúť sa expozícii vysokej teploty (sauna, horúci kúpeľ, horúca sprcha).

CESTOVANIE LIETADLOM

Kabínové tlaky v komerčných lietadlách sú na úrovni zodpovedajúcej cca 2000 m nad morom. Tento mierne znížený atmosférický tlak všeobecne dobre tolerujú pacienti s vrodeným srdcovým ochorením s PAH; v tomto prípade nie je letecká doprava kontraindikovaná. Dôležitá je zodpovedajúca príprava a tiež vyhýbať sa stresu a dehydratácii počas dlhých letov.

ANTIKONCEPCIA A ZAMEDZENIE TEHOTENSTVA

Tehotenstvo je spojené s vysokou mortalitou matky aj plodu. Materská úmrtnosť sa uvádza až v 50 % prípadov a spontánne potraty v 40 % gravidít.

Matka je v tehotenstve v dôsledku fyziologických hemodynamických zmien (zvýšenie objemu cirkulujúcej krvi o 50 %, zvýšenie srdcovej frekvencie, pokles systémovej rezistencie, hyperfibrinogénemia a zmeny hemokoagulácie a ďalšie) ohrozená kongestívnym zlyhaním pravej komory, poruchami rytmu, hyperviskozitou, častá je trombóza/ krvácanie, systémová desaturácia kyslíka.

Plod je ohrozený desaturáciou kyslíka s multisystémovými vrodenými malformáciami, významnou retardáciou rastu a častou smrťou plodu. Preto je potrebné začať diskusiu o tehotenstve a antikoncepcii už v dospievaní, aby sa zabránilo neplánovanému tehotenstvu.

Kombinované perorálne kontraceptíva (obsahujúce progesterón a estrogén) nesú zvýšené riziko trombózy a preto sa neodporúčajú. Progesterónové kontraceptíva, bez trombofílnych vlastností, nie sú tiež ideálne z dôvodu vyššieho zlyhania v porovnaní s kombinovanými orálnymi kontraceptívami. Použitie vnútromaternicového telieska napusteného

gestagénom (napr. Mirena) ponúka prijateľnú účinnosť a bezpečnosť. Alternatívou predstavuje laparoskopická sterilizácia, tá však nesie významné chirurgické riziko a riziko celkovej anestézie. V literatúre sa popisuje aj použitie progesterónového podkožného implantátu, ale zatiaľ chýba viac údajov v tejto populácii pacientiek.

Ak dôjde k tehotenstvu a jeho prerušenie pacientka odmietne, je nevyhnutná multidisciplinárna starostlivosť vrátane skúsených kardiológov, pôrodníkov a anesteziológov. Úmrtia sa zvyčajne vyskytujú v peripartálnom období, preto pacientka vyžaduje zvýšený dohľad minimálne jeden až dva týždne po pôrode.

PROFYLAXIA ENDOKARDITÍDY A OČKOVANIE

Riziko infekčnej endokarditídy vyžaduje zvýšenú dentálnu hygienu a zabezpečenie adekvátnej antibiotickej profylaxie. Odporúčaná je aj pravidelná ročná vakcinácia proti chrípke a pneumokokovej infekcii (každých päť rokov).

OXYGENOTERAPIA

Kyslíková terapia sa často používa v prípadoch cyanotických pacientov s PAH a u niektorých z nich je spojená so zlepšením subjektívneho stavu. Avšak dostupné údaje naznačujú, že dlhodobá nočná kyslíková terapia nezlepšuje príznaky, pracovnú kapacitu, ani prognózu dospelých pacientov s ES. Prognóza pri oxygenoterapii v detskom veku je podstatne lepšia. V prípade niektorých pacientov má placebový efekt a vedie k psychickej závislosti. Rutinné používanie dlhodobej kyslíkovej terapie nemožno teda odporučiť najmä preto, že má vysušujúci efekt na sliznice a môže prispievať k vzniku epistaxy. Oxygenoterapia je rozhodne indikovaná pri kardiálnej dekompezácii, alebo keď dokázateľne zvyšuje saturáciu kyslíka a zlepšuje symptómy.

VENESEKCIA (HEMODILÚCIA) A HYPERVISKÓZNY SYNDRÓM

Rutinná veneseckia cyanotických pacientov s vrodenou srdcovou chybou a PAH je kontraindikovaná a neodporúča sa. Môže narušiť prepravnú kapacitu kyslíka, znížiť toleranciu fyzickej záťaže, vyvoláva nedostatok železa, mikrocytózu, tým zhoršuje reologické vlastnosti krvi. Zvyšuje riziko CMP a v prípade starších pacientov zvyšuje riziko hemoptýzy. Hemodilúcia je prísne indikovaná len pri syndróme hyperviskozity (bolesti hlavy, závrate, dvojité, alebo rozmazané videnie, parestézie, tinitus, myalgie, artralgie, únava dolných končatín) väčšinou pri hematokrite nad 65 %, alebo ako príprava pred operáciou s cieľom predísť tromboembolickým komplikáciám, avšak maximálne dva až trikrát ročne. Pri flebotómii sa odporúča odber 250 až 500 ml krvi (v priebehu minimálne 45 min. každých 24 hodín až do poklesu hematokritu pod 65 %), s bezprostrednou intravenóznou náhradou objemu (750 až 1000 ml i. v. roztokov na 250 až 500 ml odobratej krvi). Nevyhnutné je začlenenie vzduchových filtrov a monitorovanie tlaku krvi a saturácie kyslíka každých 15 minút počas jednej hodiny. Ak sa veneseckia vykoná, je dôležité monitorovanie Fe profilu s následnou suplementáciou železa.

Z našej skúsenosti drvivá väčšina pacientov s cyanotickými vrodenými srdcovými chybami sú chronicky kompenzovaní sekundárnou erytrocytózou a bez predchádzajú



Každý krok sa počíta

Volibris je indikovaný na liečbu pacientov s PAH funkčnej triedy II a III podľa klasifikácie WHO.^{1,2}

Volibris[™]
ambrisentan



Volibris má dokázanú činnosť u pacientov s funkčnou triedou II a III.



Volibris má nízky výskyt liekových interakcií.^{2,3,4}



Volibris je spojený s nízkou incidenciou abnormalít pečeňových funkčných testov.^{1,8}



Volibris sa jednoducho a pohodlne používa jedenkrát denne.²

Volibris 5 mg, 10 mg filmom obalené tablety

Skrátená informácia o lieku:

Držiteľ registračného rozhodnutia: Glaxo Group Ltd, Greenford, Middlesex, UB6 0NN, Spojené kráľovstvo.
Zloženie: 5 mg/ 10 mg ambrisentanu. **Pomocné látky:** Jadro tablety: monohydrát laktózy, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát. **Filmový obal:** polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný), mastenec (E553b), oxid titaničitý (E171), makrogol / PEG 3350, lecitín (sojový) (E322), hliníty lak červené Allura AC (E129). **Lieková forma:** Filmom obalená tableta. **Farmakoterapeutická skupina:** Iné antihypertenzíva, ATC kód: CO2KX02. **Indikácie:** Liečba dospelých* pacientov s pľúcnou arteriálnou hypertenziou (PAH) funkčnej triedy II a III podľa klasifikácie SZO s cieľom zlepšiť záťažovú kapacitu. Účinnosť bola preukázaná pri idiopatickej PAH (IPAH) a pri PAH spojenej s ochorením spojivového tkaniva. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečbu musí začať lekár so skúsenosťami v liečení PAH. Volibris sa užíva perorálne v dávke 5 mg jedenkrát denne. Odporúča sa, aby sa tableta prehltila vcelku a môže sa užívať s jedlom alebo bez jedla. Pri liečbe 10 mg dávkou bol u pacientov s príznakmi funkčnej triedy III pozorovaný dodatočný účinok, bol však pozorovaný aj zvýšený výskyt periférneho edému. Pacienti s PAH spojenou s ochorením spojivového tkaniva môžu potrebovať 10 mg dávku, aby sa dosiahol optimálny účinok. Skôr ako sa zväzi zvýšenie dávky na 10 mg, je potrebné uistiť sa, že 5 mg dávka je u týchto pacientov dobre znášaná. Obmedzené údaje svedčia o tom, že náhle ukončenie liečby Volibrisom nie je spojené so zhoršením príznakov PAH (s „rebound“ fenoménom). Pri súbežnom podávaní cyklosporínu A sa má dávka ambrisentanu obmedziť na 5 mg jedenkrát denne a pacienti majú byť starostlivo sledovaní. **Starší pacienti:** U pacientov starších ako 65 rokov nie je potrebná úprava dávky. **Pacienti s poruchou funkcie obličiek:** nie je potrebná úprava dávky. U jedincov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min) sa má liečba začať opatrne a pri zvýšení dávky na 10 mg je potrebná osobitná opatnosť. **Pacienti s poruchou funkcie pečene:** liečba Volibrisom sa nesmie začať u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene alebo s klinicky významne zvýšenými hodnotami pečeňových aminotransferáz (nad 3-násobok hornej hranice referenčného rozpätia (>3xULN)). **Deťi a dospievajúci:** Bezpečnosť a účinnosť ambrisentanu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. Nie sú k dispozícii žiadne údaje. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo, na sóju alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, gravidita, ženy vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu, laktácia, ťažká porucha funkcie pečene (s cirhózou alebo bez nej), východiskové hodnoty pečeňových aminotransferáz (aspartátaminotransferázy (AST) a/alebo alanínaminotransferázy (ALT)) >3xULN, idiopatická pľúcna fibróza (IPF) so sekundárnou pľúcnou arteriálnou hypertenziou alebo bez nej. **Osobitné upozornenia:** Volibris, nebol skúmaný u dostatočného počtu pacientov, aby bolo možné stanoviť rovnováhu medzi prínosom a rizikom pri PAH funkčnej triedy I podľa SZO. Účinnosť Volibrisu v monoterapii nebola stanovená u pacientov s PAH funkčnej triedy IV podľa SZO. Ak dôjde k zhoršeniu klinického stavu, má sa zväziť liečba, ktorá je odporúčaná pre ťažké štádium ochorenia (napr. epoprostenol). **Interakcie:** Schopnosť ambrisentanu indukovať aktivitu CYP3A4 bola skúmaná u zdravých dobrovoľníkov a výsledky svedčia o nedostatocnom vplyve ambrisentanu na indukciu izoenzymu CYP3A4. Pacienti užívajúci ambrisentan majú byť starostlivo sledovaní pri začatí liečby rifampicínom. V prípade ich súbežného podávania s inými liekmi na PAH (napr. s prostanoídmí a s inhibítormi fosfodiesterázy typu V) sa odporúča opatnosť. **Fertilita, gravidita a laktácia:** Volibris je kontraindikovaný počas gravidity. Liečba sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku, pokiaľ výsledok tehotenského testu pred začiatkom liečby nie je negatívny a pokiaľ nepoužívajú spoľahlivú antikoncepciu. Počas liečby sa odporúča vykonávať tehotenské testy v mesačných intervaloch. Ženy musia byť informované o riziku poškodenia plodu a ak dôjde k otehotneniu, má sa začať alternatívna liečba. Nie je známe, či sa ambrisentan vylučuje do ľudského materského mlieka, preto je laktácia kontraindikáciou. Vplyv na mužskú fertilitu nie je známy, ale nie je možné vylúčiť zhoršenie spermatogenézy. **Nežiaduce účinky:** **Veľmi časté:** bolesť hlavy (bolesť hlavy v dôsledku sinusitidy, migrény), periférny edém, retencia tekutín; **časté:** anémia (znížená hladina hemoglobínu, znížená hladina hematokritu), závrat, srdcové zlyhanie, palpitácie, hypotenzia, návaly tepla, epistaxa, dyspnoe, kongescia v oblasti horných dýchacích ciest (napr. kongescia nosovej sliznice, kongescia sliznice prínosových dutín), sinusitída, nazofaryngitída, rinítida, bolesť brucha, zápcha, nauzea, vracanie, hnačka, zvýšené hladiny pečeňových transamináz, bolesť/neprijemný pocit na hrudníku, slabosť a únava; **menej časté:** reakcie z precitlivitosti (napr. angioedém, vyrážka, pruritus), synkopa, poškodenie pečene, autoimunitná hepatitída. **Balenie:** PVC/PVDC/hliníkové fóliové blistre. Veľkosť balenia s obsahom 10 alebo 30 filmom obalených tabliet. Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obalu.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Dátum poslednej revízie textu: 02/2013

*Všimnite si prosím zmeny v informácii o lieku.

Pred predpisovaním sa oboznámte s úplnou informáciou o lieku.

Podrobnejšie informácie dostupné na požiadanie: GlaxoSmithKline Slovakia, s. r. o., Galvaniho 7/A, 821 04 Bratislava 2, tel.: 02/48 26 11 11, fax: 02/48 26 11 10, www.gsk.sk
Kontakt pre prípad hlásenia nežiaducich účinkov: 0911 421 045, sk-safety@gsk.com

Literatúra:

1. Galie N et al. Ambrisentan for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertensions. Circulation 2008;117:3010-19.2. Súhrn charakteristických vlastností lieku Volibris 3. Dufton C et al. No clinically relevant pharmacokinetic interaction between ambrisentan and sildenafil. Chest 2006; 130(4. Meeting Abstracts):254S-c-254S. 4. Gerber M et al. Ambrisentan has no clinically effect on the pharmacokinetics or pharmacodynamics of warfarin. Chest 2006; 130(4. Meeting Abstracts):256S-b-256S. 5. McGoon MD et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxentan due to liver function test abnormalities. Chest 2009; 135(1):122-9

júcich venesekcií nevykazujú hyperviskózne príznaky.

LIEČBA ANÉMIE Z NEDOSTATKU ŽELEZA

Substitúcia železom je indikovaná pri prelatentnej, latentnej aj manifestnej sideropénii. Odporúčaná denná dávka elementárneho železa pre necyanotických pacientov je pri latentnej sideropénii 50 až 100 mg a pri manifestnej sideropenickej anémii 100 až 300 mg. Otázka efektívnej a bezpečnej dávky pre pacientov s ES ostáva otvorená. Železo sa obvykle podáva vo forme síranu železnatého alebo hydroxidu železitého. V terapii je nutné pokračovať štyri až šesť mesiacov po úprave hemoglobínu a naplnení zásob železa, ktoré dokážeme stanovením feritínu v sére po dvoch troch týždňoch po ukončení liečby preparátom železa. Železo zásadne nepodávame pri hemochromatóze, hemosideróze a iných ako sideropenických anémiách. Medzi nežiaduce účinky patria gastrointestinálne ťažkosti vyvolané uvoľňovaním väčšieho množstva ionizovaného železa, ktoré svojou lokálnou reakciou dráždi sliznicu žalúdka a duodena. Poškodená sliznica je vo zvýšenej miere priepustná pre ióny železa. Prípravky s pomalým uvoľňovaním sú lepšie tolerované, lebo lokálna koncentrácia ionizovaného železa je menšia, ale menšia je obvykle aj rezorbcia. Príčiny obstipácie a hnačiek zatiaľ nie sú celkom objasnené.

Substitúcia železa býva najčastejšie orálna, čo je jednoduché a lacné. Jej limitáciami je vysoká incidencia vedľajších nežiaducich účinkov, hlavne gastrointestinálnych, ktoré vedú k prerušovaniu p. o. terapie a zhoršovaniu compliance. Variabilná absorpcia vedie k inefektívnosti liečby. Preto v prípade pacientov s pretrvávaním deficitu železa je na mieste vyšetrenie resorbčnej krivky železa. V prípade týchto pacientov prichádza do úvahy i. v. substitúcia, ktorá je efektívna, ale riziková z anafylaktickej reakcie, možnej paradoxnej embolizácie. Preto je potrebné použitie vzduchového filtra, testovacej dávky a monitorovanie pacienta počas podávania infúzie železa. V našej praxi je raz zistený nedostatok železa dôležitým terapeutickým cieľom.

HYPERURIKÉMIA

Liečba asymptomatickej hyperurikémie podľa odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti pre manažment vrodených srdcových chýb v dospелosti z roku 2009 nie je indikovaná. Akútna dnová artritída môže byť liečená perorálnym alebo intravenóznym kolchicínom, probenecidom a protizápalovými liekmi. Urikozurické (probenecid) a urikostatické (alopurinol) lieky znižujú recidívy dnovej artritídy.

ANTIKOAGULÁCIA

Pre rutinné profylaktické podávanie antikoagulačnej liečby warfarinom (bežná prax pri iných formách PAH) chýba medicína dôkazov a rovnako zostáva neznáma aj otázka použitia antiagregačnej terapie pacientov s vrodeným ochorením srdca a PAH.

Máme nedostatok údajov o účinku antikoagulácie v prípade pacientov s intrapulmonálnymi trombózami a terapeutické rozhodnutia sú zvyčajne empirické. Argumenty sú ako v prospech, tak aj proti antikoagulácii. Vo všeobecnosti, ak nie je antikoagulačná liečba kontraindikovaná, akceptuje sa

jej profylaktické podávanie, tzv. nízko dávková antikoagulácia s INR 1,5 – 2,0. Ak je antikoagulačná liečba indikovaná z iných príčin (supraventrikulárne arytmie – fibrilácia, flutter predsiení, rekurentné tromboembolické príhody, trombus v pľúcnej artérii, zlyhávajúca pravá komora) je potrebná pomalá a opatrná titrácia a akceptuje sa INR 2,0 – 2,5. Vyššie cieľové INR sa odporúča v prítomnosti mechanickej chlopne.

V praxi Diller a spol. odporúčajú liečbu warfarinom pacientom s pľúcnou trombózou s chýbaním alebo len miernou hemoptýzou. Rutinné profylaktické podávanie antikoagulačnej liečby warfarinom (bežná prax pri iných formách PAH), alebo antiagregačnej terapie zostáva v prípade pacientov s vrodeným ochorením srdca a PAH nejasné.

Antikoagulácia warfarinom či profylaxia z iných dôvodov (napr. supraventrikulárne arytmie alebo ventrikulárna dysfunkcia), potrebuje pomalú a opatrnú titráciu. Okrem toho sú potrebné špeciálne odberové skúmavky upravené pre zvýšenie hematokritu a vhodná je spolupráca s hematológom. Použitie perorálnej antikoagulačnej, ako aj protidoštičkovej terapie je kontroverzné a malo by sa riadiť individuálne, podľa anamnézy, rizika krvácania, trombózy, ako aj kompletného hemokoagulačného vyšetrenia.

ANTIARYTMICKÁ LIEČBA

Pacient s ES je hemodynamicky kompromitovaný a arytmie výrazne zhoršujú jeho celkový stav. K dispozícii sú rozporuplné údaje o prediktívnej hodnote jednotlivých arytmií a budú potrebné ďalšie hodnotenia. Vo všeobecnosti sú arytmie časté a zle ich tolerujú najmä pacienti s eisenmengerovskou fyziológiou. Dôležitým liečebným cieľom je rýchla verzia a udržanie sínusového rytmu. Sínusový rytmus by sa mal udržiavať kedykoľvek je možné. Antiarytmická liečba musí byť individualizovaná (medikamentózna, ablácia, epikardiálny pace maker, ICD). Potrebné je vyhnúť sa transvenóznym elektródam. Medikamentózna antiarytmická terapia by sa mala zahájiť opatrne a zásadne v nemocnici. Zvážiť by sa mala byť aj indikácia ICD, pretože náhla srdcová smrť patrí medzi najčastejšie príčiny úmrtia pacientov s ES.

NEKARDIÁLNA CHIRURGIA

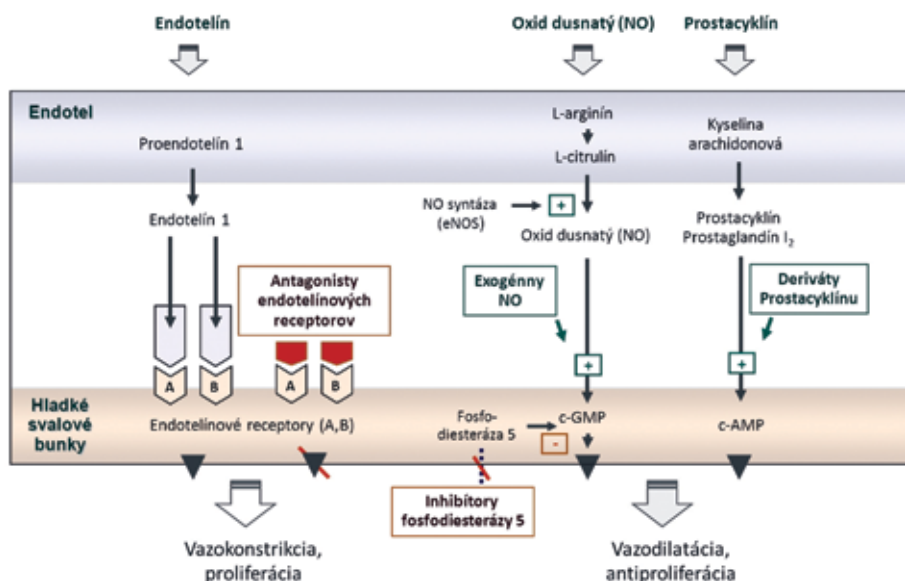
Zvyšuje riziko mortality a morbiditu, preto je vhodná špeciálna predoperačná príprava v spolupráci s hematológom. Je potrebné kompenzovať hemokoagulačné abnormality a minimalizovať krvácané a trombotické komplikácie. Patrí sem aj flebotómia s cieľom prechodne znížiť hematokrit. Problémom môžu byť aj inhalačné anestetiká, ktoré vedú k poklesu systémovej cievnej rezistencie a zvýrazneniu pravo-lavého skratu a systémovej desaturácie. Pacienti s ES zle tolerujú aj rýchle zmeny intravaskulárneho objemu, náhly vzostup systémovej rezistencie s následným srdcovým zlyhaním. Transfúzia krvi môže byť potrebná v prípade normochrómnej anémie s normálnou saturáciou železa, ak je hladina hemoglobínu relatívne nižšia vzhľadom k zníženej saturácii kyslíka (relatívna anémia).

ŠPECIFICKÁ LIEČBA PLŮCNEJ ARTÉRIOVEJ HYPERTENZIE

Špecifické liečivá ovplyvňujú endotelovú dysfunkciu cez tri cesty – cez endotelín, oxid dusnatý a prostacyklín (obrázok 1). Spôsobujú vazodilatáciu a majú antiproliferatívne účinky.

Špecifická liečba zlepšuje záťažovú kapacitu, kvalitu života, hemodynamiku a prežívanie. Existujú liečivá ovplyvňujúce rôzne patofyziologické cesty a s rôznym spôsobom aplikácie – Tabuľka 1.

Obrázok 1.
Cesty patofyziologického pôsobenia špecifickej liečby PAH



Tabuľka 1.
Existujúce liečivá
špecifickej liečby PAH
a spôsoby aplikácie

ŠPECIFICKÉ LIEČIVÁ NA LIEČBU PAH

1. antagonisty endotelínových receptorov	- bosentan - ambrisentan
2. analógy prostacyklínu	- epoprostenol - treprostinil - iloprost
3. inhibítory fosfodiesterázy 5	- sildenafil - tadalafil

Účinnosť a bezpečnosť špecifickej liečby bola dokázaná v prípade pacientov s PAH asociovanou s vrodenými chybami srdca a pri ES väčšinou v nekontrolovaných štúdiách.

Jedinou randomizovanou kontrolovanou štúdiou pacientov s ES bola štúdia BREATHE-5, kde sa 54 pacientov vo funkčnom štádiu NYHA III 16 týždňov liečilo bosentanom. Bolo dokumentované zlepšenie hemodynamických parametrov, poklesu pľúcnej vaskulárnej rezistencie a zlepšenie záťažovej kapacity v šesťminútovom teste chôdze. Vplyvom súčasnej systémovej vazodilatácie pri liečbe nedošlo k zvýrazneniu pravo-ľavého skratu ani k poklesu saturácie kyslíka. Retrospektívna analýza modernej špecifickej terapie najmä

SPÔSOB APLIKÁCIE LIEČIVA

Perorálne	- bosentan (Tracleer) - ambrisentan (Volibris) - sildenafil (Revatio)
Inhalačne	- iloprost (Ventavis) - treprostinil (Tyvaso)
Kontinuálna infúzia pumpou	
• do centrálného žilového katétra	- epoprostenol (Flolan) - treprostinil (Remodulin)
• subkutánne	- treprostinil (Remodulin)

s bosentanom naznačila aj benefit na prežívanie v prípade pacientov s ES. Bosentan znižuje pľúcny arteriálny tlak, pľúcnu vaskulárnu rezistenciu, znižuje fibrózu a zápal pľúcnych artérií. Má rovnaký bezpečnostný profil pri liečbe pacientov s Eisenmengerovým syndrómom ako pri iných skupinách PAH.

V Slovenskej republike sú akceptované odporúčania ESC z r. 2009, ktoré pacientom s ES vo funkčnom štádiu NYHA III indikujú v triede I B bosentan, v triede II a iný antagonista endotelínových receptorov, inhibítory fosfodiesterázy-5 alebo prostanoidov, v triede II B kombinačnú liečbu. Bolo preukázané, že analógy prostacyklínu vedú k zlepšeniu

funkčnej kapacity, kyslíkovej saturácie a pulmonálnej hemodynamiky pacientov s vrodenou srdcovou chybou a PAH.

Nádejou sú aj štúdie s novými molekulami. Štúdia PATENT s novou molekulou riociguat – stimulátor guanylát-cyklázy – pôsobiaci na ceste oxidu dusnatého, resp. štúdia SERAPHIN s novým antagonistom endotelínových receptorov – macitentan, ktorých výsledky sú veľmi perspektívne a tieto nové molekuly čakajú na schválenie.

TRANSPLANTÁCIA SRDCA A PLŮC

Transplantácia srdca a pľúc alebo transplantácia pľúc v kombinácii s korekciou srdcovej chyby predstavuje možnosť liečby pre selektovanú skupinu pacientov. Úspešná transplantácia zlepšuje príznaky a kvalitu života vysoko symptomatických pacientov s PAH a vrodenou srdcovou chybou. Pretože prirodzené prežívanie a vyhliadky pacientov s ES sú oveľa lepšie v porovnaní s idiopatickou alebo PAH iných foriem, výber pacientov a načasovanie transplantácie ostáva naďalej náročné. V súčasnej dobe je transplantácia obmedzená na vysoko symptomatických pacientov, ktorým zlyhala konzervatívna liečba vrátane špecifickej. Ide o pacientov s neakceptovateľnou kvalitou života, s progresiou symptómov a pri nepriaznivých prognostických markeroch (synkopa, arytmie, zlyhávanie pravej komory, syndróm nízkeho srdcového výdaja menej ako 2,1 l/min/m², ťažká hypoxémia, NYHA IV, 6MWT menej ako 400 m) so súčasnou ireverzibilnou pľúcnou hypertenziou (tlak v pravej predsieni viac ako 10 mmHg a/alebo stredný tlak v pľúcnici viac ako 55 mmHg a pľúcna cievna rezistencia nad 6 – 8 Wj./m²).

ZÁVER

Zlepšenie chápania základných patofyziologických mechanizmov, včasnej diagnostiky, špecifickej terapie pľúcnej artériovej hypertenzie a starostlivého lekárskeho manažmentu multiorgánovej choroby je zárukou zlepšenia kvality života, prognózy a dlhodobého prežívania pacientov s Eisenmengerovým syndrómom. Títo pacienti vyžadujú komplexnú dlhodobú starostlivosť a včasné zachytenie, predchádzanie a riešenie kardiálnych aj nekardiálnych komplikácií. Ich osud závisí hlavne od starostlivého a cieleného manažmentu multisystémového postihnutia, monitoringu prognostických faktorov a modulovania ich ovplyvniteľných zložiek. Vyžaduje preto chápanie eisenmengerovskej hemodynamiky a multisystémového postihnutia a vzájomne spolupracujúci multidisciplinárny tím.

Diagnostika a starostlivosť o pacientov s Eisenmengerovým syndrómom je veľmi špecifická a patrí aj podľa odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti do rúk odborníkov v špecializovaných centrách.

Táto skutočnosť nás motivovala zriadiť na NÚSCH, ktorého súčasťou je Detské kardiocentrum, špecializovanú ambulanciu pre VCHS v dospelom veku. V našej starostlivosti je popri širokej škále VCHS aj na európske pomery relatívne veľký súbor pacientov s Eisenmengerovým syndrómom, ktorým poskytujeme komplexnú starostlivosť vrátane špecifickej liečby PAH. Cieľom je nielen predĺžiť ich život predchádzaním komplikácií, ale najmä zlepšiť kvalitu ich života. Naši pacienti s Eisenmengerovým syndrómom však pochádzajú zo všetkých kútov Slovenska a ich problémy sú veľmi často akútne; preto je manažment mno-

hých ich nekardiálnych ochorení v rukách rajónnych lekárov. Táto skutočnosť bola jedným z motívov nášho príspevku – v zjednodušenej podobe širokej medicínskej verejnosti predostrieť, v čom spočíva špecifikum manažmentu týchto pacientov.

Zoznam použitej literatúry.

1. Baumgartner, H, Bonhoeffer, P., De Groot, N. et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). The Task Force on the Management of Grown-up Congenital Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric Cardiology (AEPC). Eur Heart J 2010; doi:10.1093/eurheartj/ehq249.
2. Broberg, C. S., Bax, B. E., Okonko, D. O. et al. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease. Am J Cardiol 2006; 48: 356–65.
3. Diller, G. P., Gatzoulis, M. A. Pulmonary Vascular Disease in Adults With Congenital Heart Disease. Circulation 2007; 115: 1039–1050.
4. Galiè, N., Beghetti, M., Gatzoulis, M. A. et al. Bosentan Randomized Trial of Endothelial Antagonist Therapy-5 (BREATHE-5) Investigators. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled study. Circulation 2006; 114: 48–54.
5. 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 the treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and respiratory Society (ERS), endorse by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; doi:10.1093/eurheartj/ehq297.
6. Galiè, N., Manes, A., Palazzini, M. et al. Management of pulmonary arterial hypertension with congenital heart disease and Eisenmenger s syndrome. Drug 2008; 68: 1049–1066.
7. Oechslin, E. Hematological management of the cyanotic adult with congenital heart disease. Int J Cardiol 2004; 97(Suppl 1): 109–115.
8. Somerville, J. How to manage Eisenmenger syndrome. Int J Cardiol 1998; 63: 1–8.
9. Šimková, I., Kaldarárová, M. Pľúcna artériová hypertenzia asociovaná s vrodenými srdcovými chybami. 158–175. In: Šimková I et al. Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. SAP; Bratislava, 2009.
10. Tay, E. L., Peset, A, Papaphylactou, A. et al. Replacement therapy for iron deficiency improves excercise capacity and quality of life in patient with cyanotic heart disease and/or Eisenmenger syndrom. Int J Cardiol 2011; 151: 307–312.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Tatiana Valkovičová

Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s.

Pod Krásnou hôrkou 1

833 48 Bratislava

e-mail: valkovicova.tatiana@gmail.com

CHRONICKÁ TROMBOEMBOLICKÁ PLÚCNA HYPERTENZIA

MUDr. Marcela Boháčeková,
MUDr. Tatiana Valkovičová,
MUDr. Monika Kaldarárová, PhD.,
prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC

Klinika kardiológie a angiológie Lekárskej fakulty SZU
a NÚSCH, a. s., Bratislava

SÚHRN: Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) je závažné a všeobecne poddiagnostikované ochorenie s významnou morbiditou a mortalitou. Je charakterizovaná prítomnosťou neresorbovaného a organizovaného tromboembolu po prekonaní akútnej pľúcnej embólie. Embolický materiál, ktorý sa organizuje do fibrotického tkaniva, obturuje pľúcne artérie, vyvoláva zvýšenie tlaku v pľúcnom riečisku a sekundárne spúšťa proces generalizovanej remodelácie artérií v neembolizovaných oblastiach pľúcneho riečiska. Následkom týchto zmien dochádza k nárastu pľúcnej cievnej rezistencie a následne vývoju pľúcnej hypertenzie s pravostranným srdcovým zlyháváním. Prvú voľbu v terapeutickom algoritme CTEPH predstavuje chirurgická liečba – pľúcna endarterektómia, ktorá je potenciálne kurabilnou liečebnou metódou, nakoľko sa docieli zlepšenie hemodynamických parametrov, funkčnej triedy WHO a prežívania. Pacienti, nevhodní kandidáti na chirurgickú liečbu, by mohli profitovať zo špecifickej farmakoterapie pľúcnej artériovej hypertenzie, využívajúc patofyziologickú analógiu.

Kľúčové slová: chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, diagnostika, liečba

SUMMARY:

CHRONIC THROMBOEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION is a serious and commonly underdiagnosed disorder with significant morbidity and mortality. It is an outcome of acute pulmonary embolism caused by the persistence of unresolved and organized thrombi. The emboly becomes an organised fibrotic mass obstructing major pulmonary arteries that leads to an increase of pulmonary hypertension and triggers an abnormal process of vascular remodelling in the unobstructed vascular bed. The consequence is an increased pulmonary vascular resistance resulting in pulmonary hypertension and progressive right heart failure. The preferred therapy for appropriate patients with CTEPH is pulmonary endarterectomy (PEA), a potentially curative surgical intervention removing the obstructing lesions, which leads to a profound improvement in hemodynamics, functional class WHO and survival. Finally, CTEPH patients, who are not indicated for PEA, may also benefit from treatment with specific medication, which is currently available for patients with PAH.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnostic methods, therapy

ÚVOD

Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia (CTEPH) je chronické progresívne potenciálne fatálne ochorenie. Táto

nozologická jednotka sa vyznačuje tým, že dlho prebieha inaparentne, je aj preto nedostatočne alebo neskoro diagnostikovaná, často až v terminálnom štádiu, kedy sa manifestuje pravostranným srdcovým zlyháváním. Promptná diagnostika a manažment pacientov s CTEPH je veľmi dôležitý, nakoľko CTEPH predstavuje:

- klinicky závažné, progresívne a bez terapie fatálne ochorenie
- potenciálne kurabilnú nozologickú jednotku pomocou chirurgickej liečby – pľúcnej endarterektómie (PEA)
- ochorenie, ktoré môže profitovať zo špecifickej farmakoterapie

DEFINÍCIA CTEPH

CTEPH sa definuje ako symptomatická prekapilárna pľúcna hypertenzia (PH): (stredný tlak v AP > 25 mmHg, tlak v zaklinení < 15 mmHg, pľúcna cievna rezistencia > 3 W. j., alebo > 240 dyne.s/cm⁵). Príčinou PH je jednak mechanický uzáver veľkých a stredne veľkých pľúcnych artérií tromboembolom a jednak periférna artériopatia. Remodelácia periférnych malých pľúcnych artérií (hypertrofia hladkých svalových buniek, proliferácia intímy a in situ trombóza) sa dáva do vzťahu a považuje sa za odpoveď na zvýšený tlak v pľúcnom riečisku následkom mechanickej obštrukcie. Ďalšou podmienkou definície CTEPH je chýbanie očakávanej rekanalizácie pľúcneho riečiska napriek trojmesačnej účinnej antikoagulačnej terapii.

V aktuálnej klasifikácii PH etablovanej na 4. svetovom sympóziu WHO v Dana Point (2008) a potvrdenej aj na 5. svetovom sympóziu v Nice (marec 2013) je pre CTEPH vytvorená samostatná 4. kategória (Tab. 1).

Tab. 1. Klinická klasifikácia PH (Dana Point, 2008)

1. PLÚCNA ARTÉRIOVÁ HYPERTENZIA (PAH)
1.1 Idiopatická PAH
1.2 Hereditárna
• BMPR2 mutácie familiárne / izolované
• ALK1 alebo mutácie endoglinu (HHT)
• nejasnej etiológie
1.3 Indukovaná liekmi a toxínmi
1.4 Asociovaná s
1.4.1 chorobami spojivového tkaniva
1.4.2 HIV infekciou
1.4.3 portálnou hypertenziou
1.4.4 vrodenými systémo-pulmonálnymi skratkami
1.4.5 schizostomiázou
1.4.6 chronickými hemolytickými anémiami
1.5 Perzistujúca PH novorodencov
1. PLÚCNA VENOOKLUZÍVNA CHOROBA (PVOD)/PLÚCNA KAPILÁRNA HEMAGIOMATÓZA (PCH)
2. PLÚCNA HYPERTENZIA SPÔSOBENÁ CHOROBAMI ĽAVÉHO SRDCA
2.1 Systolická dysfunkcia
2.2 Diastolická dysfunkcia
2.3 Chlopňové chyby
3. PH S RESPIRAČNÝMI CHOROBAMI / HYPOXÉMIOU
3.1 Chronická obštrukčná choroba pľúc
3.2 Intersticiálne pľúcne choroby
3.3 Iné pľúcne choroby so zmiešanou reštrikciou a obštrukciou
3.4 Obštrukčné spánkové apnoe
3.5 Vývojové abnormality
3.6 Chronická výšková hypoxia
4. CHRONICKÁ TROMBOEMBOLICKÁ PLÚCNA HYPERTENZIA (CTEPH)
5. PH S NEJASNÝM/MULTIFAKTORIÁLNYM MECHANIZMOM VZNIKU
5.1 Hematologické choroby: myeloproliferácia, splenektómia
5.2 Systémové choroby: sarkoidóza, histiocytóza X, LAM, neurofibromatóza, vaskulitidy
5.3 Metabolické choroby: teaurizmoz, m. Gaucher, choroby štítnej žľazy
5.4 Ostatné: tu obštrukcia, fibrotizujúca mediastinitída, CHRI

EPIDEMIOLOGIA CTEPH

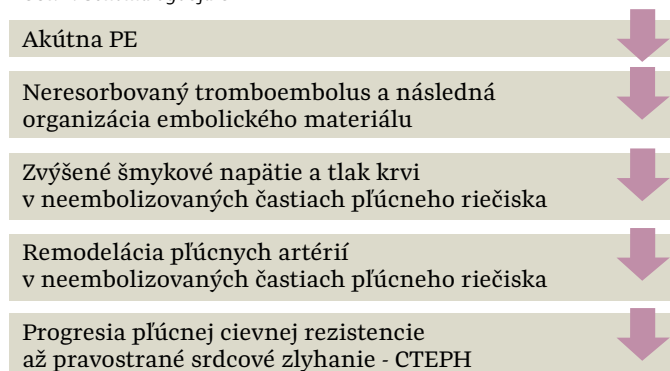
Skutočná incidencia a prevalencia CTEPH nie je v súčasnosti presne známa. Pôvodne sa myslelo, že približne v prípade 0,1 % až 0,5 % pacientov, ktorí prekonajú epizódu akútnej pľúcnej embólie (PE) sa následne vyvinie CTEPH. Aktuálne výsledky rôznych štúdií však predpokladajú kumulatívnu incidencia v rozmedzí od 1 % do 4 %. V štúdii s 223 pacientmi, ktorí prekonali akútnu PE s následnou nevysvetliteľnou progresiou dýchavice, bola dokázaná CTEPH (realizované echokardiografické vyšetrenie, ventilačno-perfúzna scintigrafia, pľúcna angiografia a pravostranná katetrizácia srdca) s incidenciou 1,0 % po šiestich mesiacoch, 3,1 % po roku a 3,8 % po dvoch rokoch sledovania. V ďalšej prospektívnej štúdii

s 320 pacientmi taktiež po prekonaní PE (s podobným diagnostickým postupom) bola kumulatívna incidencia CTEPH 0,9 % až 1,3 % po 12 mesiacoch sledovania. Na základe skríningu 110 pacientov pre pretrvávajúcu dýchavicu, bola v tejto štúdii vypočítaná kumulatívna incidencia CTEPH 2,7 % za rok. Tieto čísla však neudávajú skutočnú incidencia choroby, nakoľko mnohokrát PE prebehne bez subjektívnych ťažkostí pacienta a takýto pacient unikne správne určenej diagnóze PE. Túto skutočnosť potvrdzuje aj to, že mnohokrát je CTEPH diagnostikovaná pacientovi, ktorý nemá v anamnéze uvedenú prekonanú PE.

PATOFYZIOLOGIA CTEPH

Mechanizmus vzniku CTEPH nie je úplne zrejmý ani v súčasnosti. Vieme však s určitou istotou potvrdiť súvis CTEPH s akútnou PE. Takýto vývoj sa predpokladá po prekonaní jednej alebo opakovaných epizód PE v minulosti, a to v prípade pacienta s nedostatočnou fibrinolytickou aktivitou, u ktorého napriek účinnej antikoagulačnej terapii nedochádza k resorbcii tromboembolu. Naopak embolický materiál sa organizuje - transformuje do fibrotického tkaniva. Pri procese transformácie dochádza k intimálnej fibróze, tvorbe fibróznych sept a čiastočnej rekanalizácii neovaskulárnymi endotelizovanými štruktúrami v lúmene artérie. Následkom týchto zmien dochádza k zvýšeniu tlaku krvi a následne šmykového napätia v oblastiach pľúcneho riečiska, kde embolizácia neprebehla. Niektorí autori uvádzajú spoluúčast rôznych cytokínov, mediátorov zápalu, rastových faktorov a adhezívnych molekúl, ktoré pravdepodobne zohrávajú dôležitú úlohu v prestavbe ciev. V jednej štúdii sa dokázala vyššia koncentrácia angiostatických faktorov (kolagén, doštičkový faktor 4, interferón gamma) v chirurgickom materiáli z pľúc pacienta s CTEPH. Zároveň sa našla zvýšená expresia receptorov pre dané faktory, a to hlavne v distálnych častiach pľúc týchto pacientov. Tieto angiostatické faktory vyvolávajú významné zmeny v kalciovej homeostáze, a tým ovplyvňujú bunkovú proliferáciu, migráciu a formáciu ciev v pľúcnom riečisku. Aj týmto a mnohými ďalšími faktormi by sa dal vysvetliť neembolický mikrovaskulárny mechanizmus v patofyziológii CTEPH. Napriek nie úplne objasneným skutočnostiam na bunkovej a molekulárnej úrovni tejto choroby dochádza k remodelácii malých muskulárných pľúcnych artérií (hypertrofia hladkých svalových buniek, proliferácia intímy a in situ trombóza) histologicky podobnej PAH. To prispieva k ďalšiemu progresívnemu zvyšovaniu pľúcnej cievnej rezistencie a pľúcnej hypertenzie (Obr. 1).

Obr. 1. Schéma vývoja CTEPH



RIZIKOVÉ FAKTORY CTEPH

Tradičné rizikové faktory venózneho tromboembolizmu ako vrodený a získaný trombofilný stav, obezita, výrazné kmeňové varixy dolných končatín, imobilizácia, cestovanie, nikotinizmus, atď. neboli pri vzniku CTEPH dokázané.

Napriek tomu, že CTEPH nevzniká v dôsledku už tradične známej trombofilie alebo porušenej fibrinolýzy, sú hladiny faktora VIII a antifosfolipidových protilátok (spolu so zvýšeným lupus antikoagulans) zvýšené. Zrejma je aj asociácia CTEPH so splenektómiou, zavedeným ventrikuloatriálnym shuntom pri hydrocefale, infikovanými intravenóznymi prístupmi či kardiostimulačnou elektródou, osteomyelitídou, malignitami, substitúciou tyroidálnych hormónov a chronickými zápalovými ochoreniami čreva. Za ďalšie rizikové faktory sa považujú všetky krvné skupiny okrem „0“, lipoproteín (a) a inhibítor tkanivového aktivátoru plazminogénu. Pri vzniku CTEPH sa predpokladá aj vplyv genetických faktorov, ktoré zatiaľ nie sú objasnené.

KLINICKÝ OBRAZ CTEPH

Knižným príkladom vývoja klinického obrazu CTEPH je údaj o prekonanej akútnej PE s následným bezpríznakovým obdobím trvajúcim mesiace až roky a až potom vzniknutou námahovou dýchavicou. Žiaľ, väčšina pacientov v anamnéze príhodu akútnej PE neudáva a ochorenie sa manifestuje až vo fáze ťažkej PH pravostranným srdcovým zlyhaním.

Pacienti s diagnózou CTEPH prichádzajú na základe dvoch hlavných klinických symptómov:

- progredujúca námahová dýchavica
- známky pravostranného srdcového zlyhávania

Okrem dýchavice, ktorá pravdepodobne súvisí s dráždením receptorov pri hypoxii sa často pridružuje neproduktívny kašeľ evokovaný dilatáciou pľúcnice. V pokročilých štádiách

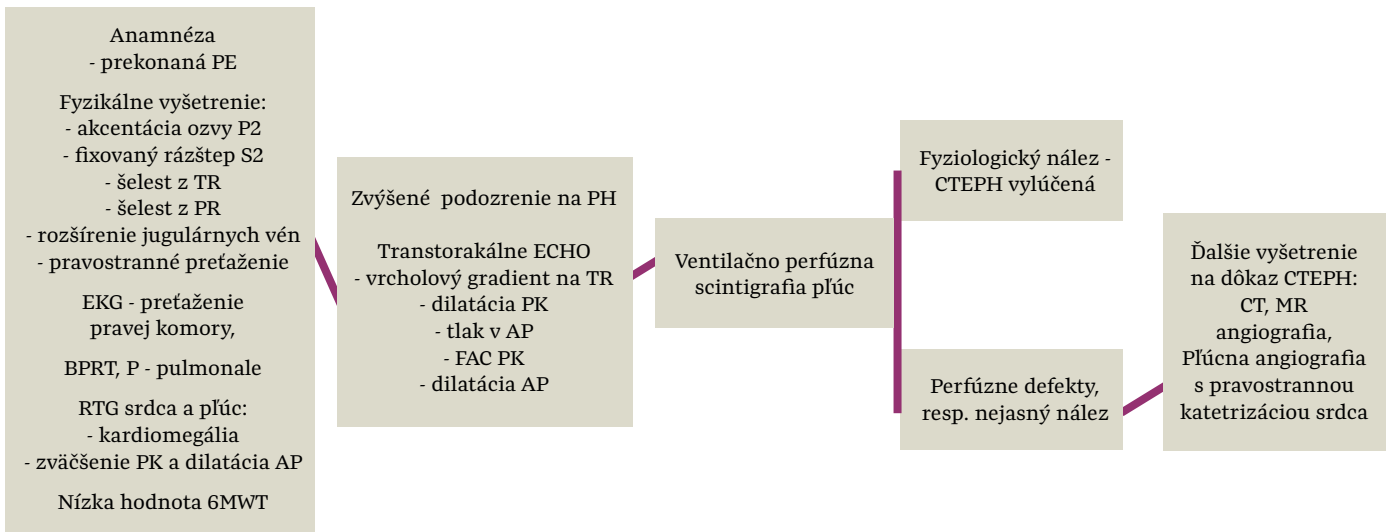
môže CTEPH sprevádzať synkopa, ktorá je následkom neadekvátneho zvýšenia srdcového výdaja pri telesnej záťaži. Rovnako zvýšená únava a slabosť sa vysvetľuje nedostatočným transportom kyslíka k periférnym tkanivám pri nízkom srdcovom výdaji. Často sa pacienti sťažujú na palpitácie, ktoré sú najčastejšie prejavom supraventrikulárnej tachykardie a taktiež bolestí na hrudníku typu stenokardií vysvetľovaných kompresiou kmeňa ľavej koronárnej artérie dilatovanou pľúcnicou alebo ischémiou pravej komory pri jej hypertrofii. Rovnako sa môžu objaviť symptómy kongestívneho pravostranného zlyhávania srdca ako nechutenstvo, nauzea, bolesti brucha atď.

Podľa štádia ochorenia si môžeme pri fyzikálnom vyšetrení všimnúť prejavy zlyhávania pravého srdca: zvýšenú náplň jugulárnych vén, hepatojugulárny reflux, zväčšenú príp. pulzujúcu pečeň, ascites, fluidotorax, edémy dolných končatín a v prípade ležiaceho pacienta presiaknutie sakrálnej oblasti. Auskultačne zisťujeme akcentovaný, niekedy rozštiepený druhú ozvu parasternálne vľavo nad pľúcnicou, pri trikuspidálnej regurgitácii holosystolický šelest parasternálne vľavo dolu a pri dilatácii anulu pulmonálnej chlopne regurgitačný decrescendový pandiastolický šelest, často aj s hmatným vírom. Spomínané auskultačné fenomény sa zosilňujú v inspiu dôsledkom zvýšeného venózneho návratu. Zriedkavo je počut šelest nad dolnými lalokmi pľúc, vznikajúci následkom turbulentného prúdenia v oblastiach s čiastočnou obštrukciou pľúcnych artérií.

DIAGNOSTIKA CTEPH

Cieľom diagnostického procesu CTEPH je chorobu, buď potvrdiť, alebo vylúčiť príp. odlíšiť od ostatných typov prekapilárnej PH, stanoviť závažnosť choroby a lokalizovať postihnutie pľúcnych artérií. (Obr. 2.)

Obr. 2. Diagnostický algoritmus CTEPH



Kľúčovou neinvazívnou diagnostickou metódou PH je echokardiografické vyšetrenie srdca. Systolický tlak v pľúcnici sa odhaduje zo súčtu vrcholového gradientu trikuspidálnej regurgitácie a tlaku v pravej predsieni. Stredný tlak v pľúcnici sa kalkuluje z vrcholového gradientu na pulmonálnej chlopni a tlaku v pravej predsieni. Ďalej sa echokardiograficky deteguje prítomnosť dilatácie pravých oddielov srdca. Ľavá komora dôsledkom vyklenutia medzikomorového septa pri hypertrofii pravej komory získava tvar písmena D. Systolická funkcia pravej komory sa hodnotí na základe TAPSE (amplitúda systolickej exkurzie trikuspidálneho anulu z angl. tricuspid annulus plane systolic excursion) pomocou tkanivového dopplera a FAC (fractional area change) v apikálnej štvordutinovej projekcii.

Definitívna diagnóza PH je postavená na pravostrannej katetrizácii srdca, ktorú komentujeme nižšie.

Elektrokardiograficky sa pozoruje posun elektrickej osi srdca doprava, rotácia elektrickej osi v smere hodinových ručičiek, ploché vlny T a vyššia amplitúda R kmitu v hrudných zvodoch nad pravým srdcom (V1-V3), inkompletná blokáda pravého Tawarovho ramienka, známky dilatácie pravej predsieni - P-pulmonale, príp. depresie ST segmentu v končatinových zvodoch (II, III, aVF).

Röntgenová snímka pľúc dokáže odhaliť dilatovaný kmeň arteria pulmonalis (AP), zväčšenie pravostranných srdcových oddielov.

V diagnostike CTEPH sú mimoriadne dôležité zobrazovacie metódy. Veľmi citlivou metódou je ventilačná a perfúzna scintigrafia pľúc, ktorá ukazuje výpadky perfúzie v pľúcnom riečisku bez korešpondujúcich defektov ventilácie. Fyziologický nález na V/Q scintigrafii prakticky vylučuje diagnózu CTEPH.

Ďalšou zobrazovacou metódou je CT angiografia, ktorá dáva trojrozmerný obraz excentricky lokalizovaných tromboembolov v pľúcnych artériách, zúženie a amputáciu pľúcnych artérií, dilatáciu bronchiálnych artérií. Vysokorozlišovacia CT odhalí obraz mozaikovitej štruktúry pľúcneho parenchýmu, ktorý je typický pre CTEPH. Okrem toho dokáže hodnotiť aj obraz srdca (srdcových dutín, veľkých ciev, vrodených srdcových chýb atď.) V diagnostike CTEPH je ale V/Q scintigrafia senzitívnejšou diagnostickou metódou.

Pľúcna angiografia zostáva ako metóda definitívneho stanovenia diagnózy a určenia ďalšieho terapeutického postupu. CTEPH vytvára obraz piatich charakteristických nálezov: stop kontrastnej látky, priečne pruhy v lúmene AP, nepravidelnosť cievnej steny, stenózy s poststenotickými dilatáciami, úplné chýbanie segmentálnych alebo lobárnych vetiev AP.

Zároveň sa spolu s pľúcnou angiografiou realizuje aj pravostranná katetrizácia srdca. Toto invazívne vyšetrenie umožňuje zmerať tlaky: v pravej predsieni a v pravej komore, (tlak v AP a v zaklínení), zmerať minútový srdcový výdaj a vypočítať pľúcnu cievnu rezistenciu. Výsledok vyšetrenia slúži k definitívnemu potvrdeniu prítomnosti PH, zhodnoteniu typu PH a posúdeniu stupňa jej závažnosti.

Vsokokvalitná zobrazovacia diagnostika umožňuje vyjadriť sa o rozsahu a lokalizácii zmien (proximálne až distálne). Napriek tomu nateraz sa akceptuje klasifikácia CTEPH len na základe operačného nálezu PEA, a to nasledovne:

- Typ I - tromby v hlavných a lobárnych vetvách
- Typ II - zhrubnutie a fibróza intímy, stenózy spôsobené pruhmi a membránami, proximálne od segmentálnych vetiev
- Typ III - postihnutie distálnych segmentálnych a subseg-

mentálnych artérií

- Typ IV - mikrovaskulopatia distálnych vetiev bez nálezu tromboembolov - inoperabilná forma (obraz podobný ako pri PAH alebo pri Eisenmengerovom syndróme).

Test šesťminútovej chôdze (6MWT) je jednoduché vyšetrenie, ktorým sa hodnotí funkčná kapacita, sleduje sa efekt terapie a odhaduje sa prognóza ochorenia. Pred a po šesťminútovej chôdzi sa meria tlak krvi, pulz a saturácia krvi kyslíkom. Zároveň sa meria vzdialenosť, ktorú pacient prejde počas šiestich minút a určuje sa subjektívne hodnota zadýchania na stupnici od jedna do desať.

DIFERENCIÁLNA DIAGNOSTIKA

CTEPH je najčastejšou etiológiou PH. V diferenciálnej diagnostike sa však musí myslieť aj na angiosarkóm pľúcnej artérie, nádorové emboly do AP, parazitárnu PE, arteritídu, fibrotizujúcu mediastinitídu.

TERAPIA CTEPH

CTEPH je potenciálne kurabilnou diagnózou. Na jej úspešnosti sa predpokladá úzka spolupráca a klinická skúsenosť špecialistov. V súčasnosti sa liečebný algoritmus zakladá na celoživotnej antikoagulačnej terapii, kedy sa hodnota INR má udržiavať medzi 2,5 až 3,0 (prevencia recidív PE a prevencia trombóz in situ). Metódou prvej voľby v liečbe CTEPH je chirurgická terapia - PEA, ku ktorej sú indikovaní pacienti:

- symptomatickí v štádiu NYHA III a IV
- s CTEPH typu (II), III a IV
- s PVR > 300 - 500 dyn.s/cm5
- po aspoň trojmesačnej účinnej antikoagulačnej terapii, bez iných závažných pridružených ochorení
- v prípade ktorých je priamy vzťah medzi závažnosťou obštrukcie a stredného tlaku v AP (na odlíšenie mikrovaskulárneho postihnutia).

PEA sa realizuje v mimotelovom obehu v hlbkej hypotermii (25 - 20 °C), kedy sa cirkulácia obehu zastavuje na 20 minút. K absolútnym kontraindikáciám patrí ireverzibilné postihnutie pľúcneho parenchýmu, ochorenie, ktoré limituje dĺžku života (malignita) a ireverzibilné multiorgánové postihnutie. K relatívnym kontraindikáciám patria periférne postihnutie, kontraindikácia antikoagulačnej terapie a nespokojnosť pacienta.

Pacienti v terminálnom štádiu choroby, kontraindikovaní k PEA, po neúspešnej PEA s reziduálnou PH nereagujúcou na plne vyťaženie farmakoterapiu, majú možnosť podstúpiť transplantáciu pľúc.

Ďalšou v súčasnosti experimentálnou metódou intervenčnej terapie CTEPH je balóniková angioplastika.

Klasická farmakoterapia CTEPH zahŕňa doživotnú dôslednú antikoagulačnú terapiu (prevencia recidív PE a prevencia trombóz in situ). Podľa klinického stavu sa indikuje symptomatická liečba kongestívneho srdcového zlyhávania, najmä diuretická, ďalej oxygenoterapia (pri pokojovej hypoxémii). Tieto liečebné postupy však neovplyvňujú prognózu ochorenia.

Aktuálnou témou v terapii CTEPH je špecifická farmakoterapia. Donedávna predstavovala úspešnú farmakoterapiu len pre PAH. Nakoľko však pri CTEPH dochádza k histologicky veľmi podobnej remodelácii pľúcnych artérií v periférnych častiach pľúcneho riečiska ako pri PAH, úvaha o ich uplatnení

aj u pacientov s CTEPH viedla k realizácii štúdií a následne sa ukázala ako opodstatnená v týchto prípadoch:

- kontraindikácia PEA – absolútna alebo relatívna
- terapeutický most pred PEA (ovplyvnenie nepriaznivých hemodynamických parametrov pred PEA – stredný tlak v AP > 50 mmHg, srdcový index < 2l/min/m², PVR > 1000 dyn.s/sm⁵, čakacia doba na PEA)
- reziduálna PH po PEA.

V liečbe sa doposiaľ špecifická liečba (analógy prostacyklínov, antagonisty endotelínových receptorov, inhibitory fosfodiesterázy-5) celosvetovo podáva „off label“, nakoľko žiadna pre PAH špecifická liečba nie je zatiaľ v indikácii CTEPH schválená. Realizovali sa viaceré štúdie:

Štúdia BENEFIT bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia s antagonistom endotelínových receptorov bosentanom v skupine neoperabilných pacientov a pacientov s reziduálnou/rekurentnou PH po PEA. Po štyroch mesiacoch liečby došlo k zlepšeniu pľúcnej cievej rezistencie a srdcového indexu a zníženiu koncentrácie proBNP.

V randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdií so sildenafilom sa 104 inoperabilným pacientom po troch mesiacoch užívania liečby zlepšili hemodynamické parametre (pľúcna cievná rezistencia, srdcový index, BNP) a zároveň aj vzdialenosť pri 6MWT (z 310 m po troch mesiacoch na 361 m a po 12 mesiacoch na 366 m).

Terapia subkutánnym treprostnilom pacientov kontraindikovaných k PEA po dobu 19 mesiacov preukázala predĺženie intervalu pri 6MWT, zníženie koncentrácie proBNP a zlepšenie prežívania.

Najnovšie výsledky v liečbe CTEPH priniesla štúdia CHEST s novou molekulou – stimulátorom guanylátcyklázy, Riociguatom. V randomizovanej, dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdií s 261 pacientmi, ktorí boli inoperabilní, alebo s reziduálnou / rekurentnou PH po PEA sa po 16 týždňoch signifikantne zlepšila vzdialenosť počas 6MWT a funkčná trieda WHO, poklesla pľúcna cievná rezistencia a hladina NT-proBNP, takže predstavuje nádejné liečivo.

ZÁVER

CTEPH je diagnóza so zložitým diagnostickým a terapeutickým algoritmom, ktorý okrem špeciálneho technického vybavenia, adekvátnych vedomostí a skúseností v danej problematike, vyžaduje širokú interdisciplinárnu medicínsku spoluprácu, a preto sa komplexný manažment pacienta so suspektnou/potvrdenou CTEPH sústreďuje do špecializovaných pracovísk. Naše pracovisko – Klinika kardiológie a angiológie LF SZU a NÚSCH, a. s. sa tejto problematike venuje už tradične, má adekvátnu odbornú erudíciu v realizácii diagnostického a liečebného algoritmu CTEPH na úrovni súčasných medicínskych poznatkov, a teda spĺňa kritériá pre centralizovanú starostlivosť o pacientov s CTEPH. Vzhľadom na veľkosť našej krajiny ambícia realizovať chirurgickú liečbu u nás nie je opodstatnená. Vďaka našej viacročnej spolupráci s uznávanými poprednými zahraničnými expertmi v problematike PH participujeme na medzinárodných projektoch a štúdiách, ktoré našim pacientom otvárajú možnosti takých druhov liečebného doriešenia (PEA, transplantácia pľúc), ktoré zatiaľ na Slovensku pre komplikovanú logistiku a predovšetkým ekonomické dôvody nie sú dostupné. Záchyt pacientov s CTEPH však naďalej

nie je uspokojivý, preto je potrebné edukáciu smerovať aj k iným medicínskym odborom. Za nevyhnutný krok považujeme monitoring pacientov po akútnej PE (echokardiografické vyšetrenie aj po troch až šiestich mesiacoch po ataku PE), ďalej skrýning v rizikových skupinách po PE (mladší vek, veľké perfúzne defekty, idiopatická PE), ako aj aktívne vyhľadávanie pacientov s nezávislými prediktormi CTEPH. Kľúčovou podmienkou pre zlepšenie manažmentu ostáva včasný odoslanie pacienta s podozrením na CTEPH do špecializovaného centra.

Použitá literatúra

1. Bonderman, D., Wilkens, H., Wakounig, S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2009; 33: 325–331.
2. Galie, N., Torbicki, A., Barst, R. et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2004; 25: 2243–2278.
3. Grignola, C. J., Domingo, E. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: How can patients be better selected? *World J Cardiol*, 2013; 5: 18–21.
4. Ghofrani, H. A. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CHEST-1). *N Engl J Med*, 2013; 369: 319–329.
5. Jansa, P., Šimková, I., Lindner, J. et al. Stratégie léčby chronické tromboembolické plicní hypertenze. *Kardiológia pre prax*, 2007; 5: 80–84.
6. Jenkins, D. P., Madani, M., Mayer, E. et al. Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 41: 735–742.
7. Kim, N. H., Lang, I. M. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*, 2012; 21: 27–31.
8. Lang, I. M., Pesavento, Bonderman, D. et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*, 2013; 41: 462–468.
9. Lindner, J., Jansa, P., Chronická tromboembolická plicní hypertenze, endarterektomie plicních tepen. Praha, Maxdorf 2009.
10. Mehta, S., Helmersen, D., Provencher, S. et al. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A clinical practice guideline, *Can Respir J*, 2010; 17: 301–334.
11. Pepke-Zaba, J., Delcroix, M., Lang, I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*, 2011; 124: 1973–1981.
12. Quarck, R., Wynants, M., Ronisz, A. et al. Characterization of proximal pulmonary arterial cells from chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients, *Respir Res*, 2012; 13: 27.
13. Šimková, I. et al., Pľúcna hypertenzia očami kardiológa. Bratislava SAP 2009.
14. Šimková, I., Korytiaková, M., Kaldarárová, M. et al. Chronická tromboembolická pľúcna hypertenzia, aktuálny manažment, *Vaskul. medicína*, 2012; 4: 55–59.
15. Šimková, I., Pacák, J., Vulev, I. et al. Initial experiences with novel therapy for pulmonary hypertension in Slovakia. *Bratisl Lek Listy*, 2006; 107: 239–247.
16. Zabini, D., Nagaraj, Ch. Angiostatic Factors in the Pulmonary Endarterectomy Material from Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Patients Cause Endothelial Dysfunction, *PLoS One*, 2012; 7: e63776–e63776.
17. <http://www.slideshare.net/CTEPH/drugs-for-cteph-studi-farmacologici>.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marcela Boháčková

Klinika kardiológie a angiológie Lekárskej fakulty SZU a NÚSCH, a. s.

Pod Krásnou hôrkou 1, 833 48 Bratislava

e-mail:marcela.bohacekova@gmail.com

NEBIVOLOL – KARDIOSELEKTÍVNY BETABLOKÁTOR S VAZODILATAČNÝM ÚČINKOM A JEHO POUŽITIE V KLINICKEJ PRAXI

MUDr. Marta Filková, MUDr. Martina Kováčová,
prof. MUDr. Ján Murín, CSc.
I. interná klinika LF UK a UN, Bratislava

SÚHRN: Nebivolol je beta-blokátor tretej generácie s unikátnou funkciou, ktorá ho odlišuje od ostatných beta-blokátorov. Zvyšuje produkciu oxidu dusnatého, ktorý spôsobuje endotelom sprostredkovanú vazodilatáciu, a tým zlepšuje arteriálnu compliance a znižuje periférnu cievnu rezistenciu. Taktiež vysokoselektívnou väzbou na beta 1-adrenergné receptory (prítomné najmä v srdci) je zodpovedný za zníženie tepovej frekvencie a redukciu diastolického napätia steny a tlaku v ľavej srdcovej komore. Týmto hemodynamickými účinkami je predurčený a bol aj schválený na liečbu esenciálnej hypertenzie a ako aditívna terapia k liečbe mierneho až stredne závažného srdcového zlyhávania starších pacientov. Tolerancia liečby a frekvencia nežiaducich účinkov je porovnateľná s inými betablokátormi, ako aj s antihypertenzívami iných skupín, podobne bezpečný profil bol preukázaný aj v liečbe srdcového zlyhávania. **Kľúčové slová:** nebivolol, betablokátory, hypertenzia, srdcové zlyhávanie

SUMMARY: NEBIVOLOL – CARDIO-SELECTIVE BETA-BLOCKER WITH VASODILATANT RESPONSE AND HIS UTILIZATION IN CLINICAL PRAXIS

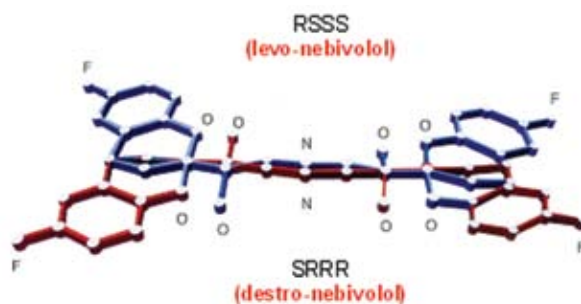
Nebivolol is a third-generation beta-blocker with a unique function which distinguishes it from other beta-blockers. Nebivolol increases the release of nitric oxide which causes endothelium-dependent vasodilation, and therefore improves arterial compliance and reduces peripheral vascular resistance. By its highly selective beta-1-adrenergic blockade (receptors localized mainly in the heart) it is responsible for the reduction in heart rate and in left ventricular preload as well as afterload. This hemodynamic profile makes it an effective drug and it was approved for the treatment of essential hypertension and in combination with standard therapy for the treatment of mild to moderate heart failure in the elderly patients. Tolerability of nebivolol and frequency of adverse effects is comparable to other beta blockers as well as other antihypertensive drugs, good safety profile has been shown also in the treatment of heart failure. **Key words:** nebivolol, beta-blockers, hypertension, heart failure

FARMAKODYNAMIKA

Racemická zmes D- a L-izomérov nebivololu má vyššiu antihypertenzívnu účinnosť než jednotlivý enantiómér podávaný izolovane, keďže oba enantioméry majú odlišný mechanizmus účinku (1). D-izomér zodpovedá za selektívnu beta-adrenergnú väzbu a mierne vazodilatačné vlastnosti a L-izomér interaguje s metabolizmom L-arginínu/oxidu dusnatého, a tým spôsobuje endoteliálnu vazodilatáciu (2). D-nebivolol sa kompetitívne viaže na beta1-receptory

ÚVOD

Nebivolol je lipofilný betablokátor s vysokou kardioselektivitou a s vazodilatačnými vlastnosťami, bez vnútornej sympatomimetickkej aktivity. Chemická štruktúra nebivololu má štyri asymetrické jadrá a v klinickej praxi sa podáva ako racemát dvoch izomérov D- a L-nebivololu v pomere 1:1.



Chemická štruktúra racemickej zmesi nebivololu.

a L-nebivolol zase väzbou na beta-3-adrenergné receptory aktivuje kalcium-kalmodulínový komplex, ktorý je zodpovedný za stimuláciu syntázy oxidu dusnatého (NO). Vedie to k vzostupu produkcie NO za katalýzy endoteliálnou NO syntázou z L-arginínu (3). NO je významným vazodilatačným agens v endoteliálnych bunkách, ale tiež pôsobí antioxidantne, antiateroskleroticky, inhibuje agregáciu trombocytov, proliferáciu hladkých svalových buniek, expresiu protizápalových molekúl (4).

Nebilet®

nebivolol hydrochlorid

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

Nebilet® 5 mg 5 mg nebivololum (ako nebivololi hydrochloridum)

Terapeutické indikácie: esenciálna hypertenzia, stabilné mierne a stredne ťažké chronické srdcové zlyhanie (CHSZ) ako aditívna terapia ku štandardnej terapii u pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

Dávkovanie a spôsob podávania

Esenciálna hypertenzia: zvyčajná dávka je 1 tableta (5 mg) denne, môže sa užívať s jedlom.

Chronické srdcové zlyhanie: 1,25 mg nebivololu sa má zvýšiť na 2,5 mg nebivololu 1x denne, potom 5 mg nebivololu 1x denne, následne 10 mg nebivololu 1x denne. Maximálna odporúčaná dávka je 10 mg nebivololu 1 x denne. Intervaly medzi zvyšovaním dávky sú 1-2 týždne.

Kontraindikácie: precitlivenosť na liečivo alebo ktorúkoľvek pomocnú látku, insuficiencia pečene alebo poškodenie funkcie pečene, **gravida** a **laktácia**, akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo dekompenzácia pri srdcovom zlyhaní vyžadujúca intravenóznu inotropnú terapiu, syndróm sínusového úzda vrátane sino-atriálnej blokády, druhý a tretí stupeň srdcový blokády (bez kardiostimulátora), bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze, nelených feochromocytóm, metabolická acidóza, bradykardia, hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mm Hg), ťažká periférna cirkulačná porucha. **Liekové a iné interakcie:** **Kombinácie, ktoré nie sú odporúčané:** antiarytmiká I. triedy (chinidín, hydrochinidín, flekainid, disopyramid, lidokain, mexiletín, propafenon), antagonisti vápnika verapamil/diltiazemového typu, centrárne pôsobiace antihypertenzíva (klonidín, guanfacín, moxonidín, metyldopa, rilmenidín). **Kombinácie používané s opatnosťou:** antiarytmiká III. triedy (amiodaron), anestetiká - prchavé halogenáty, inzulín a perorálne antidiabetiká: napriek tomu, že Nebilet® 5 mg neovplyvňuje hladinu glukózy, môže maskovať niektoré symptómy hypoglykémie (palpitácia, tachykardia). **Kombinácie, ktorým je treba venovať pozornosť:** digitálne glykosidy, antireumatická kalcia dihydrodipyrindinového typu (amlodipín, felodipín, lacidipín, nifedipín, nikardipín, nimodipín, niteridipín), antipsychotiká, antidepresíva (tricyklické, barbituridy, fenotiazíny), nesteroidové protizápalové lieky (NSAID), sympatomimetiká. **Farmakokinetické interakcie**

Vzhľadom na to, že nebivolol je metabolizovaný CYP2D6 izoenzýmom, súčasné podanie látok inhibujúcich tento enzým, najmä paroxetínu, fluoxetínu, tioridazínu a chinidínu, môže zvýšiť plazmatické hladiny nebivololu so zvýšeným rizikom excesívnej bradykardie a nežiaducich príhod.

Ovplyvnenie schopností vodiča vozidla a obsluhovať stroje: Vplyv lieku Nebilet® 5 mg na schopnosť viesť motorové vozidlo neboli predmetom štúdií. Farmakodynamickými štúdiami sa potvrdilo, že Nebilet® 5 mg neovplyvňuje psychomotorické funkcie. Počas vedenia automobilov alebo obsluhy strojov treba vziať do úvahy možnosti vzniku závratov a únavy. **Nežiaduce účinky:** ako časté sa vyskytli: bolesť hlavy, závraty, parestézie, dyspnoe, obštrukcia, nauzea, hnačka, únava, edém. Menej časté: nočné mory, poruchy videnia, bradykardia, srdcové zlyhanie, spomalené vedenie AV, AV blok, hypotenzia, intermitentná klaudikácia, bronchospazmus, dyspepsia, flatulencia, vracanie, pruritus, erytém, impotencia, depresie. Pred predpisáním lieku oznámte sa, prosím, so súhrnom charakteristických vlastností lieku. **Posledná revízia textu:** október 2006. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Berlin Chemie AG, Berlín. **SRN. Spôsob vďaia lieku:** na lekárske predpis

Dátum výroby materiálu: október 2013



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Berlin-Chemie AG, Palisády 29, 811 06 Bratislava
tel.: 02/5443 0730, fax: 02/5443 0724
e-mail: bchbratislava@bch-mengrini.sk



Nebilet HCTZ
nebivolol hydrochlorid
hydrochlorotiazid



Ešte viac sily kvýhodám nebivololu

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU:

Nebilet HCTZ 5 mg/12,5 mg, Nebilet HCTZ 5 g/25 mg filmom obalené tablety. **Zloženie:** každá tableta Nebiletu HCTZ obsahuje 5 mg nebivololu (ako nebivololu hydrochloridom; 2,5 mg SRRR-nebivololu alebo d-nebivololu a 2,5 mg RSSS-nebivololu alebo l-nebivololu) a 12,5 mg hydrochlorotiazidu alebo 25 mg hydrochlorotiazidu. Pomocné látky: každá tableta obsahuje laktózu. **Indikácia:** esenciálna hypertenzia u pacientov, u ktorých je krvný tlak adekvátne kontrolovaný dávkou 5 mg nebivololu a 12,5 mg alebo 25 mg hydrochlorotiazidu. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Dennú dávku predstavuje jedna tableta (5 mg/12,5 mg alebo 5 mg/25 mg) denne, ktorá sa má, pokiaľ je to možné, užiť v rovnakom čase. Tablety možno užiť spolu s jedlom. Pacienti s poškodením obličiek Nebilet HCTZ sa nemá podávať pacientom s ťažkou renálnou insuficienciou. Pacienti s poškodením funkcie pečene používanie Nebiletu HCTZ je kontraindikované. Starší pacienti: u pacientov starších ako 75 rokov je potrebný opatrný prístup k liečbe a takisto pacienti vyžadujú prísne monitorovanie. Deti a adolescenti: používanie tohto lieku sa neodporúča. **Kontraindikácie:** precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek zložku lieku, precitlivosť na iné látky odvodené od sulfonamidov, insuficiencia pečene alebo funkčné poškodenie pečene, anúria, ťažká renálna insuficiencia (klírens kreatinínu < 30 ml/min), akútne srdcové zlyhanie, kardiogénny šok alebo epizódy dekompenzácie u srdcovom zlyhaní, ktoré vyžadujú i.v. inotropnú liečbu, syndróm choreho sínusového uzla, vrátane sinoatriálnej blokády, srdcová blokáda druhého a tretieho stupňa (bez kardiostimulátora), bradykardia (srdcová frekvencia < 60 úderov/min pred začiatkom liečby), hypotenzia (systolický krvný tlak < 90 mm Hg), ťažké poruchy periférneho krvného obehu, bronchospazmus a bronchiálna astma v anamnéze, nelineárny feochromocytóm, metabolická acidoza, hypokaliémia, hyperkaliémia, hyponatriémia odlaďujúca liečbu a symptomatická hyperurikémia, **obdobie druhého a tretieho trimestra gravidity a obdobie laktácie. Špeciálne upozornenia a liekové interakcie:** všetky upozornenia a liekové interakcie vzťahujúce sa na jednotlivé liečivá, sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje:** pri vedení vozidla alebo obsluhovaní stroja však treba brať do úvahy, že pri užívaní antihypertenzívnej liečby sa príležitostne môže vyskytnúť závrat a únava. **Nežiaduce účinky:** sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku oddelene pre každé liečivo. Pred predpísaním lieku oboznáňte sa, prosím, s úplnou informáciou o lieku v Súhrne charakteristických vlastností lieku. **Spôsob výdaja lieku:** na lekársky predpis. **Posledná revízia textu:** november 2012. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Menarini International Operations Luxembourg A.S., 1 Avenue de la Gare, Luxembourg, Luxemburg. **Dátum výroby materiálu:** október 2013



Hemodynamickými vlastnosťami racemickej zmesi nebivololu je zníženie tepovej frekvencie a krvného tlaku v pokoji a pri záťaži, zníženie periférnej vaskulárnej rezistencie a pôsobí tiež protektívne na funkciu ľavej komory. Znižuje preload, afterload, zvyšuje tepový objem, a tým zlepšuje systolickú a diastolickú funkciu ľavej komory, ako aj funkčnú kapacitu srdca (5). Nebivolol neinteraguje s metabolizmom glukózy a lipidov, ba dokonca v niektorých štúdiách nebivolol vykazoval pozitívne metabolické účinky oproti iným betablokátorom (6, 7, 8, 9).

V ľudskom myokarde je najselektívnejší (asi 320-krát vyššia afinita k beta1 vs. beta2) spomedzi kardioselektívnych betablokátorov, pričom vykazuje približne dva až trikrát vyššiu selektivitu oproti bisoprololu a až štyri až desťkrát vyššiu selektivitu oproti metoprololu k beta-1-adrenergným receptorom (10, 11).

FARMAKOKINETIKA

Nebivolol je rýchlo po perorálnom podaní absorbovaný. Absorpcia lieku nie je ovplyvnená príjmom potravy, vekom, pohlavím či telesnou hmotnosťou (12, 13). Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne za 0,5 až 2 hodiny po podaní a ustálená koncentrácia za 24 hodín (12). Biologická dostupnosť po perorálnom podaní predstavuje pri rýchlych metabolizátoroch 12 % a pri pomalých 96 % (1). Nebivolol sa viaže na plazmatické proteíny v 98 %.

Nebivolol podstupuje metabolizáciu v pečeni a je metabolizovaný prevažne hydroxyláciou na aktívne a inaktívne metabolity cestou izoenzýmu cytochrómu P450 2D6. Tento cytochróm podlieha genetickému polymorfizmu, to znamená, že pomalé metabolizátori nie sú schopné adekvátne hydroxylovať aromatické jadrá nebivololu a dominantnou cestou biotransformácie je v ich prípade glukuronidácia a alicyklická hydroxylácia (14). Eliminačný polčas je približne 10 hodín pri rýchlych a asi 30 hodín pri pomalých metabolizátoroch. Nebivolol sa vylučuje prevažne vo forme metabolitov (38 % močom a 44 % stolicou pri rýchlych metabolizátoroch oproti 67 % močom a 13 % stolicou pri pomalých metabolizátoroch) (15).

INDIKÁCIE

Nebivolol sa podľa súčasných odporúčaní používa v týchto terapeutických indikáciách – na kontrolu tlaku krvi pri esenciálnej hypertenzii a v liečbe mierne až stredne závažného chronického srdcového zlyhávania ako aditívna terapia k štandardnej terapii pacientov vo veku ≥ 70 rokov (16).

NEBIVOLOL A ESENCIÁLNA HYPERTENZIA

Betablokátory patria podľa odporúčaní medzinárodných kardiologických spoločností do piatich veľkých skupín antihypertenzív, ktoré možno používať v monoterapii ako iniciálnu liečbu alebo v kombinácii (17). Pri výbere konkrétneho antihypertenzíva do liečby sa riadime konkomitantnými ochoreniami a betablokátory využívame hlavne v liečbe hyperten-

zie pacientov s ischemickou chorobou srdca v akútnej fáze infarktu myokardu (IM), v sekundárnej prevencii po IM, ako aj pacientov so stabilnou ischemickou chorobou srdca, pri hypertenzii s tachyarytmiami, a tiež v prípade pacientov so srdcovým zlyhávaním alebo v kombináčnej liečbe hypertenzie (18, 19).

Viacero štúdií potvrdilo priaznivý efekt nebivololu na kontrole krvného tlaku v porovnaní s placebom. Weiss a spol. na vzorke 909 pacientov s miernou až stredne ťažkou hypertenziou sledovali účinok nebivololu v niekoľkých dávkovacích úrovniach (1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 20 mg a 40 mg) po dobu 84 dní. Zaraďení boli pacienti starší ako 18 rokov s diastolickou hypertenziou ≥ 95 mmHg a ≤ 109 mmHg, bez vylúčenia boli pacienti s inými kardiovaskulárnymi ochoreniami, s poškodením obličiek, pečene alebo štítnej žľazy. Priemerný vek v dávkovacích úrovniach bol 53,4 až 56,0 rokov, v jednotlivých úrovniach boli rovnomerne rozdelení muži a ženy (55,4 až 64,6 % vs. 35,4 až 44,6 %), podľa rasy i podľa BMI. Väčšina pacientov boli muži (57 %) inej ako černošskej rasy (85,5 %) a mladší ako 65 rokov (78,8 %). Efekt nebivololu sa hodnotil ako percento respondérov na liečbu, to znamená dosiahnutie poklesu diastolického tlaku krvi ≤ 90 mmHg alebo relatívneho poklesu tlaku o ≥ 10 mmHg oproti východiskovej hodnote. 85 % pacientov dokončilo štúdiu a po vyhodnotení všetky nebivololové skupiny mali signifikatne vyššie percento respondérov oproti placebovej skupine (45,8 až 64,5 % podľa dávky nebivololu vs. 24,7 % v prípade placebo), pričom stupeň redukcie krvného tlaku bol dávkovo závislý (priemerný pokles maximálneho diastolického TK o 9,1 až 13,9 mmHg vs. 5,4 mmHg v prípade placebo a pokles maximálneho systolického TK o 7,6 až 14 mmHg vs. 3,1 mmHg v porovnaní s placebom) (20). Podobné výsledky zdokumentovali aj Saunders a spol. na skupine 300 Afroameričanoch (prevažne ženy (54,7 %), priemerný vek 50,9 rokov, rovnomerne rozdelení v dávkovacích úrovniach), ktorí dostávali nebivolol v monoterapii v porovnaní s placebom. Primárny cieľ sa zhodoval s vyššie spomenutou štúdiou, t. j. bolo dosiahnuté vyššie percento respondérov na liečbu na štatisticky významnej hladine v každej nebivololovej skupine (58,0 až 64 % v porovnaní s 26,5 % v prípade placebo) (21).

Účinok nebivololu v kombináčnej liečbe miernej až stredne ťažkej hypertenzie skúmali Neutel a spol., pričom nebivolol bol pridaný už k prebiehajúcej liečbe artériovej hypertenzie (ACE-inhibítor alebo sartan a/alebo diuretikum). Vzorku pacientov z 55 % tvorili muži, priemerný vek bol 53 rokov. 89 % pacientov (589 z 669 pacientov) dokončilo štúdiu a dodatočný pokles krvného tlaku oproti TK na pôvodnej antihypertenzívnej liečbe bol pozorovaný vo všetkých nebivololových skupinách v porovnaní s placebom (priemerný pokles DTK o 7,1 až 8,6 mmHg vs. 3,9 mmHg u placebo, $p < 0,001$ a pokles STK o 6,0 až 8,6 mmHg vs. 2,6 mmHg v prípade placebo, $p < 0,001$) (22).

V metaanalýze dvanástich randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií dosiahol nebivolol podobný terapeutický účinok ako iné betablokátory, losartan a kalciové blokátory a to s tolerabilitou podobnou placebo a signifikantne lepšou ako pri losartane, kalciových blokátoroch, ostatných betablokátoroch a liekových kombináciách (23).

NEBIVOLOL A SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE

Srdcové zlyhávanie je klinický syndróm spôsobený progresívnym zhoršovaním funkcie srdca, a to plniacej funkcie srdca (diastolická dysfunkcia) alebo keď srdce zlyhá ako pumpa (systolická dysfunkcia), a tým nie je schopné vyhovieť metabolickým nárokom organizmu. Aktivácia kompenzačných mechanizmov, ktoré zabezpečujú srdcový výdaj, spôsobí krátkodobé zachovanie srdcových funkcií, ale pri pretrvávaní patologického provokujúceho faktora prispieva k ďalšiemu zhoršovaniu funkcie srdca (24). Napríklad, zvýšené hladiny cirkulujúcich katecholamínov zvyšujú srdcovú frekvenciu a kontraktilitu srdca, ale ak takýto vplyv pretrváva, zvyšuje nároky myokardu na dodávku kyslíku, a tým viac zaťažuje srdce. Liečba srdcového zlyhávania betablokátormi zlepšuje prognózu a spomaľuje progresiu srdcového zlyhávania. Za prospešné účinky betablokátorov je zodpovedný najmä ich antagonistický efekt na nadmernú adrenergnú stimuláciu. Medzi významné klinické štúdie potvrdzujúce efekt nebivololu v liečbe srdcového zlyhávania patria štúdie ENECA a SENIORS. Edes a spol. v štúdií ENECA skúmali, či nebivolol zlepšuje ejekčnú frakciu ľavej komory v porovnaní s placebom v skupine 260 pacientov s chronickým srdcovým zlyhávaním. Zaradení boli pacienti starší ako 65 rokov, ktorí spĺňali nasledujúce kritériá: funkčná trieda NYHA II-IV, ejekčná frakcia ľavej komory $\leq 35\%$ (LVEF), stabilný klinický stav a stabilná terapia ACE-inhibítorom a/alebo sartanom, diuretikom a/alebo digitálisom, aspoň dva týždne pred zaradením do štúdie. Liečba nebivololom signifikantne zvýšila LVEF oproti placebo (zlepšenie $6,51 \pm 9,15\%$ vs. $3,97 \pm 9,2\%$, $p = 0,027$) vo všetkých podskupinách. Napriek dosiahnutiu primárneho cieľa, táto štúdia bola nedostatočná na posúdenie účinku na zlepšenie prežívania pacientov, kardio-vaskulárnej mortality alebo morbiditu (25).

Štúdia SENIORS je jediná randomizovaná, dvojito zaslepená, placebo kontrolovaná klinická štúdia, ktorá skúma liečbu nebivololom z hľadiska morbiditu/mortality. Zahŕňala 2128 pacientov ≥ 70 rokov s anamnézou srdcového zlyhávania, s dokumentovanou LVEF $\leq 35\%$ počas predchádzajúcich šiestich mesiacov. Nebivolol sa pridával k štandardnej terapii srdcového zlyhávania a postupne sa titroval na cieľovú dávku 10 mg denne. Už od šiesteho mesiaca sledovania bol zistený štatisticky významný rozdiel v primárnom ciele (kombinácia celkovej mortality a času do rehospitalizácie z kardio-vaskulárnych príčin) medzi liečeným a placebovým ramenom (RRR 14 %, HR 0,86; 95% CI:0,74-0,99; $p=0,039$) (26).

DÁVKOVANIE

Nebivolol možno užívať nezávisle od príjmu jedla. Zvyčajne sa odporúča 5 mg nebivololu denne ako úvodná dávka pri liečbe hypertenzie. Polovičná dávka v iniciálnej terapii sa odporúča pacientom starším ako 65 rokov a pacientom so závažným poškodením obličiek. Pacientom so závažnou hepatálnou insuficienciou sa podávanie nebivololu neodporúča (15). Ak je indikáciou liečby nebivololom srdcové zlyhávanie, liečbu zahájime iba v prípade klinicky stabilných pacientov v kombinácii so štandardnou liečbou ACE-inhibítormi (ev. sartanmi, ak sú ACE-inhibítory kontraindikované) a antagonistami aldosterónu najnižšou dávkou (1,25 mg denne) a dávku postupne „upitrujeme“ približne v dvoch týždenných intervaloch podľa tolerancie. Snaha je dosiahnuť cieľovú dávku 10 mg denne (27).

KONTRAINDIKÁCIE

Nebivolol je kontraindikovaný v prípade pacientov so závažnou bradykardiou (tepová frekvencia $< 60/\text{min}$ pred začatím liečby), tiež v prípade osôb s vyšším stupňom atrio-ventrikulárnej blokády, či so syndrómom chorého sínusu. Vzhľadom k jeho hypotenzívnym účinkom sa nesmie podávať pacientom s hypotenziou, kardiogénnym šokom alebo s dekompenzovaným srdcovým zlyhávaním, ktorí potrebujú inotropnú podporu. Medzi ďalšie stavy, v prípade ktorých sa nesmie podávať nebivolol, patria neliečený feochromocytóm, metabolická acidóza, poruchy periférnej cirkulácie, anamnéza astmy bronchiale či bronchospazmu, závažné poruchy pečenej funkcie, ako aj hypersenzitivita na účinnú látku alebo na ktorúkoľvek zložku prípravku (16).

NEŽIADUCE ÚČINKY

Užívanie nebivololu je vo všeobecnosti dobre tolerované. V porovnaní s placebom sa najčastejšie vyskytovali únava, bolesti hlavy, parestézie, bradykardia, rinitída a závraty. K ďalším často sa vyskytujúcim nežiaducim účinkom patria gastrointestinálne ťažkosti ako nauzea, zápcha, hnačka, zvracanie, dyspeptické ťažkosti. Zriedka sa vyskytovali nočné mory, depresie, kožné reakcie typu pruritu, erytému. V porovnaní s ostatnými betablokátormi sa tieto nežiaduce účinky vyskytovali rovnako často, ba dokonca boli menej frekventné (16, 28, 29, 30).

LIEKOVÉ INTERAKCIE

Iným liekom, ktoré pôsobia negatívne dromotropne či chronotropne na myokard, je lepšie sa v terapii vyhnúť alebo ku kombinácii pristupovať po starostlivom zvážení. Kombinácia nebivololu s non-dihydropyridínovými blokátormi vápnikových kanálov (verapamil, diltiazem) a s antiarytmikami (amiodaron, propafenón) môže viesť k závažnej bradykardii a poruchám atrioventrikulárneho vedenia. Užívanie nebivololu a centrálne pôsobiace antihypertenzívy (klonidín, moxonidín, methyldopa) môže spôsobiť závažnú hypotenziu prudkým znížením centrálného tonusu sympatiky. Keďže sa nebivolol metabolizuje cestou izoenzýmu cytochró-

mu P450 2D6, predstavuje táto dráha biotransformácie potenciál na interakcie s určitými skupinami liečiv. Inhibítory CYP 2D6 (propafenón, amiodaron, citalopram, antagonisty H₂-receptorov) spôsobujú zvýšenie plazmatickej koncentrácie nebivololu, a tým môžu potencovať nežiaduce účinky nebivololu. Naopak, indukory CYP 2D6 (antiepileptiká fenytoín, karbamazepín) zase môžu viesť k nedostatočnej účinnosti nebivololu (15, 16).

ZÁVER

Nebivolol predstavuje kardioselektívny betablokátor a klinickými štúdiami bol preukázaný jeho efekt v liečbe esenciálnej hypertenzie a klinicky stabilného chronického srdcového zlyhávania. Prospešný mechanizmus účinku nebivololu nie je len v kardioselektívnej betablokáde, ale aj v indukcii produkcie oxidu dusnatého, ktorý spôsobuje vazodilatáciu ciev. Liečba nebivololom je dobre tolerovaná, s nízkym výskytom nežiaducich účinkov.

Literatúra

1. Van Peer, A., Snoeck, E., Woestenborghs, R. et al. Clinical pharmacokinetics of nebivolol: a review. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):25-30.
2. Van Neuten, I, De Cree, J. Nebivolol comparison of the effects of dl-nebivolol, d-nebivolol, l-nebivolol, atenolol and placebo on exercise-induced increases in heart rate and systolic blood pressure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:339-344.
3. Maffei, A., Lembo, G. Nitric oxide mechanism of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3(4):317-327.
4. Münzel, T., Gori, T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(16):1491-1499.
5. Sahana, G. N., Sarala, N., Kumar, T. N. Nebivolol - pharmacological aspects. *Int J Biol Med Res* 2011;2(2):577-580.
6. Fogari, R., Zoppi, A., Lazzari, P. et al. Comparative effects of nebivolol and atenolol on blood pressure and insulin sensitivity in hypertensive subjects with type II diabetes. *J Hum Hypertens* 1997;11:753-757.
7. Pesant, Y., Marc-Aurele, J., Bielman, P. et al. Metabolic and antihypertensive effects of nebivolol and atenolol in normometabolic patients with mild-moderate hypertension. *Am J Ther* 1999;6:137-147.
8. Celik, T., Lyisoy, A., Kursaklioglu, H. et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels of hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24:591-596.
9. Van Bortel, L. M. Efficacy, tolerability and safety of nebivolol in patients with hypertension and diabetes: a post-marketing surveillance study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:749-758.
10. Brixius, K., Bundkirchen, A., Bölk, B. et al. Nebivolol, bucindolol, metoprolol and carvedilol are devoid of intrinsic sympathomimetic activity in human myocardium. *British Journal of Pharmacology* 2001;133:1330-1338.
11. Bristow, M. R., Nelson, P., Minobe, W. et al. Characterization of beta1-adrenergic receptor selectivity of nebivolol and various other beta-blockers in human myocardium. *Am J Hypertens* 2005;18:51A-52A.
12. McNeely, W., Goa, K. L. Nebivolol in the management of essential hypertension: a review. *Drugs* 1999;57:644-651.
13. Cheymo, G., Woestenborghs, R., Snoeck, E et al. Pharmacokinetic study and cardiovascular monitoring of nebivolol in normal and obese subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1997;51:493-498.
14. Gu, Z. M., Robinson, R. A., Cai, L. et al. Metabolism Study of 14C-

Nebivolol in Humans With Different CYP2D6 Genotypes. Dostupné online: http://www.xbl.com/resource/lib/Posters/2003/2003_AAPS_Nebivolol.pdf

15. Hilas, O., Ezzo, D. Nebivolol (Bystolic), a novel beta blocker for hypertension. *Pharmacy and Therapeutics* 2009;34(4):188-192.
16. Nebilet 5 mg tablets. Summary of product characteristics. A. Menarini Farmaceutica Internazionale SRL. Dostupné online: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/9145/spc>
17. Odporúčania pre manažment artériovej hypertenzie. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2007;28:1462-1536.
18. Lopez-Sendon, J., Swedberg, K., McMurray, J. et al. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers: The Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25:1341-1362.
19. Vítovec, J., Špinar, J. a kolektiv. Farmakoterapie kardiovaskulárních onemocnění. Druhé, přepracované a doplněné vydání. Grada Publishing, Praha, 2004, str. 56 - 63. ISBN 80-247-0866-3.
20. Weiss, R. J., Weber, M. A., Carr, A. A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension. *J Clin Hypertens* 2007;9:667-676.
21. Saunders, E., Smith, W. B., DeSalvo, K. B. et al. The efficacy and tolerability of nebivolol in hypertensive African American patients. *J Clin Hypertens* 2007;9:866-875.
22. Neutel, J. M., Smith, D. M., Gradman, A. H. Adding nebivolol to ongoing antihypertensive therapy improves blood pressure and response rates in patients with uncontrolled stage I-II hypertension. *J Hum Hypertens* 2010;24(1):64-73.
23. Van Bortel, L. M., Fici, F., Mascagni, F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2008;8:35-44.
24. Souček, M. a kolektiv. Vnitřní lékařství. Praha: Grada Publishing, 2011. 1788 s. ISBN 978-80-247-2110-1.
25. Edes, I., Gasior, Z., Wita, K. et al. Effects of nebivolol on left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure: results of the ENECA study. *Eur J Heart Fail* 2005;7:631-639.
26. Flather, M. D., Shibata, M. C., Coats, A. J. S. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-225.
27. McMurray, J. J. V., Stamatis, A., Anker, S. D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2012;33(14):1787-1847.
28. Van Nueten, L., Taylor, F. R., Robertson, J. I. Nebivolol vs atenolol and placebo in essential hypertension: a double-blind randomised trial. *J Hum Hypertension* 1998;12:135-140.
29. Grassi, G., Trevano, F. Q., Facchini, A., et al. Efficacy and tolerability profile of nebivolol vs atenolol in mild-to-moderate essential hypertension: results of a double-blind randomized multicentre trial. *Blood Press Suppl* 2003;2:35- 40.
30. Uhlig, O., Dvorak, I., Gregor, P. et al. Nebivolol versus metoprolol in the treatment of hypertension. *Drug Invest* 1991;3(Suppl 1):107-110.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Marta Filková

I. interná klinika LF UK a UN Bratislava

Mickiewiczova 13 , 813 69 Bratislava

e-mail: marta.karabova@gmail.com

FARMAKOLOGICKÝ MANAŽMENT FIBRILÁCIE PREDSIENÍ

MUDr. Anna Vachulová, PhD.,
MUDr. Hilda Bou Ezzeddine

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika,
NÚSCH, a. s.



SÚHRN: Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšia arytmia. Je súčasne najväčšou výzvou v modernej spoločnosti a jej medicínske, sociálne a ekonomické aspekty sa budú zhoršovať v priebehu nasledujúcich dekád. V klinickej praxi sa s ňou stretávajú praktickí lekári, internisti, kardiológovia, geriatrici, hematológovia, neurológovia. Posledné odporúčania pre manažment pacientov s FP z roku 2012 prinášajú ucelený pohľad a farmakologickú i nefarmakologickú liečbu. Vo farmakologickej liečbe sa preferuje použitie antiarytmík podľa prítomnosti štrukturálneho ochorenia srdca. V anitrombotickej liečbe reflektujú odporúčania na uvedenie nových antikoagulačných molekúl. Taktiež sa venuje pozornosť i nefarmakologickej liečbe FP (rádiofrekvenčná ablácia, uzáver uška). Liečba FP musí byť komplexná a dlhodobá.

Kľúčové slová: fibrilácia predsiení, antiarytmiká, kontrola rytmu, kontrola frekvencie, up stream liečba, nové perorálne antikoagulanciá

SUMMARY: PHARMACOLOGICAL MANAGEMENT OF ATRIAL FIBRILLATION

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia. This arrhythmia is a major cardiovascular challenge in modern society and its medical, social and economic aspects are all set to worsen over the coming decades. There are lots of specialist who take care of patients with atrial fibrillation – general practitioners, internists, cardiologists, geriatricians, hematologists, neurologists. The last Guidelines for the management of atrial fibrillation published in 2012 provides an intergrated view on pharmacological and non pharmacological treatment. In pharmacological treatment prefers choice of antiarrhythmic drug according to underlying heart pathology. There are novel oral anticoagulants presented in this guidelines. Guidelines focused on non pharmacological treatment (New evidence for catheter ablation, left atrial appendage closure). Treatment of patients with atrial fibrillation must be complex and long term.

Key words: atrial fibrillation, antiarrhythmic drugs, rhythm control, rate control, up stream treatment, novel oral anticoagulants

ÚVOD

Fibrilácia predsiení sa považuje za jednu z epidémií 21. storočia. Nárast prevalencie FP je multifaktoriálny. Jednak v dôsledku toho, že sa zlepšuje prežívanie pacientov s kardio-vaskulárnymi chorobami, prežíva viac pacientov po infarkte myokardu a zvyšuje tiež sa výskyt pacientov so srdcovým zlyhávaním. Taktiež populácia starne a zvyšuje sa výskyt obéznych ľudí. FP v bežnej populácii postihuje 1 – 2 % obyvateľstva, v Európe žije šesť miliónov pacientov s FP. Ochorenie je spojené s rôznorodou symptomatológiou,

nárastom mortality, morbidity a zhoršenou kvalitou života (1). Mortalita pacientov s FP je približne dvakrát vyššia ako v prípade pacientov so sínusovým rytmom. Hlavnou príčinou je výskyt tromboembolických príhod. Tromboembolizmus pacientov s FP vedie k zvýšenému riziku mozgovej príhody a so závažnými hemodynamickými dôsledkami, ktoré vedú k vývoju srdcového zlyhávania, čo sa klinicky prejaví ako zníženie tolerancie záťaže a limitácia v bežnom živote pacienta. FP je nielen klinickým problémom pacientov, ale vedie k nárastu počtu hospitalizácií, finančne náročná je i liečba chronického ochorenia a invalidizácia pacientov. S dĺžkou trvania FP stúpajú i náklady na jej liečbu. Liečba a celý manažment pacientov s FP nie je jednoduchý. Liečba FP musí byť komplexná. Dostupná antiarytmická liečba má limitácie a tiež nedostatočnú účinnosť. Súčasne má antiarytmická liečba nežiaduce účinky, a to jednak kardiálne a tiež extrakardiálne. Do popredia sa dostáva i nefarmakologická liečba – katetrizačná ablácia FP sa stala častou terapeutickou možnosťou najmä v prípade paroxysmálnej FP. Veľký pokrok zaznamenala aj antitrombotická liečba. Došlo k nástupu nových antikoagulačných molekúl, ktoré čiastočne nahradili warfarín v bežnej klinickej praxi.

LIEČBA

Klinický manažment pacientov s FP zahŕňa nasledujúce body: 1. prevenciu tromboembolizmu, 2. úľavu od symptómov, 3. optimálny manažment konkomitantných kardio-vaskulárných ochorení, 4. kontrolu frekvencie, 5. kontrolu rytmu (1). U väčšiny pacientov je prítomná farmakologická liečba. Rozhodnutie o konkrétnom spôsobe liečby vyžaduje individuálne posúdenie každého pacienta s FP a zvolený postup je potrebné opakovať a aktualizovať s ohľadom na zmeny

stavu pacienta a jeho toleranciu doterajšej liečby.

Obrázok 1

Pri liečbe FP existujú dve základné stratégie: kontrola rýchlosti komorovej odpovede pri ponechanej FP, tzv. kontrola frekvencie a obnovenie a udržanie sínusového rytmu, tzv. kontrola rytmu.

V prípade pacientov s krátkymi a takmer asymptomatickými paroxyzmami FP je racionálne vyhnúť sa trvalej antiarytmickej liečbe. V prípade zhoršenia symptómov FP je indikovaná antiarytmická liečba.

1. KONTROLA SRDCOVEJ FREKVENCIE

Kontrola srdcovej frekvencie je liečba prvej voľby v prípade všetkých pacientov s novovzniknutou FP. Táto stratégia by mala byť najmenej do doby, kedy môžeme uskutočniť kardio-

verziu, ale i tam, kde je kardioverzia neúspešná alebo nevhodná. V prípade pacientov s FP neznámeho trvania je racionálne uskutočniť aspoň jeden pokus o nastolenie sínusového rytmu. Druhou možnosťou je akceptovať FP ako permanentnú, vtedy je potrebná dôsledná kontrola frekvencie a výrazný dôraz na antitrombotickú liečbu. Pri zvažovaní kardioverzie do sínusového rytmu je potrebné zvážiť závažnosť symptómov, prítomnosť štrukturálneho ochorenia srdca, rovnako ako aj potenciálne riziko antiarytmickej liečby. Podľa posledných štúdií (AFFIRM, Roy) je kontrola frekvencie porovnateľný postup s kontrolou rytmu (2) (3). Kontrola frekvencie: Pacienti s permanentnou FP, ale bez výraznej symptomatológie majú mať pokojovú frekvenciu menej ako 110/min. Prísna kontrola frekvencie (menej ako 80/min a kontrolovaný nárast frekvencie pri námahe) je nevyhnutný v prípade symptomatických pacientov (1).

Tabuľka 1
Antiarytmiká na kontrolu
komorovej odpovede (1).

	Perorálne podanie
Betablokátory	
Metoprolol SR/XL	1x 100 – 200 mg
Bisoprolol	1x 2,5 – 10 mg
Atenolol	1x 25 – 100 mg
Propranolol	3x 10 – 40 mg
Karvedilol	2x 3,125 – 25 mg
Blokátory kalciových kanálov	
Verapamil	2x 40 mg až 1x 360 mg (SR)
Diltiazem	3x 60 mg až 1x 360 mg (SR)
Glykozidy	
Digoxin	1x 0,125 mg – 0,5 mg (podľa hladiny)
Iné	
Amiodaron	1x 100 – 200 mg

2. KONTROLA RYTMU

Hlavným dôvodom kontroly rytmu pomocou antiarytmík je zníženie symptómov. Súčasné možnosti liečby sú limitované možnými vedľajšími účinkami liekov (kardiálnymi, ako aj extrakardiálnymi) a vyžadujú trvalý monitoring rôznych parametrov bezpečnosti liečby. Pred indikovaním antiarytmika je potrebné stanoviť prítomnosť kardio-vaskulárneho či iného ochorenia, ktoré môže byť príčinou vzniku arytmie. Vyvolávajúca príčina arytmie by mala byť upravená alebo vyliečená. Po prvej diagnostikovanej epizóde FP nie je potrebná preventívna antiarytmická liečba. Podobne nie je potrebná antiarytmická liečba v prípade ojedinelých, málo symptomatických atakov FP. K prevencii častých a symptomatických atakov FP využívame antiarytmiká triedy I C a III (Tabuľka č. 2).

Tabuľka 2
Antiarytmiká na udržanie sínusového rytmu (1).

Antiarytmikum	Dávkovanie
Propafenón SR	2x 225 – 425 mg
Sotalol	2x 80 – 160 mg
Flekainid	2x 100 – 200 mg
Dronedaron	2x 400 mg
Amiodaron	2x 200 mg

Pri FP s rýchlou odpoveďou komôr pridávame betablokátory – spolupodieľ aktivácie sympatikového nervového systému. Použitie jednotlivých antiarytmík podľa prítomnosti či neprítomnosti štrukturálneho postihnutia srdca je prehľadne zobrazené na obrázku 1 (1).

KARDIOVERZIA

Paroxyzmy FP končia často spontánne. Až 50 % skončí do 24 hodín. Verziu na sínusový rytmus možno zrealizovať medikamentózne alebo elektricky. Farmakologická kardioverzia je najefektívnejšia, ak sa realizuje v prípade FP v trvaní menej ako sedem dní, konverzia do SR je takto dosiahnutá v 50 až 70 % prípadov pacientov. Medikamentózna kardioverzia uľahčí následný výber antiarytmika v prevencii rekurentnej FP. Pri výbere antiarytmika zohľadňujeme otázku účinnosti, tolerability a bezpečnosti antiarytmika, možné významné proarytmické (vrátane komorových proarytmí) a nekardiálne nežiaduce účinky antiarytmika (poškodenie štítnej žľazy, hepatopatia, pneumopatie), taktiež kontraindikácie niektorých antiarytmík pre ich negatívne inotropné alebo chronotropné účinky. Indikácie na elektrickú a farmakologickú verziu a výber antiarytmík pre farmakologickú verziu v prípade pacientov s nedávno vzniknutou FP sú uvedené v tabuľke číslo 3.

Opakovaná perorálna medikamentózna kardioverzia – stratégia „pilulka vo vrecku“ („pill-in-the-pocket“) (4) môže byť adekvátnou voľbou pre vybraných ambulantných pacientov, v prípade, že sa dokázala bezpečnosť takejto liečby.

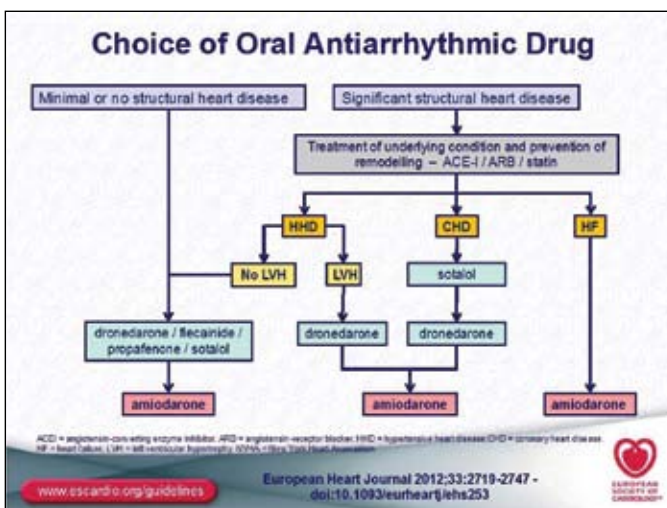
„UP STREAM LIEČBA“ FP

Štrukturálna remodelácia srdca vyvolaná zápalom a fibrózou môže spôsobiť zlyhanie farmakologickej antiarytmickej liečby. Tu má svoje miesto „Up stream“ liečba, ktorá zabráňuje štrukturálnemu a remodelačnému procesu a môže byť účinná v udržiavaní sínusového rytmu. Doposiaľ boli realizované rôzne prospektívne i retrospektívne štúdie, ktoré dokázali, že „up stream“ liečba pozostávajúca z ACE inhibítorov, blokátorov angiotenzínového receptora (sartanov), antagonistov aldosterónu, statínov, omega 3- nenasýtených mastných kyselín, glukokortikoidov alebo miernej fyzickej záťaže je spojená s redukciou incidencie novovzniknutej FP (primárna prevencia) a s redukciou rekurecie FP (sekundárna prevencia) (1).

ANTIKOAGULAČNÁ LIEČBA

FP je hlavnou príčinou cievnej mozgovej príhody (CMP) a tromboembolizmu (1). Riziko CMP pri FP je päťkrát zvýšené (5). Dôležitý je poznatok, že riziko CMP je nezávislé od typu FP (paroxyzmálna, perzistujúca, permanentná) (6). Absencia symptómov FP neznižuje riziko CMP. Riziko vzniku CMP sa zvyšuje pri koexistencii rizikových faktorov (dysfunkcia ľavej komory, artériová hypertenzia, vek nad 75/65 rokov, diabetes mellitus, st. p. predchádzajúcej CP, pohlavie žena).

Obrázok 1
Výber antiarytmika podľa štrukturálneho postihnutia srdca (1)



Tabuľka 3
Antiarytmiká na farmakologickú verziu FP (1).

	INTRAVENÓZNE	PERORÁLNE
Amiodaron	5mg/kg v priebehu hodiny potom 50mg/hod	1,2 – 1,8 g/deň do 10 g
Propafenon	2 mg/kg v priebehu 10 – 20 min	450 – 600 mg
Flekainid	2mg/kg v priebehu 10 – 20 min	200 – 300 mg
Vernakalant	3 mg/kg v priebehu 10 min, pri zlyhaní po 15 min 2 mg/kg	

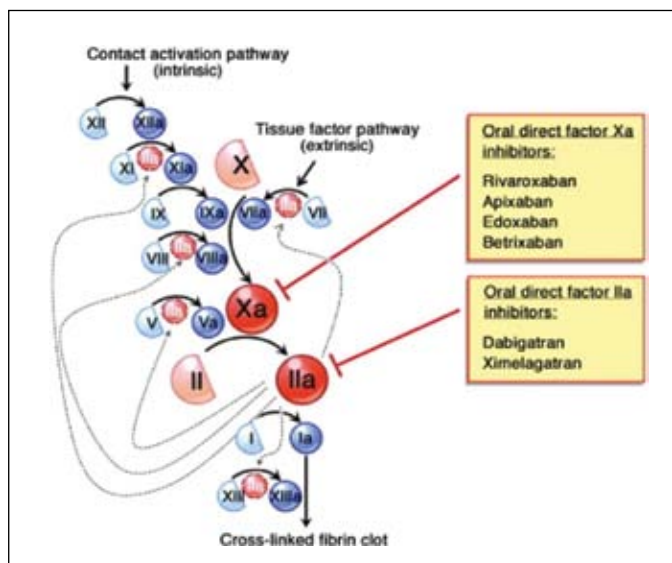
CMP v dôsledku FP má vysokú 30-dňovú mortalitu, až 25 %. Vysoká je i ročná mortalita CMP podmienenej FP – až 50 % (7). Preto v kaskáde manažmentu FP je hneď na začiatku stanovenie rizika tromboembolizmu. Posledné odporúčania pre manažment pacienta s FP boli publikované v roku 2012, veľká časť týchto odporúčaní je venovaná práve prevencii tromboembolických komplikácií (1). Do praktického použitia sa dostali i v podmienkach Slovenskej republiky nové perorálne antikoagulanty, ktorých miesto pôsobenia v koagulačnej kaskáde je prehľadne zobrazené na obrázku 2.

Výhod nových antikoagulancií oproti warfarínu je niekoľko: majú predvídateľnú farmakológiu, málo interakcií s jedlom a súbežne užívanými liekmi, sú vysoko cieleňé – zasahujú jediný koagulačný faktor, majú široké terapeutické okno, nevyžaduje sa žiadne pravidelné monitorovanie koagulácie, môžu sa používať vo fixnej dávke, majú zlepšený profil benefit/riziko.

Riziko tromboembolizmu pacientov s nevalvulárnou FP sa stanovuje podľa známeho systému CHA2DS2-Vasc skóre. Na základe posledných odporúčaní pre manažment FP pri CHA2DS2-Vasc skóre = 0 nie je indikovaná antitrombotická liečba, pri CHA2DS2-Vasc skóre ≥ 2 je indikovaná antikoagulačná liečba warfarínom s cieľovými hodnotami INR 2 – 3, alebo priamym inhibítorom trombínu (dabigatran) alebo perorálnymi inhibítormi faktora X (rivaroxaban, apixaban) táto liečba nie je kontraindikovaná. V prípade CHA2DS2-Vasc skóre = 1 má byť zvážená antitrombotická liečba podľa zhodnotenia krvácačných komplikácií a pacientových preferencií. Aj v tomto prípade je indikovaná antikoagulačná liečba warfarínom s cieľovými hodnotami INR 2 – 3, alebo priamym inhibítorom trombínu (dabigatran) alebo perorálnymi inhibítormi faktora X (rivaroxaban, apixaban) (1).

Pri verzii na sínusový rytmus (farmakologickej, elektrickej) a v prípade, že je známe, že FP trvá viac ako 48 hodín alebo pri FP neznámej dĺžky trvania, je odporúčaná účinná antikoagulačná liečba po dobu aspoň troch týždne pred a štyri týždne po kardioverzii bez ohľadu na metódu kardioverzie (elektrická, farmakologická). V prípade pacientov, ktorí sú indikovaní na elektrickú kardioverziu pre flutter predsiení platia rovnaké odporúčania pre antikoagulačnú liečbu ako pre pacientov s FP. V prípade každého pacienta po medikamentóznej alebo elektrickej kardioverzii s riziko-

Obrázok 2
Nové ekvivalenty warfarínu a koagulačná kaskáda (8)



vými faktormi CMP podľa CHA2DS2-Vasc skóre je potrebné pokračovanie v antikoagulačnej liečbe warfarínom s cieľovou hodnotou 2 – 3 alebo novými antikoagulanciami bez ohľadu na udržanie sínusového rytmu.

Mimoriadna pozornosť sa venuje novým antikoagulačným molekulám, ktoré sa rozdeľujú do dvoch základných skupín: priame inhibítory trombínu (dabigatran) a inhibítory faktora X (rivaroxaban, apixaban). Najväčšou výhodou týchto liekov je, že sa podávajú v štandardnej dávke, bez nutnosti laboratórneho monitoring ich efektu. Pri ordinácii nových antikoagulancií je potrebné sa riadiť ešte platnými indikačnými a preskripčnými obmedzeniami platnými v podmienkach Slovenskej republiky (Tabuľka 4).

INDIKAČNÉ OBMEDZENIA SR

Prevenca CMP a systémovej embolizácie dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsiení s aspoň jedným z nasledovných rizikových faktorov:

- prekonaná mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak alebo systémová embolizácia (SEE),
- ejekčná frakcia ľavej komory < 40 %,
- symptomatické srdcové zlyhanie ≥ 2 podľa NYHA,
- vek ≥ 75 rokov alebo
- vek ≥ 65 rokov s jedným z nasledovných ochorení: diabetes mellitus, ochorenie koronárnych artérií alebo hypertenzia.

Pri indikáciách podľa písmen b) až e) sa vyžaduje súčasné splnenie aspoň jednej z týchto podmienok:

- chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2 – 3, t. j. dve merania zo šiestich nie sú v takto uvedenom terapeutickom rozmedzí,
- za prvé tri mesiace od začatia liečby warfarínom sa nedosiahne terapeutické rozmedzie INR 2 – 3 alebo
- liečba warfarínom je kontraindikovaná.

ZÁVER

Liečba pacientov s FP je komplexná a patrí do starostlivosti nielen internistu, kardiológa, geriatra, praktického lekára, hematológa, ale i neurológa. V prípade každého pacienta je dôležitá stratifikácia, rovnako ako aj stanovenie prítomnosti či neprítomnosti štrukturálneho ochorenia srdca a ostatných komorbidných ochorení. Prevencia cievnej mozgovej príhody pacientov s FP je kľúčový terapeutický cieľ. Indikácia antikoagčальной liečby sa opiera o zváženie rizika embolických a krvácajúcich komplikácií konkrétneho pacienta, ktoré je stanovené na základe rizikových schém. Rizikovú stratifikáciu je potrebné realizovať opakovane a neprerušovať ju pri dokumentovaní sínusového rytmu. V antiarytmickej stratégii je potrebné zvoliť stratégiu kontroly frekvencie alebo kontroly rytmu. Antiarytmikum je potrebné vybrať podľa štrukturálneho postihnutia srdca. V súčasnosti máme k dispozícii i nefarmakologickú liečbu FP, ktorá sa vykonáva v špecializovaných centrách.

Literatúra

1. Camm, A. J., Lip, Y. H., De Caterina, R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *European Heart Journal* 2012, 33: 2719-2747.
2. The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Investigators. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002, 347:1825-1833.
3. Roy, D., Talajic, M., Nattel, S. et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008, 358: 2667-2677.

4. Alboni, P., Botto, G. L., Baldi, N., et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the 'pill-in-the-pocket' approach. *N Engl J Med* 2004, 351:2384 - 2391.
5. Wolf, P. A., Abbott, R. D., Kannel, W. B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991,22:983-988.
6. Rosamond, W., Flegal, K., Furie, K. et al. Heart disease and stroke statistics - 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2008, 117:e25-146.
7. Marini, C., De Santis, F., Sacco, S. et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005,36:1115-1119.
8. Schirmer, S. H., Baumhäkel, M., Neuberger, H. R. et al. Novel Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Current Clinical Evidence and Future Developments *J Am Coll Cardiol* 2010, 56:2067-2076.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Anna Vachulová, PhD.

Oddelenie arytmií a kardiostimulácie, Kardiologická klinika, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s.

Pod Krásnou hôrkou 1

833 48 Bratislava

tel. 02/59320399

e-mail: anna.vachulova@nusch.sk

TELMISARTAN



**VYSOKÝ VÝKON
S TLAKOM
POD KONTROLOU**

POČAS CELÝCH 24 HODÍN

- *Výnimočná farmakokinetika ^{1,3}*
- *Nízky výskyt nežiaducich účinkov ^{1,3,11}*
- *Znižuje kardiovaskulárnu morbiditu ^{1,3}*
- *Prevencia poškodenia životne dôležitých orgánov ^{2,3,4,5,6}*

Skrátená informácia o lieku Telmisartan EGIS 20 mg; 40 mg; 80 mg filmom obalené tablety

Liečivo: Každá filmom obalená tableta obsahuje 20 mg; 40 mg alebo 80 mg telmisartanu. **Terapeutické indikácie:** Hypertenzia: Liečba esenciálnej hypertenzie u dospelých. Kardiovaskulárna prevencia: Zníženie kardiovaskulárnej morbidity u pacientov so zreteľným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (anamnéza koronárneho ochorenia srdca, mozgovej príhody alebo ochorenia periférnych artérií) alebo diabetes mellitus typu 2 s potvrdeným poškodením cieľových orgánov. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Liečba esenciálnej hypertenzie: Obvykle účinná dávka je 40 mg raz denne. Niektorým pacientom môže postačovať denná dávka už 20 mg. V prípadoch, keď sa nedosiahne cieľový tlak krvi, dávka telmisartanu sa môže zvýšiť na maximálne 80 mg raz denne. Telmisartan sa môže použiť v kombinácii s tiazidovými diuretikami, ako je hydrochlorotiazid, pri ktorom sa ukázalo, že má s telmisartanom prídavný účinok na zníženie tlaku krvi. Kardiovaskulárna prevencia: Odporúčaná dávka je 80 mg raz denne. Nie je známe, či dávky telmisartanu nižšie ako 80 mg sú účinné v znižovaní kardiovaskulárnej morbidity. **Kontraindikácie:** Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, druhý a tretí trimester gravidity, obštrukčné žilové poruchy, ťažké poškodenie funkcie pečene. **Nežiaduce účinky:** Hypotenzia sa hlásila ako častá u pacientov s kontrolovaným krvným tlakom, ktorí sa liečili telmisartanom na zníženie kardiovaskulárnej morbidity dávkou 80 mg raz denne. Menej časté nežiaduce účinky: infekcia dýchacích ciest, močových ciest, anémia, hyperkaliémia, depresia, nespavosť, synkopa, vertigo, bradykardia, ortostatická hypotenzia, dyspnoe, hnačka, vracanie, dyspepsia, vyrážka, pruritus, myalgia, svalové kŕče, poškodenie obličiek, bolesť na hrudníku, zvýšenie kreatinínu v krvi. Balenie: Telmisartan EGIS 40 mg; Telmisartan EGIS 80 mg. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** Egis Pharmaceuticals PLC, Maďarsko. **Posledná revízia textu:** August 2012.

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis. Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. Úplná informácia o lieku na vyžiadanie.

Použitá literatúra: 1. SPC, 2. Prof. MUDr. Jan Bultas, CSc. - Léčba hypertenze - nejen pokles tlaku, ale i metabolický aspekt je důležitý, Archiv, Postgraduální medicína - 8/2009, 3. Telmisartan - lékový profil, Kapitoly z kardiologie 2/2012 Zdroj: Kapitoly z kardiologie Autor: Renata Cífková Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a TN, Praha; II. interní klinika - klinika kardiologie a angiologie 1. LF UK a VFN, Praha; Mezinárodní centrum klinického výzkumu, Brno, 4. Doc. MUDr. Marian Sninčák, Cardiol 2006;15(6):K/C142-144 CSc. Prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC, Mgr., 5. Barbora Ondráčková, 2/2009, Telmisartan v sekundární prevenci, 6. Derosa et al. Hypertens Res 2004; 27:457-464.

TELMISARTAN EGIS

28TBL×40mg • 28TBL×80mg • 98TBL×40mg • 98TBL×80mg

HYPERTENZIA A OCHRANA DÔLEŽITÝCH ORGÁNOV

MUDr. Jana Hasáková

Klinika srdcovej chirurgie, NÚSCH, a. s.



ENDOTELIÁLNA DYSFUNKCIA PO CABG A JEJ OVPLYVNENIE

SÚHRN: Súčasné kardiochirurgické techniky umožňujú liečbu koronárnej artériovej choroby (KACH) pomocou autológnych graftov vytvárajúcich premostenia medzi aortou a postihnutými úsekmi koronárnych artérií. Pre kardiochirurgické grafty sa používajú venózne autológne štepy z vena saphena magna, arteriálne štepy z arteria thoracica interna obojstranne. Niektoré pracoviská využívajú aj arteriálne štepy arteria radialis obojstranne, arteria gastroepiploica. Kardiochirurgická liečba však nezabraňuje ďalšej progresii aterosklerózy, nerieši jej pôvod, ale umožňuje liečbu dôsledkov KACH.

Kľúčové slová: koronárna artériová choroba, antitrombotická liečba, hypertenzia, telmisartan

SUMMARY:

HYPERTENSION AND PROTECTION OF VITAL ORGANS

Súčasné kardiochirurgické techniky umožňujú liečbu koronárnej artériovej choroby (KACH) pomocou autológnych graftov vytvárajúcich premostenia medzi aortou a postihnutými úsekmi koronárnych artérií. Pre kardiochirurgické grafty sa používajú venózne autológne štepy z vena saphena magna, arteriálne štepy z arteria thoracica interna obojstranne. Niektoré pracoviská využívajú aj arteriálne štepy arteria radialis obojstranne, arteria gastroepiploica. Kardiochirurgická liečba však nezabraňuje ďalšej progresii aterosklerózy, nerieši jej pôvod, ale umožňuje liečbu dôsledkov KACH.

Kľúčové slová: koronárna artériová choroba, antitrombotická liečba, hypertenzia, telmisartan

FUNKCIU A PRIECHODNOSŤ GRAFTOV PO CABG OVPLYVŇUJE:

1. voľba graftu, použitá kardiochirurgická technika preparácie, manipulácie a inzercie graftu.
2. antitrombotická liečba a ovplyvnenie hemostázy v skorom pooperačnom období a následne pri dlhodobej liečbe
3. medikamentózne ovplyvnenie vlastností cievnej steny vonného graftu, arteriálneho graftu a samotnej koronárnej artérie
4. zníženie celkového kardio-vaskulárneho rizika

1. POUŽITÁ KARDIOCHIRURGICKÁ TECHNIKA PREPARÁCIE, MANIPULÁCIE A INZERCIE GRAFTU.

Ochrana myokardu počas CABG začína antegrádnou alebo retrográdnou krvnou kardioplégiou (30 - 32°C), šetrnou preparáciou venózných graftov VSM a ich inzerciou medzi postihnuté úseky koronárnych artérií a aorty. Arteria thoracica interna sa mobilizuje z hrudnej steny skeletizáciou.

LIMA sa využíva ako graft pre ramus interventricularis anterior; RIMA sa môže využiť ako voľný štep našitím „end to side“ na LIMA (Y graft) a graftovaním periférie ramus circumflexus/ramus marginalis. V niektorých výnimočných prípadoch, ak to anatomické pomery umožňujú, sa môže našiť priamo. Na zníženie rizika arteriálneho spazmu po preparácii sa odporúča podanie isosorbit dinitrátu 24 až 48 hod. po CABG. Venózne grafty po CABG postupne degenerujú už počas prvých piatich rokov od inzercie pre postupujúcu neointimálnu hyperpláziu, fibrózu a progresiu aterosklerózy. Po uplynutí desiatich rokov od CABG 1/3 venózných graftov sa uzatvára, zvyšné 2/3 graftov sú priechodné, ale 1/2 z nich vykazuje aspoň čiastočné zúženie. Pri použití arteriálnych graftov desať rokov po CABG je priechodných viac ako 90 % štepov. Niektoré pracoviská preto používajú na graftovanie PKA arteria radialis alebo pravú gastroepiploickú artériu.

2. ANTITROMBOTICKÁ LIEČBA A OVPLYVNENIE HE-MOSTÁZY V SKOROM POOPERAČNOM OBDOBÍ A NÁSLEDNE PRI DLHODOBEJ LIEČBE.

Už samotné použitie heparínu počas ECC inhibuje progresiu neointimálneho zhrubnutia graftov. In vitro štúdie dokumentovali významnú inhibíciu proliferácie buniek hladkej svaloviny samotným heparínom na zvieracích modeloch. Počas prvých niekoľko dní po CABG môžu byť grafty náhle uzatvorené aktiváciou hemostázy a trombocytov. Avšak môžu sa vytvárať drobné krvné zrazeniny a blokať distálny arteriálny prietok za miestom inzercie graftu a spôsobovať významnú redukciu „run-off“. Aspirín zabraňuje vytváraniu tromboxanu A₂. Použitie aspirínu perioperačne redukuje tento fenomén o 50 %. V súčasnosti sa diskutuje o použití duálnej antitrombocytarnej liečby po CABG v prípade akút-ných koronárnych syndrómov. V prípade týchto pacientov sa zvažuje kombinované podávanie aspirínu a tienopyridínov - clopidogrelu alebo tikagrelolu. Navrhovaná dĺžka aplikácie sa predpokladá na 12 mesiacov.

3. MEDIKAMENTÓZNE OVPLYVNENIE VLASTNOSTÍ CIEVNEJ STENY VENÓZNEHO GRAFTU, ARTERIÁLNEHO GRAFTU A SAMOTNEJ KORONÁRNEJ ARTÉRIE

Aktivácia renín-angiotenzín-aldosterónového systému a hypercholesterolémie predstavujú závažné faktory aterosklerózy a progresie endotelovej dysfunkcie. 40 % pacientov s artériovou hypertenziou má aj hypercholesterolémiu. Farmakologická liečba oboch rizikových faktorov statínom (HMG CoA reduktáza inhibítormi) a podávaním inhibítorov renín-angiotenzínového systému – ACE inhibítorov resp. blokátorov angiotenzín II typ 1 (AT1) receptorov, napr. irbesartan, telmisartan – výrazne redukuje orgánové poškodenie, rovnako ako aj kardio-vaskulárnu morbiditu a mortalitu. Poškodzovanie endotelu navodzuje synergický angiotenzín II a LDL cholesterol. Sú známe štúdie so simultánnym podávaním statínov a ACE inhibítorov/ AT1 blokátorov pacientom po CABG, ktoré potvrdili synergický ochranný pleiotropný účinok oboch liečiv na endoteliálne funkcie. Predoperačné podávanie statínov a ACE inhibítorov/AT1 blokátorov zlepšuje parametre endoteliálnych funkcií arteriálnych graftov (LIMA, RIMA). Telmisartan predstavuje blokátor angiotenzín II receptorov a vykazuje 3000-násobne vyššiu afinitu k AT1 receptorom ako k AT2 receptorom. Má najdlhší biologický polčas zo všetkých sartanov – 24 hodín a najširší distribučný priestor. Telmisartan účinne blokuje RA systém, okrem toho sa prejavuje ako selektívny modulátor peroxizómového receptora PPAR-gama – centrálného regulátora metabolismu glukózy a inzulínu. Telmisartan svojimi duálnymi účinkami protektívne pôsobí na cievny endotel a zabraňuje progresii endoteliálnej dysfunkcie pri kardio-vaskulárnych ochoreniach, renálnych ochoreniach a diabete. Endoteliálne funkcie zlepšuje aj podávanie nových generácií betablokátorov a blokátorov kalciového kanála.

4. ZNÍŽENIE CELKOVÉHO KARDIO-VASKULÁRNEHO RIZIKA.

Endoteliálne funkcie významne ovplyvňuje redukcia celkového kardio-vaskulárneho rizika pravidelnou fyzickou aktivitou, zanechaním fajčenia, redukciiu nadváhy. Liečba artériovej hypertenzie, udržiavanie euglykémie a metabolickej kompenzácie diabetu mellitu a liečba dyslipidémie majú významné postavenie v ovplyvnení endoteliálnych funkcií. Pacienti, ktorí podstúpili CABG, sú v rámci sekundárnej prevencie dispenzarizovaní kardiológom. Pacienti po CABG sa pravidelne kontrolujú pomocou neinvazívnej stratifikácie vrátane testovania fyziologických funkcií, aby sa odhalila prípadná dysfunkcia graftu. V prípade odhalenia dysfunkcie graftu sa zvažujú invazívna diagnostika a liečba. Kardiologické intervenčné zákroky, prípadne s implantáciou stentov, môžu riešiť prietok v dysfunkčnom grafte. Vždy sa vyžaduje agresívna modifikácia rizikových faktorov aj medikamentóznou liečbou. Niekedy sa indikuje opakovaná CABG v prípade anatomicky vhodného nálezu, avšak spája sa s vysokým rizikom komplikácií.

Použitá literatúra:

1. Deanfield, J., Donald, A., Ferri, C., Giannattasio, C., Halcox, J., Halligan, S., Lerman, A., Mancina, G., Oliver, J. J., Pessina, A. C., Rizzoni, D., Rossi, G. P., Salvetti, A., Schiffrin, E. L., Taddei, S., Webb, D. J. (2005). Endothelial function and dys-

function. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension *J Hypertens* 23 (1): 7-17.

2. Münzel, T., Sinning, C., Post, F., Warnholtz, A., Schulz, E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40(3):180-96.

3. Atkinson and Batterham, *Atherosclerosis* 2013.

4. Flammer, A. J., Anderson, T., Celermajer, D. S., Creager, M. A., Deanfield, J., Ganz, P., Hamburg, N. M., Lüscher, T. F., Shechter, M., Taddei, S., Vita, J. A., Lerman, A. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012 Aug 7;126 (6):753-67.

5. Gokce, N. Clinical assessment of endothelial function: ready for prime time? *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011 Jul; 4 (4):348-50.

6. Davignon, J., Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109 (23 Suppl 1):III27-32. Review.

7. Davignon, J., Ganz, P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32. Review

8. Monnink, S. H., Tio, R. A., van Boven, A. J., van Gilst, W. H., van Veldhuisen, D. J. The role of coronary endothelial function testing in patients suspected for angina pectoris. *Int J Cardiol.* 2004 Aug;96 (2):123-9.

9. Kuvin, J. T., Mammen, A., Mooney, P., Alsheikh-Ali, A. A., Karas, R. H. Assessment of peripheral vascular endothelial function in the ambulatory setting. *Vasc Med.* 2007 Feb;12(1):13-6.

10. Axtell, A. L., Gomari, F. A., Cooke, J. P. Assessing endothelial vasodilator function with the Endo-PAT 2000. *J Vis Exp.* 2010 Oct 15; (44).

11. Hamburg, N. M., Keyes, M. J., Larson, M. G., Vasan, R. S., Schnabel, R., Pryde, M. M., Mitchell, G. F., Sheffy, J., Vita, J. A., Benjamin, E. J. Cross-sectional relations of digital vascular function to cardiovascular risk factors in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008 May 13;117 (19):2467-74.

12. Ontarget, I., Yusuf, S., Teo, K., Pogue, J., Dyal, L., Copland, I., Schumacher, H., Dagenais, G., Sleight, P., Anderson, C. (2008). Telmisartan, Ramipril or Both in Patients at High Risk for Vascular Events. *New England Journal of Medicine* 358 (15): 1547-1559

13. Benson, S. C., Pershadsingh, H., Ho, C., Chittiboyina, A., Desai, P., Pravenec, M., Qi, N., Wang, J., Avery, M., Kurtz, T. W. (2004). Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist with Selective PPAR-Modulating Activity. *Hypertension* 43 (5): 993-1002

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Jana Hasáková

Klinika srdcovej chirurgie LF SZU, NÚSCH, a. s.

Pod Krásnou hôrkou 1

833 48 Bratislava

e-mail:jhasakova@gmail.com

DIABETES MELLITUS – KARDIO-VASKULÁRNE OCHORENIE

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
Metabol KLINIK, s. r. o.



SÚHRN: Diabetes mellitus je závažné ochorenie s narastajúcou 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 cerebrovaskulárnych príhod. 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 viacievnyim postihnutím, s epizódami tzv. tichej ischemie myokardu. Diabetici s ischemickou chorobou srdca majú kratšie dlhodobé prežívanie oproti nediabetikom, aj výsledky intervenčných zákrokov sú v populácii diabetikov horšie. Svoju pozornosť musíme sústrediť ako na prevenciu, tak aj na dôslednú liečbu tohto komplexného multidisciplinárneho ochorenia.

Kľúčové slová: diabetes mellitus, makrovaskulárne komplikácie, ischemická choroba srdca, aterogénna dyslipidémia, komplexná liečba

SUMMARY:

DIABETES MELLITUS – CARDIOVASCULAR DISEASE Diabetes mellitus is serious illness with increasing of prevalence. Diabetic versus non-diabetics with the same cardiovascular (cardiometabolic) risk factors has 2 to 4 times higher incidence of cardiovascular events nad 2 to 5 times higher incidence of cerebrovascular events. 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 and the results of interventional treatment in diabetic population are worse. We must focus our attention as to prevent, so the consistent treatment of the complex multidisciplinary disease.

Key words: diabetes mellitus, macrovascular complications, ischaemic heart disease, aterogenic dyslipidaemia, complex treatment

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 je v súčasnosti známych približne 400 000 diabetikov (90 % z tohto počtu sú diabetici 2. typu), pričom

ďalších 100 až 150 000 o svojom ochorení nevie a nie sú zatiaľ diagnostikovaní. Tieto čísla podčiarkujú epidemiologickú závažnosť ochorenia s potrebou včasnej diagnostiky a včasnej liečby pre zabránenie rozvoja chronických (mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych) komplikácií. Chronické diabetické komplikácie sa podstatnou mierou podieľajú na skrátení dĺžky života diabetikov o 15 až 20 rokov, ako aj na zhoršení kvality života.

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 inzulínovou rezistenciou (IR), rôzne stupne porúch metabolizmu glukózy, aterogénna dyslipidémia, artériová hypertenzia (AHT), endotelová dysfunkcia, oxidačný stres, prokoagulačný, antifibrinolytický a prozápalový 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 cerebrovaskulárnych príhod. Dominantnou príčinou morbidít a mortality diabetikov sú makrovaskulárne komplikácie (ischemická choroba srdca, cieвне mozgové príhody, periférne vaskulárne ochorenia a srdcové zlyhávajú). 55 % diabetikov zomiera na kardio-vaskulárne ochorenia a 10 % zomiera na cerebrovaskulárne ochorenia (2,3).

PATOGENÉZA ATEROSKLERÓZY DIABETIKOV

Akcelerácia aterosklerózy v prípade diabetikov 2. typu je multifaktoriálna a začína sa roky pred stanovením diagnózy diabetes mellitus. V populácii diabetikov a pacientov s prediabetom (hyperglykémiou na lačno, poruchou tolerancie glukózy) sa tradične stretávame so súbežným výskytom bežných rizikových faktorov aterosklerózy - aterogénna dyslipidémia, arteriálna hypertenzia, abdominálna obezita, zvýšený kalorický príjem, nižšia fyzická aktivita a ďalšie.

Najdlhšie študovaným mechanizmom vo vzťahu k aterogénze diabetikov 2. typu sú lipidové abnormality, ktoré sa v tejto populácii vyskytujú veľmi frekventne. DM 2. typu (aj prediabetes) vedie k alterácii metabolizmu lipidov i lipoproteínov nalačno i v postprandiálnom stave a tiež ku kvantitatívnym i kvalitatívnym zmenám koncentrácie a zloženia lipoproteínov (4,5).

Lipidový profil týchto pacientov je charakterizovaný (tab. 1, tab. 2):

- zvýšenou koncentráciou na triacylglyceroly (TAG) a apo C-III bohatých veľkých VLDL (VLDL1) častíc (pri rutinnom laboratórnom vyšetrení zisťujeme zvýšené hodnoty TAG),
- prítomnosťou kvalitatívne zmenených malých denzných LDL častíc so zvýšenou koncentráciou apo B pri kvantitatívne normálnych alebo ľahko zvýšených hodnotách LDL-cholesterolu
- taktiež kvantitatívnymi a kvalitatívnymi zmenami HDL-cholesterolu (znížené koncentrácie cholesterolu transportovaného v HDL časticiach, vznik malých denzných HDL častíc strácajúcich kardioprotektivitu).

DM a AHT sú ochorenia, ktoré sa veľmi často vyskytujú vo vzájomnej kombinácii. AHT sa vyskytuje v prípade diabetikov 2. typu v rozpätí od 20 do 60 % a je 1,5 až 3-krát častejšia v populácii diabetikov ako nediabetikov rovnakého veku, zároveň hypertonici majú frekventnejší výskyt DM ako normotonici. AHT predstavuje jeden z najdôležitejších rizikových faktorov pre výskyt kardio-vaskulárnych a cerebrovaskulárnych príhod, ale aj mikrovaskulárnych komplikácií (retinopatia a nefropatia). Manažment AHT sa považuje za kritický aspekt komplexnej starostlivosti o diabetikov (6,7).

Tab. 1. Charakteristika aterogénnej (diabetickej) dyslipidémie

HLAVNÉ NEZÁVISLÉ RIZIKOVÉ FAKTORY KVO

- ↓ koncentrácie HDL-C
- ↓ apolipoproteínu A-I
- ↑ TAG a lipoproteínov bohatých na TAG
- ↑ non HDL-C
- ↑ apolipoproteínu B

INÉ SÚVISIACE RIZIKOVÉ FAKTORY

- ↑ postprandiálnych TAG
- ↑ počtu LDL častíc
- ↑ apolipoproteínu C-III

INÉ PREJAVY ATEROGÉNEJ DYSLIPIDÉMIE

- prítomnosť malých denzných LDL častíc
- malé denzné HDL častice, prebeta-1 HDL, a-3 HDL

Tab. 2. Vzťah aterogénnej dyslipidémie k aterotrombóze

ČASTICE BOHATÉ NA TRIACYLGLYCEROLY A ICH REMNANTY - VZŤAH K ATEROTROMBÓZE	HDL ČASTICE - VZŤAH KU PROTEKCII ATEROTROMBÓZY
• priama účasť na formovaní a progresii aterosklerotického plátu • nepriama účasť v postprandiálnom období • porušená vazodilatácia • zvýšená produkcia prozápalových cytokínov • posilnenie zápalovej odpovede • aktivácia monocytov • účasť na disrupcii sklerotického plátu s následným formovaním trombu • stimulácia sekrécie tkanivového faktora z buniek endotelu a z monocytov • stimulácia tvorby trombínu • zvýšenie koncentrácie fibrinogénu a koagulačných faktorov VII a XII • poškodenie fibrinolýzy sprostredkovanej zvýšenou génovou expresiou a koncentráciou PAI-1	• eflux cholesterolu a homeostáza cholesterolu • regulácia metabolizmu glukózy • protizápalová aktivita • antioxidačná aktivita • antiapoptotická aktivita • reparácia endotelu • vazodilatačná aktivita • antitrombotická aktivita • antiproteázová aktivita • protiinfekčná aktivita

V súčasnosti sú známe (okrem vyššie uvedených bežných rizikových faktorov aterosklerózy) 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 pacientov s diabetom. 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 expresie 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 anti-trombín 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 (8,9).

Aterosklerotické riziko podľa najnovších údajov zvyšuje diabetikom aj variabilita glykémii (kolísanie glykémie v definovanej časovej jednotke). Denné fluktuácie glykémii (MAGE - Mean Amplitude of Glycemic Excursions) majú výraznejší vzťah k progresii aterosklerózy v prípade diabetikov 2. typu ako chronická pretrvávajúca hyperglykémia. MAGE sú špecifickým aktivátorom oxidačného stresu a subklinického zápalu, mechanizmov, ktoré vedú k rozvoju chronických diabetických komplikácií. Zdá sa, že v budúcnosti by mal ku glykemickej triáde (preprandiálna a postprandiálna glykémia, HbA1c), s cieľom preventívne ovplyvniť aterosklerózu, pribudnúť nový parameter - kontrola exkurzií glykémii v priebehu dňa. Predpokladá sa, že ovplyvnením glykemickej variability je možné dosiahnuť väčšiu redukciu rizika diabetických komplikácií aj bez ďalšieho zníženia HbA1c (10).

KARDIO-VASKULÁRNE KOMPLIKÁCIE DIABETIKOV (INFARKT MYOKARDU, SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE)

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), sa DM považuje za rizikový ekvivalent ischemickej choroby srdca (ICHS) (11-13).

Diabetici pri porovnaní s nediabetikmi všetkých vekových

kategórií žijú na vyššej trajektórii dlhodobého rizika. Majú obvyčajne viaccievne postihnutie koronárnych artérií, vyššiu prevalenciu infarktu myokardu (IM), ako aj nerozpoznaného IM, rozsiahlejšie infarktové ložiská a z klinickej praxe je nám veľmi dobre známy výskyt „tichej“ ischemie myokardu. Hoci v súčasnosti dokážeme účinnejšie a lepšie liečiť ICHS, ako aj akútne koronárne syndrómy, diabetici majú horšiu krátkodobú i dlhodobú prognózu.

Máme k dispozícii údaje 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 diabetikov a nediabetikov. Posthospitalizačná mortalita bola 28,3 % v prípade 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 v populácii diabetických žien) (14).

Aj na základe týchto citovaných prác (7-14) diabetikom bez prítomnosti kardio-vaskulárneho ochorenia v súčasnosti liečime kardio-vaskulárne rizikové faktory rovnako agresívne ako v prípade pacientov po prekonanom IM.

Vo viacerých klinických štúdiách bola prítomnosť diabetes mellitus spojená s vyššou incidenciou úmrtí, rekurentných IM, restenóz a nutnosti opakovania revaskularizačných procedúr po vykonaných koronárnych revaskularizáciách. V súčasnosti máme k dispozícii viaceré podskupinové analýzy veľkých štúdií ako napr. SIRIUS (Sirolimus Coated 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 (15-18).

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 medikamentóznej liečbe alebo po perkutánnej koronárnej intervencii v selektovaných podskupinách diabetikov (napr. diabetici s mnohopočetným postihnutím koronárnych artérií) (19).

DM je silným nezávislým rizikovým faktorom pre srdcové zlyhávania (ako systolické, tak aj diastolické), jeho výskyt je v diabetickej populácii dvoj až päťnásobne vyšší a prognóza je podstatne horšia.

Na rozvoji srdcového zlyhávania diabetikov sa podieľajú rôzne faktory (ischémia myokardu, diabetické metabolické zmeny, porucha funkcie myokardu). Ďalším faktorom 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 diabetikom striedajú oblasti denervácie a hyperinervácie, čo môže zapríčiniť elektrickú, vaskulárnu a autonómnú nestabilitu s rozvojom diabetической 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 (2, 20,21).

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 medicínou dôkazov. 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) (3). Diabetici majú mať dôsledne kontrolovanú hypertenziu s dosahovaním v súčasnosti platných cieľových hodnôt krvného tlaku (6,7). 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 (22-25). Dôraz sa kladie aj na využitie potenciálu antiagregačnej liečby. Liečba dysfunkcie ľavej komory a srdcového zlyhávania sa pri porovnaní diabetikov a nediabetikov nelíši.

Popri modifikácii vyššie uvedených kardio-vaskulárnych rizikových faktorov je cieľom štandardnej starostlivosti znormlizovať glykemickú triádu (glykémia nalačno, post-

prandiálna glykémia a glykovaný hemoglobín), či už nefarmakologickou alebo farmakologickou liečbou.

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 (26,27).

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. Z perorálnych antidiabetík ostáva liekom prvej línie metformín pre svoj priaznivý účinok na glykemickú kompenzáciu, na mierny pokles hmotnosti, výskyt hypoglykémii, ako aj vplyv na lipidové spektrum. V minulosti bol metformín kontraindikovaný pri srdcovom zlyhávaní pre zvýšené riziko hypoperfúzie alebo hypoxémie, v súčasnosti môže byť použitý pri stabilizovanom kardio-vaskulárnom stave v neprítomnosti závažnej komorovej dysfunkcie.

Sulfonylureové preparáty druhej a tretej generácie používame v klinickej praxi roky. Sú to inzulínové sekretagógy 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 blokáde týchto kanálov a diabetikom spôsobovať ischémiu, avšak klinická relevancia týchto údajov nebola potvrdená.

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 zlyhávania. V obidvoch štúdiách PROactive a DREAM sa nefatálne kongestívne zlyhávanie vyskytlo častejšie v populácii pacientov liečených tiazolidindiónmi, príčinou bola reverzibilná retencia tekutín. Glitazóny vedú k srdcovému zlyhávaniu pacientov so zlou funkciou ľavej komory a môžu zhoršovať srdcové zlyhávanie (neodporúčajú sa diabetikom so srdcovým zlyhávaním triedy NYHA III a IV).

Inkretíny patria medzi najnovšie lieky určené na liečbu diabetikov 2. typu (avšak koncept účinku inkretínov bol známy už pred viac ako 100 rokmi). Ide o označenie pre skupinu proteohormónov, ktoré sa produkujú v črevnej sliznici hornej časti tráviaceho traktu. Inkretíny pôsobia tým, že zvyšujú uvoľňovanie inzulínu B bunkami pankreasu. Tým, že spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka, znižujú chuť do jedla a navodzujú pocit sýtosti, pomáhajú aj pacientom, ktorí márne bojujú s nadhmotnosťou a obezitou (čo je až 90 % diabetikov 2. typu). Diabetici 2. typu mávajú produkciu inkretínov zníženú, preto sú pre nich vhodné lieky, ktoré pozitívne ovplyvňujú ich produkciu. Pre liečbu diabetikov 1. typu nie sú schválené, pretože účinok inkretínov je založený najmä na vylučovaní inzulínu pankreasom.

Medzi najvýznamnejších zástupcov inkretínov patria GLP - 1 (glucagon like peptid-1) a GIP (glukózodependentný inzulínotropný polypeptid). V prípade zdravého človeka trvá účinok týchto hormónov veľmi krátko, asi dve až sedem minút, potom sú inkretíny odbúravané enzýmom DPP-4 (dipeptidyl-peptidáza IV). Dnes existujú dva prístupy v liečbe pomocou inkretínov. Pomocou injekčného podávania - analógy GLP-1 a pomocou tabletiék - lieky blokujúce enzým DPP-4 (gliptíny).

Inkretínmi sprostredkované zlepšenie glykemickej kompenzácie je v súčasnosti dobre známe, avšak objavujú sa stále nové informácie týkajúce sa dôležitosti GLP-1 v postprandiálnom metabolizme lipoproteínov. Lipidy z potravy sú silným stimulom pre sekréciu GLP-1, čo ďalej zdôrazňuje dôležitosť inkretínov v postprandiálnom metabolizme lipidov a lipoproteínov.

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). Obidve tieto skupiny liekov - inkretíny (GLP-1 mimetiká, DPP-4 inhibítory) sú veľmi sľubné v medikamentóznej liečbe diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou. Tieto nové preparáty sa naďalej skúmajú a je veľmi pravdepodobné, že budú odhalené ich ďalšie účinky, či už vo vzťahu k diabetes mellitus alebo iným ochoreniam.

V priebehu budúceho roka by sme mali mať k dispozícii prvú glukuretikum - inhibítora SGLT2 (inhibítora sodíkov-glukózových kotransportérov 2) - dapagliflozín. Ďalší v poradí bude canagliflozín. Glukuretiká blokujú spätné vstrebávanie cukru z moču, a tým vedú k zvýšenému vylučovaniu cukru močom. Strata 50 - 85 g glukózy/deň predstavuje 200 - 340 kcal/deň, čo je približne jedna desatina denného energetického príjmu pre väčšinu ľudí. Týmto mechanizmom vedú tieto lieky k poklesu hladiny glykémie, ako aj glykovaného hemoglobínu a súčasne aj k poklesu hmotnosti. Glukuretiká

predstavujú novú, od inzulínu nezávislú liečbu, s možnosťou kontroly hyperglykémie v ktoromkoľvek štádiu rozvoja DM 2. typu, bez vzniku hypoglykémie, s redukciou hmotnosti a krvného tlaku, s dobrou znášanlivosťou s ostatnými orálnymi antidiabetikami, ako aj inzulínovou liečbou (2,26,27).

ZÁVER

Kardio-vaskulárne a cerebrovaskulárne ochorenia sú hlavnou príčinou morbidít a mortality v narastajúcej populácii diabetikov. Problém je aj v tom, že na rozdiel od nediabetickej populácie, kde sme zaznamenali mierny pokles kardio-vaskulárnej morbidít 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 ischemie 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 a dôslednú liečbu 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. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013, position statement. *Diabetes Care* 2013;36(Suppl 1):S11-S62.
3. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal Advance Access published August 30, 2013.* doi:10.1093/eurheartj/eh108
4. Fábryová, L. Využitie kombinovanej hypolipidemickej liečby u diabetikov 2. typu. *Interná med.* 2011; 11 (4): 177-182.
5. Dukát, A., Fábryová, L., Oravec, S. et al. Lipidy a veľkosť lipoproteínových častíc u pacientov s novozisteným a doposiaľ neliečeným diabetes mellitus 2. typu. *Vnitr Lék* 2013; 59(6): 450-452.
6. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* (2013) 34 (28): 2159-2219.
7. Fábryová, L. Artériová hypertenzia - pohľad diabetológa. *Via pract.*, 2011; 8 (4): 156-160.
8. Nesto, R. W. 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.

9. Li, Y. W, Aronow, J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Clinic Experiment Cardiol* 2011; 2:1-9.

10. Barbieri, M., Rizzo, M. R., Marfella, R. et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. *Atherosclerosis* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2012.12.018>

11. Haffner, S. M., 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.

12. Colhoun, H. M., Betteridge, D. J., Durrington, P. N. 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.

13. Whiteley, L., Padmanabhan, S., Hole, D. et al. Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent? *Diabetes Care* 2005; 28: 1588-1593.

14. Fox, C. S., Sullivan, L., D'Agostino, R. B. et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27:704-708.

15. Moussa, I., Leon, M. B., Baim, D. S. et al. Impact of sirolimus-eluting stents on outcome in diabetic patients: a SIRIUS (SIrolimus-coated Bx Velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo coronary artery lesions) substudy. *Circulation* 2004; 109: 2273-2278.

16. 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.

17. 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.

18. Kirtane, A. J., Ellis, S. G., Dawkins, K. D. 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.

19. Hlatky, M. A., Boothroyd, D. B., Bravata, D. M. 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.

20. 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.

21. Lazar, H. L. Alterations in myocardial metabolism in the diabetic myocardium. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006;18: 289-292.

22. Catapano, A. L., Reiner, Z. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the man-

agement of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal* 2011; 32: 1769-1818.

23. Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., 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.

24. Fábryová, L. Algoritmus diagnostiky a liečby dyslipoproteinémií. *Interná med.* 2010; 10 (10): 495-505.

25. Dukát, A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko – závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008;17(6):229-233.

26. Inzucchi, S. E., Bergenstal, R., Buse, J. B. 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.

27. Uličiansky, V., Schroner, Z. Čo prináša najnovšie stanovisko (position statement) Americkéj diabetologickej asociácie (ADA) a Európskej asociácie pre štúdium diabetu (EASD) pre klinickú prax? *Interná med.* 2012; 12 (4):154-161.

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Fábryová Ľubomíra, PhD.

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: lfabryova@metabolklinik.sk

PRAKTICKÉ ASPEKTY TERAPIE RIVAROXABANOM PRI FIBRILÁCII PREDSIENÍ

MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.

Fibrilácia predsiení (FP) je najčastejšia klinicky významná porucha srdcového rytmu. Jej najzávažnejším rizikom je tromboembolizmus. Najčastejšou a aj najdevastujúcejšou formou tromboembolizmu je ischemická cievna mozgová príhoda (CMP). Existujú štyri základné typy ischemickej CMP: kardioembolickej, aterotrombotickej, lakunárna a kryptogénna. Kardioembolickej typ má najväčší rozsah, mieru invalidizácie a mortalitu. V aktuálnom registri Canadian stroke network z rokov 2003-2007 bolo 597 pacientov s FP a prvou ischemickou CMP. Dôsledok CMP bol katastrofálny – úmrtnosť 20 % a invalidizácia ďalších 60 %⁽¹⁾.

Výber antitromboembolickej profylaxie bol od uvedenia warfarinu do praxe roku 1954 až do roku 2009 veľmi jednoduchý. V praxi sa používali antagonisti vitamínu K (VKA) a antiagreganciá.

VKA efektívne redukovujú riziko ischemickej CMP, ale ich používanie je spojené s množstvom limitácií. Antiagreganciá redukovujú riziko ischemickej CMP len nedostatočne. Na ilustráciu uvádzame závery metaanalýzy 29 štúdií, do ktorých bolo zahrnutých 28 044 pacientov s FP. VKA redukovali riziko ischemickej CMP o 64 % a antiagreganciá o 22 %. VKA redukovali celkovú mortalitu o 26 %⁽²⁾. Riziko veľkého krvácania (vrátane intrakraniálnej hemorágie) pri aspiríne a VKA sa významne nelíši⁽³⁾. Pomer benefit/riziko je teda pri FP výrazne lepší pre VKA ako pre antiagreganciá.

55 rokov nemali lekári pri FP inú možnosť perorálnej antikoagulačnej terapie, ako pracovať s VKA. VKA však nespĺňajú žiadne z kritérií, ktoré sa požadujú od ideálneho perorálneho antikoagulans (tabuľka 1). Z hľadiska ich účinku treba zdôrazniť úzke terapeutické okno, dané hodnotou INR 2,0-3,0. Pod hodnotou 2,0 výrazne narastá riziko ischemickej CMP a nad hodnotou 3,0 riziko hemoragickej CMP.

Morgan a spol. analyzovali efektivitu warfarinu v súbore 6108 pacientov s nevalvulárnou FP v závislosti od hodnoty času, stráveného v terapeutickom rozmedzí INR 2,0-3,0 (time in therapeutic range, TTR). TTR je definovaný ako počet meraní INR v terapeutickom rozmedzí/počet všetkých meraní. Uspokojivá efektivita antikoagulácie warfarinom býva obvykle definovaná hodnotou TTR > 60 %. Podiel pacientov s TTR > 60 %, prežívajúcich 1500 dní bez CMP, bol v citovanej štúdií vyše 85 %. Naproti tomu tí pacienti, ktorí mali TTR len 41-60 %, prežívali bez CMP iba porovnateľne s pacientmi bez antikoagulačnej liečby. Prežívanie bez CMP bolo pri TTR < 40 % dokonca významne horšie ako u pacientov bez terapie warfarinom⁽⁴⁾.

Hodnota TTR vo veľkých štúdiách býva okolo 60 %⁽⁵⁾ napriek maximálnej motivácii investigátorov o čo najlep-

šiu liečbu warfarinom. V reálnej praxi je hodnota TTR významne horšia, čo poukazuje na zjavnú problematickosť warfarinu.

VKA majú množstvo liekových interakcií v zmysle „plus alebo minus“. Najdôležitejšie kardiologické lieky, ktoré znižujú efekt warfarinu, sú tiazidy a spironolaktón. Najdôležitejšie lieky, ktoré zvyšujú efekt warfarinu, sú statíny a amiodarón.

Gallagher a spol. hodnotili compliance antitrombotickej liečby u 41 910 britských pacientov s FP. Ročná perzistencia na liečbe bola pri warfaríne len 70 % a pri aspiríne dokonca len 50 %. Počas 3 rokov bola strata compliance warfarinovej liečby ~ 50 %. Vek nad 75 rokov je veľmi silný prediktor CMP pri FP. S tým kontrastuje zistenie, že pravdepodobnosť iniciácie warfarinu bola vo veku nad 85 rokov len 16 %⁽⁶⁾.

Situácia na Slovensku nie je v porovnaní so svetom lepšia. Hatala a spol. prezentovali register RealFib, ktorý zahŕňal 1032 pacientov s FP z 51 ambulancií kardiológov a internistov. Antikoagulačnú liečbu dostávali len 2/3 pacientov napriek priemernému CHADS₂ skóre = 2,3⁽⁷⁾. V registri KvakoFip bola priemerná hodnota TTR na Slovensku len 56 %, t.j. v neuspokojivom pásme. Až u 34 % pacientov sa vyskytla potreba „manipulácie“ s warfarinom (prerušenie, opätovné nasadenie) počas 1 roka. Dôvodom boli najmä chirurgické výkony a krvácavé komplikácie⁽⁸⁾.

Situácia v antikoagulačnej liečbe pri FP sa našťastie diametrálne zlepšila po roku 2009, odkedy boli publikované veľmi priaznivé výsledky štúdií s tromi tzv. novými antikoagulanciami (NOAK) – dabigatranom (RE-LY), rivaroxabanom (ROCKET-AF) a apixabanom (ARISTOTLE)⁽⁹⁻¹¹⁾. NOAK možno podľa mechanizmu účinku rozdeliť do 2 kategórií:

- a. priame inhibitory faktora Xa, ktoré blokujú tvorbu trombinu bez prítomnosti antitrombinu III (rivaroxaban, apixaban),
- b. priame inhibitory trombinu (dabigatran).

Tabuľka 1. Požiadavky na ideálne antikoagulans

	WARFARÍN	NOAK
Predvídateľná účinnosť	–	+
Široké terapeutické pásmo	–	+
Nízky potenciál nežiaducich účinkov	–	+
Fixné dávkovanie 1 x denne p.o.	–	+
Bez rutinného monitorovania antikoagulácie	–	+
Málo interakcií s liekmi a potravinami	–	+
Rýchly nástup/odoznenie účinku	–	+
„Users friendly“ (pacient + lekár)	–	+

NOAK – nové antikoagulanciá; + – len rivaroxaban

Výsledky štúdií si vynútili aktualizáciu odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment FP r. 2012⁽³⁾. Všetky NOAK dokázali noninferioritu v porovnaní s warfarinom na prevenciu CMP a systémovej embolizácie. Všetky majú oproti warfarínu lepšiu bezpečnosť, predovšetkým významne nižší výskyt intrakraniálnej hemorágie. Podstatne zlepšili užívateľský komfort a výrazne sa priblížili k ideálnemu antikoagulans. Zásadnou novinkou je odporúčanie, že ak je pri nevalvulárnej FP indikovaná

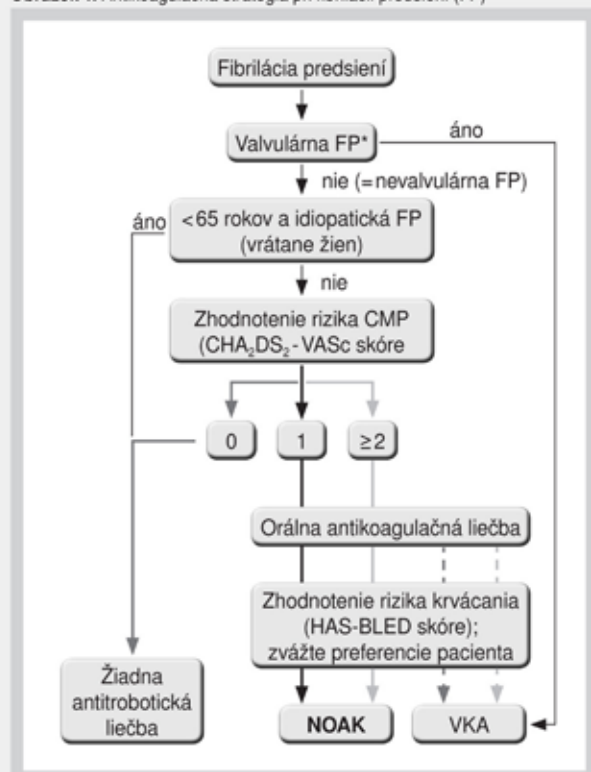
orálna antikoagulačná liečba (t.j. pri CHA₂DS₂-VASc skóre ≥ 1), majú sa preferovať NOAK oproti warfarínu vzhľadom na ich čistý klinický benefit⁽³⁾. Táto preferencia sa týka úplne dominantnej časti pacientov s FP, lebo perorálna antikoagulačná liečba je indikovaná až u 95 % pacientov s FP.

Pozícia NOAK v manažmente FP podľa uvedených odporúčaní je na **obrázku 1**. V súčasnosti nie je primerané hodnotiť, ktoré z NOAK je pri FP najlepšie, pretože jednak absentujú porovnávacie štúdie „head-to-head“ a jednak sú 3 citované štúdie pomerne heterogénne. V **tabuľke 2** je porovnanie základných aspektov štúdií RE-LY, ROCKET-AF a ARISTOTLE. Z porovnania vyplýva, že štúdia ROCKET-AF sa líšila najmä 2 aspektmi: 1. najvyšším podielom pacientov po prekonaní CMP, resp. tranzitórneho ischemického ataku (TIA), 2. najvyšším rizikovým profilom pacientov (podľa CHADS₂) skóre.

Podľa ESC nie sú zásadné rozdiely v účinnosti jednotlivých NOAK. Veľké krvácania sa javia nižšie pri dabigatrane v dávke 2 x 110 mg a apixabane⁽³⁾. V štúdií ARISTOTLE s apixabanom však bola upravená definícia závažného krvácania, čo ďalej sťažuje vzájomné nepriame porovnanie NOAK v otázke bezpečnosti. V súčasnosti nie je definitívne jasná použiteľnosť údajov, zistených v štúdiách s NOAK, u veľmi starých pacientov s mnohými komorbiditami, polyfarmáciou a problematickou compliance⁽³⁾.

Nasledujúci prehľad sa venuje rivaroxabanu. Najdôležitejšie poznatky o ňom pochádzajú zo štúdie ROCKET-AF, do ktorej bolo zaradených 14 264 pacientov s nevalvulárnou FP. Pacienti mali buď stav po ischemickej CMP, TIA alebo systémovej embolizácii (55 %), alebo aspoň 2 z rizikových faktorov: kongestívne srdcové zlyhávanie, arteriálna hypertenzia, vek ≥ 75 rokov, diabetes mellitus. Priemerné CHADS₂ skóre bolo vysoké, 3,5. Pacienti boli randomizovaní na liečbu rivaroxabanom alebo na liečbu warfarinom, adjustovanú podľa cieľového INR 2,0-3,0. Dávka rivaroxabanu bola 20 mg raz denne, okrem pacientov s klírens kreatinínu 30-49 ml/min, ktorí užívali 15 mg raz denne. Medián sledovania bol 707 dní. Primárny sledovaný end-point boli CMP + systémove embolizácie. V tzv. intention-to-treat

Obrázok 1. Antikoagulačná stratégia pri fibrilácii predsiení (FP)



CMP – cievna mozgová príhoda; **NOAK** – nové antikoagulanty; **VKA** – antagonisty vitamínu K; * – vrátane reumatického chlopňového postihnutia a protetických chlopní; **plná čiara** = najlepšia voľba; **čiarkovaná čiara** = alternatíva⁽³⁾

Tabuľka 2. Porovnanie základných aspektov štúdií s novými antikoagulantami

	ROCKET-AF	RE-LY	ARISTOTLE
Liek	rivaroxaban	dabigatran	apixaban
Mechanizmus účinku	priamy inhibitor faktora Xa	priamy inhibitor trombinu	priamy inhibitor faktora Xa
n	14 264	18 111	18 201
Vek (roky)	73 (medián)	71,5 (priemer)	70 (medián)
Mužské pohlavie	61,3 %	63,6 %	64,5 %
Doba sledovania (roky)	1,9	2	1,8
Dizajn	dvojito - zaslepená	otvorená (zaslepená dávka dabigatranu)	dvojito - zaslepená
Štúdiová liečba	20 mg (15 mg)	2 x 150 mg 2 x 110 mg	5 mg (2,5 mg)
Pacienti	nevalvulárna fibrilácia predsiení	nevalvulárna fibrilácia predsiení	fibrilácia predsiení okrem mechanických protéz
Stav po NCMP/TIA	55 %	20 %	19 %
Minimálne CHADS₂ skóre	2	1	1
CHA₂DS₂ skóre = 0-1	< 1 %	32 %	34 %
CHA₂DS₂ skóre = 2	13 %	36 %	36 %
CHA₂DS₂ skóre = 3-6	87 %	32 %	28 %
Priemerné CHADS₂ skóre	3,5	2,1	2,1

NCMP – náhla cievna mozgová príhoda; **TIA** – tranzitórny ischemický atak

analýze (t.j. všetci pacienti, ktorí vstúpili do štúdie) preukázal rivaroxaban v primárnom end-pointe voči warfarínu non-inferioritu. Pri hodnotení udalostí v zmysle primárneho end-pointu počas užívania štúdiovej liečby (tzv. on-treatment analýza) dosiahol rivaroxaban voči warfarínu superioritu s redukciami relatívneho rizika CMP a systémovej embolizácie o 21 % (konfidenčný interval 0,66-0,95, $p=0,01$ pre superioritu). Medzi oboma typmi liečby nebol rozdiel vo výskyte závažných krvácaní. Rivaroxaban však signifikantne redukoval intrakraniálne hemorágie (0,5 % vs. 0,7 %, $p=0,02$) a fatálne hemorágie (0,2 % vs. 0,5 %, $p=0,003$). Rivaroxaban zároveň dokázal oproti warfarínu numericky nižší výskyt infarktu myokardu, vaskulárnej a celkovej mortality⁽¹⁰⁾.

Z farmakokinetických vlastností rivaroxabanu sú pre prax najdôležitejšie nasledujúce fakty. Molekula má vysokú väzbu na plazmatické bielkoviny (92-95 %), a preto je nedialyzovateľná. Má vysokú biologickú dostupnosť 80-100 % a maximálnu plazmatickú koncentráciu dosahuje o 2-4 hodiny po p.o. podaní. Klinický efekt lieku sa teda prejaví už o pár hodín po prvej dávke. Terminálny polčas závisí od dávky a veku a pohybuje sa v rozpätí 5-13 hodín. Tretina sa vylučuje hepatobiliárne ako neaktívny metabolit, ďalšia tretina renálne ako neaktívny metabolit. Len relatívne malý podiel (33 %) sa vylučuje renálne ako aktívna látka. Preto sa rivaroxaban môže podávať podľa súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC) až do nízkej hladiny glomerulovej filtrácie (klírens kreatinínu $> 15 \text{ ml/min}$)⁽¹²⁾.

Výhodnou vlastnosťou rivaroxabanu je podávanie 1-krát denne, pretože zvyšuje patientsky komfort a adhérenciu k liečbe. Ide zatiaľ o jediné registrované NOAK, ktoré sa podáva raz denne.

Rivaroxaban je indikovaný na prevenciu ischemickej CMP a systémovej embolizácie u dospelých s nevalvulárnou FP s aspoň jedným z rizikových faktorov: prekonaná CMP alebo TIA, kongestívne srdcové zlyhávanie, arteriálna hypertenzia, vek ≥ 75 r. alebo diabetes mellitus. Na Slovensku podlieha preskripcia indikačnému obmedzeniu, ktoré je zhodné s dabigatranom. Pacienti s nevalvulárnou FP musia mať aspoň jeden z rizikových faktorov:

- prekonaná mozgová príhoda, TIA alebo systémová embolizácia,
- ejekčná frakcia ľavej komory $< 40 \%$,
- symptomatické srdcové zlyhanie v štádiu aspoň NYHA II,
- vek ≥ 75 rokov,
- vek ≥ 65 rokov + aspoň jedno z ochorení: diabetes mellitus, koronárna arteriálna choroba, arteriálna hypertenzia.

Pri indikáciách b. až e. sa vyžaduje súčasné splnenie aspoň jednej z podmienok:

- chronická liečba warfarínom nie je dostatočne kontrolovaná v terapeutickom rozmedzí INR 2-3, t.j. aspoň dve merania zo šiestich nie sú v tomto rozmedzí,
- za prvé tri mesiace od začatia liečby warfarínom sa nedosiahne terapeutické rozmedzie INR 2-3,
- liečba warfarínom je kontraindikovaná.

Nevalvulárnu FP možno definovať ako FP mimo pacientov s hemodynamicky významnou mitrálnou stenózou, mitrálnou protézou alebo so stavom po mitrálnej valvuloplastike⁽¹³⁾.

Kontraindikácie rivaroxabanu neuvádzame in extenso. Ide logicky o všetky stavy s vysokým rizikom krvácania, precitlivosť, graviditu a laktáciu. Výlučne treba upozorniť len na pokročilé chronické ochorenie obličiek s klírens kreatinínom $< 15 \text{ ml/min}$.

Rivaroxaban sa neodporúča podávať s perorálnymi antikoagulanciami (okrem prestavenia liečby), nízkomolekulovými heparínmi (LMWH) a derivátmi heparínu. Povolený je nefrakcionovaný heparín v dávkach potrebných na udržanie priechodnosti centrálnych venózných katétrov alebo arteriálnych katétrov. Neodporúčajú sa systémové azolové antimykotiká a z kardiologickej medicíny je zaujímavá informácia o neodporúčanej kombinácii s dronedarónom (pre limitovanú dostupnosť informácií).

NOAK sa zásadne líšia od dovtedajšej antikoagulačnej liečby. Ich nástup do praxe znamená pre lekára nával nových informácií, s ktorými sa musí naučiť pracovať. V nasledujúcom prehľade uvádzame prehľad praktických otázok, s ktorými sa lekár rutinne stretáva pri manažmente pacientov, liečených rivaroxabanom:

- voľba dávky,
- prestavenie antikoagulačnej liečby,
- monitorovanie antikoagulácie,
- perioperačný manažment,
- manažment krvácania,
- kedy začať po prekonaní ischemickej CMP/TIA,
- trombolýza,
- dialýza,
- predávkovanie,
- antitrombotická terapia u pacientov s FP a akútnym koronárnym syndrómom (AKS)/perkutánnou koronárnou intervenciou (PKI).

Voľba dávky

Pri nevalvulárnej FP sa podáva 20 mg rivaroxabanu raz denne. Pri stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30-49 ml/min) a pri ťažkom poškodení funkcie obličiek (klírens kreatinínu 15-29 ml/min) sa odporúča podávať podľa SPC 15 mg raz denne. Pri ťažkom poškodení existujú len obmedzené klinické údaje a u týchto pacientov treba podávať liek opatrne. ESC má u týchto pacientov prísnejšie stanovisko. Všetky NOAK pri klírens kreatinínu $< 30 \text{ ml/min}$ neodporúča podávať⁽³⁾. Jednoduché pravidlá pre voľbu dávky výrazne minimalizujú riziko komplikácií v porovnaní s warfarínom.

ESC odporúča redukovat dávky NOAK (t.j. rivaroxaban 15 mg raz denne a dabigatran 2 x 110 mg) u pacientov s vysokým rizikom krvácania, definovaným HAS-BLED skóre ≥ 3 ⁽³⁾. Dávku rivaroxabanu nie je potrebné upravovať podľa veku a hmotnosti.

Prestavenie antikoagulačnej liečby

Existujú štyri typy prechodov medzi rivaroxabanom a inými antikoagulanciami:

1. VKA → rivaroxaban

Uvádame postup, kedy je rivaroxaban indikovaný v prevencii CMP pri nevalvulárnej FP. Podávanie VKA sa má ukončiť a následná liečba rivaroxabanom sa má začať vtedy, ak je INR $\leq 3,0$. Kvôli úplnosti uvádzame, že ak ide o prestavenie z VKA na rivaroxaban v indikácii prevencie recidívy hlbokej žilovej trombózy a pľúcnej embólie, podávanie VKA sa má ukončiť a liečba rivaroxabanom sa má začať vtedy, ak je INR $\leq 2,5$.

2. Rivaroxaban → VKA

Má sa začať súbežné podávanie VKA spolu s rivaroxabanom (prvé 2 dni podľa štandardného začiatočného dávkovania VKA, po ktorom nasleduje dávkovanie podľa INR). Liečba rivaroxabanom sa má ukončiť vtedy, keď sa dosiahne INR $\geq 2,0$.

3. Heparíny → rivaroxaban

- nefrakcionovaný heparín (UFH): rivaroxaban sa má začať podávať v čase ukončenia kontinuálneho podávania UFH,
- LMWH: rivaroxaban sa má začať podávať 0-2 hodiny pred ďalšou plánovanou dávkou LMWH.

4. Rivaroxaban → heparíny

Prvú dávku parenterálneho antikoagulans treba podať v čase plánovaného podania nasledujúcej dávky rivaroxabanu.

Monitorovanie antikoagulácie

Liečba rivaroxabanom nevyžaduje vo všeobecnosti rutinné sledovanie expozície. Stanovenie antikoagulačného efektu však môže byť dôležité vo výnimočných situáciách, napr. pri predávkovaní alebo urgentnej operácii. Existujú nešpecifické koagulačné testy, ktoré možno použiť na kontrolu prítomnosti antikoagulačného efektu, ale nie na hodnotenie intenzity antikoagulácie a ani na nastavovanie dávky⁽³⁾. Hladina anti-Xa umožňuje kvantitatívne stanoviť plazmatickú koncentráciu rivaroxabanu a možno ju použiť na odhad antikoagulačného efektu rivaroxabanu⁽¹⁴⁾. Táto metodika však nie je ešte dostupná vo všetkých nemocniciach na Slovensku. Stanovenie anti-Xa rutinne používame na posúdenie profylaktických, resp. terapeutických hladín LMWH. V súčasnosti však nemožno vyšetrenie anti-Xa použiť na stanovovanie profylaktickej, resp. terapeutической hladiny rivaroxabanu.

Rivaroxaban predlžuje protrombínový čas (PT) v závislosti od dávky. PT možno použiť ako hrubý odhad jeho antikoagulačného efektu⁽¹⁴⁾. PT výrazne koreluje s plazmatickými koncentraciami lieku, avšak len vtedy, ak sa na analýzu použije lyofilizovaný tromboplastín Neoplastin, a nie tkanivové extrakty tromboplastínov. Iné reagenty poskytujú odlišné výsledky. Preto treba dopredu kontaktovať laboratórium a zistiť typ používaného tromboplastínu. Je veľmi dôležité, že hodnota INR je validovaná len pre VKA a nemožno ju použiť pre žiadne iné antikoagulans. Hodnota PT sa má pri liečbe rivaroxabanom

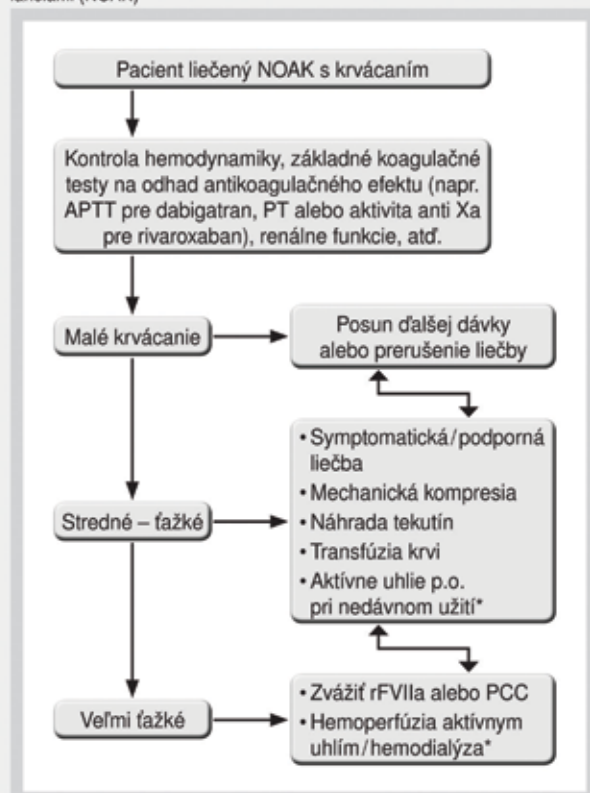
vyjadrovať v sekundách. Praktický význam stanovovania PT je však pri rivaroxabane otázný, lebo PT nie je prediktívny pre výskyt a ani závažnosť krvácania.

Perioperačný manažment

Pred elektívnym chirurgickým výkonom alebo zákrokom, keď dochádza k porušeniu celistvosti kože alebo slizníc, je potrebné vysadiť rivaroxaban ≥ 24 hodín (bez ohľadu na vek, klírens kreatinínu alebo rozsah výkonu). Je veľmi praktické, že po vynechaní rivaroxabanu nie je potrebné žiadne premostenie pomocou LMWH, pretože jeho účinok rýchlo odznieva (krátky polčas účinku 5-13 hodín). Ak výkon nie je možné oddialiť o 24 hodín, treba posúdiť naliehavosť zákroku voči riziku krvácania. V liečbe rivaroxabanom sa odporúča pokračovať po výkone hneď, ako to klinická situácia dovoľí. Podľa odporúčani ESC treba začať obvyklou udržiavacou dávkou (bez nasycovacej dávky) večer po operácii alebo na 2. deň ráno za predpokladu, že sa dosiahla adekvátna hemostáza⁽³⁾. Rivaroxaban zjednodušil v porovnaní s warfarinom perioperačný manažment.

Manažment krvácania závisí od závažnosti hemorágie (obrázok 2). Pri ľahkom krvácaní postačuje oddialenie alebo prerušenie liečby rivaroxabanom. Pri stredne ťažkom a ťažkom krvácaní sa navyše vykonávajú bežné všeobecné postupy: mechanická kompresia, chirurgická hemostáza,

Obrázok 2. Manažment krvácania u pacientov liečených novými antikoagulanciami (NOAK)



APTT – aktivovaný parciálny tromboplastínový čas; PCC – koncentrát protrombínového komplexu; PT – protrombínový čas; rFVIIa – aktivovaný rekombinantný faktor VII; * – platí pre dabigatran

náhrada tekutín, substitučná hemoterapia a podľa potreby hemodynamická podpora. Ak ide o ťažké, nekontrolovateľné krvácanie, je možné zvážiť koncentrát faktorov protrombinového komplexu (PCC) v dávke 20-40 IU/kg alebo rekombinantný faktor VIIa. Pre obe liečivá však existujú len obmedzené klinické údaje vo vzťahu k rivaroxabanu. Na ilustráciu *Eerenberg a spol.* zistili, že PCC bezprostredne a úplne zrušil antikoagulačný efekt rivaroxabanu, ale nezvrátil antikoagulačný efekt dabigatranu⁽¹⁵⁾. Išlo však o malú štúdiu u zdravých dobrovoľníkov.

Treba zdôrazniť, že sa neodporúčajú nasledovné lieky, resp. skupiny liekov, pretože ich účinok je nepravdepodobný: protamínsulfát, vitamín K, antifibrinolytiká, systémové hemostatiká. Keďže rivaroxaban nie je dialyzovateľný, nie je indikovaná dialýza.

Kedy začať po prekonaní ischemickej CMP/TIA

Po ischemickej CMP možno zvážiť podávanie rivaroxabanu (resp. perorálnej antikoagulačnej liečby vo všeobecnosti) po dvoch týždňoch. Predpokladom je vylúčenie hemoragickej CMP a adekvátny manažment nekontrolovanej hypertenzie. Pri rozsiahlej ložiskovej ischemii mozgu možno tento interval predĺžiť vzhľadom na riziko hemoragickej transformácie. U pacientov po TIA možno začať liečbu čím skôr, ako je to možné (akonáhle sa vylúči mozgový infarkt alebo hemorágia). Ak existuje kontraindikácia perorálnej antikoagulačnej liečby, možno u pacienta s vysokým rizikom ischemickej CMP zvážiť perkutánny katérový uzáver uška ľavej predsene, ktorý je dostupný už aj na Slovensku⁽³⁾.

Treba zdôrazniť, že LMWH nefigurujú v odporúčaniach pre prevenciu ischemickej CMP a systémovej embolizácie pri FP.

Trombolýza

V praxi môže nastať situácia, keď u pacienta s FP, na liečbe rivaroxabanom, vznikne ischemická CMP. Jediný kausálny kuratívny postup je systémová trombolýza vo vhodnom časovom okne. Ide o klinicky ťažké rozhodnutie vzhľadom na riziko hemoragickej transformácie. SPC preparátu rivaroxabanu trombolýzu nevylučuje. Podľa odporúčani ESC treba v tejto situácii vyšetriť PT. Ak je predĺžený, trombolýza je kontraindikovaná⁽³⁾. Optimálne je vyšetrovať PT s použitím lyofilizovaného tromboplastínu Neoplastinu. Ak je PT len ľahko predĺžený, možno vzhľadom na krátky polčas rivaroxabanu zopakovať vyšetrenie PT o 1-2 hodiny a stihnúť tak požadované časové okno pre trombolýzu.

Dialýza

Rivaroxaban je nedialyzovateľný, a preto sa jeho efekt po dialýze pravdepodobne nezmení. Na druhej strane, ak je pri liečbe rivaroxabanom potrebná dialýza (napr. pre hyperkaliémiu, intoxikáciu, ...), platí všeobecný postup, ako sme uviedli vyššie pri chirurgických výkonoch.

Predávkovanie

Rivaroxaban nemá špecifické antidotum. Tento fakt je našťastie relatívne menším problémom, lebo rivaroxaban má krátky polčas. Antidotum je dôležité najmä pri liekoch s dlhým polčasom, kam patria aj VKA (polčas 50-150 hodín). Ak je čas od užitia rivaroxabanu do 4 hodín, možno podať aktívne uhlie na zníženie absorpcie. Priaznivá informácia je, že aj pri zriedkavých prípadoch predávkovania až do 600 mg sa nevyskytli hemoragické komplikácie a nežiaduce reakcie. Predpokladá sa strop absorpcie pri dávkach nad 50 mg, bez zvýšenia plazmatickej expozície⁽¹²⁾.

Antitrombotická terapia u pacientov s FP a AKS alebo PKI

Súčasný podávanie akejkoľvek antikoagulačnej a antiagregačnej terapie významne zvyšuje riziko krvácania. V súčasnosti máme k dispozícii stanovisko ESC ku kombinovanej terapii VKA + aspirín + klopidoogrel, vrátane časových intervalov trvania liečby. Aktuálne však absentujú dostatočne robustné údaje o pacientoch s AKS alebo PKI a súčasnou FP, liečených rivaroxabanom (resp. iným NOAK). Preto sa ESC nemôže exaktne vyjadriť ku kombinácii NOAK + antiagregačná liečba. Za týchto okolností je k dispozícii len všeobecné stanovisko ESC. U pacientov s FP a AKS alebo PKI je potrebná triplexná liečba: perorálna antikoagulačná terapia (OAK) + aspirín + klopidoogrel. Po nej nasleduje kombinácia OAK + monoterapia antiagregačným liekom. Po roku môže pokračovať u stabilných pacientov len samotná OAK, pričom pod OAK sa rozumie adjustovaná dávka VKA alebo možno NOAK⁽³⁾.

Problematica simultánnej liečby NOAK + antiagreganciá je otvorená s mnohými nezodpovedanými otázkami a bude vyžadovať upresnenie v nasledujúcich odporúčaniach podľa výsledkov štúdií.

V úvode článku sme konštatovali, že až donedávna sme mali v boji s tromboembolizmom pri FP len dvojsečnú zbraň – VKA s dostatočnou efektívnosťou, ale mnohými limitáciami. Preto je veľmi priaznivá správa pre pacientov aj lekárov, že po 55 rokoch máme k dispozícii lieky s podstatne priaznivejším profilom a lepším pomerom benefit/riziko. Sú to tzv. nové antikoagulanty, ktoré odstránili alebo podstatne redukovali väčšinu limitácií VKA (tabuľka 1).

Rivaroxaban poskytuje pacientom s nevalvulárnou FP účinnosť, bezpečnosť a jednoduchý režim. V porovnaní s warfarinom redukuje u pacientov užívajúcich liečbu relatívne riziko CMP a systémovej embolizácie o 21%, pri signifikantne nižšom výskyte intrakraniálnych, kritických a fatálnych krvácaní. Z pohľadu pacienta a príbuzných je v porovnaní s warfarinom podstatne komfortnejší – nevyžaduje rutinné monitorovanie antikoagulácie a ani žiadne obmedzenia stravy.

Záverom už len poslednú vetu. Nové antikoagulanty znamenajú pre lekára nával informácií, ktoré sa však jednoznačne oplatí ovládať.

„Tento článok bol finančne podporený edukačným grantom farmaceutickej spoločnosti Bayer.“

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Juraj Dúbrava, PhD.
Oddelenie neinvazívnej kardiológie, Nemocnica sv. Cyrila a Metoda
Univerzitná nemocnica Bratislava
Antolská 11, 851 07 Bratislava
e-mail: dubrava@pe.unb.sk

Literatúra

1. Gladstone DJ, Bui E, Fang J, et al. Potentially preventable strokes in high-risk patients with atrial fibrillation who are not adequately anticoagulated. *Stroke* 2009; 40: 235-240.
2. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007; 146: 857-867.
3. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
4. Morgan CL, McEwan P, Tukiendorf A, et al. Warfarin treatment in patients with atrial fibrillation: observing outcomes associated with varying levels of INR control. *Thromb Res* 2009; 124: 37-41.
5. Giorgi MA, Miguel LS. Rivaroxaban in atrial fibrillation. *Vasc Health Risk Manag* 2012; 8: 525-531.
6. Gallagher AM, Rietbrock S, Plumb J, et al. Initiation and persistence of warfarin or aspirin in patients with chronic atrial fibrillation in general practice: do the appropriate patients receive stroke prophylaxis? *J Thromb Haemost* 2008; 8: 1500-1506.
7. Hatala R, Hliviák P, Urban L, et al. Profil tromboembolickeho rizika u pacientov s fibriláciou predsiení v ambulantnej praxi internistov a kardiológov na Slovensku: údaje z REgistraAtrialej Fibrilácie v reálnej praxi (REALFIB). *Cardiology Lett* 2012; 21: 98-110.
8. Hatala R, Urban L, Hliviák P, et al. Kvalita antikoagulačnej liečby warfarinom u chorých s nevalvulárnou fibriláciou predsiení v podmienkach ambulantnej praxe na Slovensku. *Cardiology Lett* 2012; 21: 113-123.
9. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151.
10. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891.
11. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992.
12. Súhrn charakteristických vlastností lieku Xarelto.
13. European Heart Rhythm Association, Heart Rhythm Society, Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 854-906.
14. Tripodi A. Measuring the anticoagulant effect of direct factor Xa inhibitors. Is the anti-Xa assay preferable to the prothrombin time test? *Thromb Haemost* 2011; 105: 735-736.
15. Eerenberg ES, Kamphuisen PW, Sijpkens MK, et al. Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation* 2011; 124: 1573-1579.

PREVENCIA OCHORENÍ SRDCA A CIEV V DETSKOM VEKU

MUDr. Viera Vršanská, CSc.
NÚSCH, a. s., Detské kardiocentrum



SÚHRN: Ateroskleróza je jedným z najvážnejších problémov súčasnej medicíny. Z pohľadu súčasných znalostí je to dlhodobý proces, ktorý ovplyvňuje množstvo rizikových faktorov. Účinné ovplyvnenie negatívnej prognózy možno očakávať iba vtedy, ak sa začne aplikovať komplex preventívnych opatrení už od raného detstva. Musí ísť o konsenzus, ktorý vyústí do celospoločensky akceptovaných pravidiel správneho životného štýlu. Súčasťou musia byť aj opatrenia realizované zdravotným systémom. Slovensko realizuje celoplošný viacstupňový skríning, ktorého organizácia je definovaná v Metodickom pokyne MZ SR z roku 2004 a Národnom programe prevencie ochorení srdca a ciev z roku 2010. Problémom môže byť kontinuita sledovania a liečby pacientov s vrodenými chybami srdca a veľkých ciev. Mnohí z týchto pacientov vyžadujú komplexnú, vysoko odbornú liečbu počas celého života – na túto úlohu sa slovenská kardiológia a kardiochirurgia musia intenzívne pripravovať. **Kľúčové slová:** ateroskleróza, prevencia, kardio-vaskulárne ochorenia, vrodené srdcové chyby v dospelosti

SUMMARY: PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDHOOD

Atherosclerosis is one of the most serious problems of current medicine. In view of present knowledge it is a long-term process that affects a number of risk factors. Effective influence of a negative prognosis can be expected only if a complex of preventive measures is applied already from early childhood. It must be a consensus that will come to society-wide accepted rules of a proper lifestyle. Also measures implemented by the health system must be a substantial part. Slovakia executes a full-area multi-level screening whose organization is defined in the Methodological Guideline of the Ministry of Health of the Slovak Republic from 2004 and in the National Programme for Prevention of Cardiovascular Diseases from 2010. The problem may be the continuity of monitoring and treatment of patients with congenital anomalies of heart and great vessels. Many of these patients require a comprehensive, highly professional treatment throughout their life – Slovak cardiology and cardiologic surgery have to intensively prepare for this task.

Key words: atherosclerosis, prevention, cardiovascular diseases, congenital heart defects in adulthood

ÚVOD

Kardio-vaskulárne ochorenia sú jedným z najvážnejších problémov súčasnej medicíny. Kardio-vaskulárna mortalita dosahuje aj v rozvinutých krajinách hladinu 50 % a nedá sa predpokladať, že sa tento stav v blízkej budúcnosti dramaticky zmení k lepšiemu. Skôr sa dá predpokladať, že vzhľadom k zvyšovaniu životnej úrovne v mnohých rozvojových krajinách sa aj tieto budú v kardio-vaskulárnej mortalite približovať k úrovni rozvinutých krajín. Detstvo je jediné obdobie v živote človeka, v ktorom sa dá realizovať systém primárnych preventívnych opatrení, ktoré môžu reálne

zabrániť vzniku a rozvoju ochorenia ako takého. Prevencia kardio-vaskulárnych ochorení v detskom veku má preto zvláštne postavenie. Pritom nejde iba o aktivitu zameranú na zabránenie rozvoja aterosklerózy a jej následkov na kardio-vaskulárny systém, ale aj o komplexné riešenie vrodených chýb kardio - vaskulárneho systému v detskom veku aj dospelých pacientov.

Starostlivosť o pacientov s vrodenými chybami srdca (VCHS) bola dosiaľ hlavnou náplňou práce detských kardiológov. S nebyvalým rozvojom diagnostiky a možností kardiochirurgie v posledných 20 rokoch sa podstatne zmenili vyhliadky detí s VCHS na normálny život. VCHS sa podieľajú približne 30 % na všetkých vývojových anomáliách narodených detí, ich incidencia je 6 – 9/1000 živonarodených detí. Predstavujú širokú paletu malformácií od najjednoduchších až po veľmi zložité, kombinované anatomicke anomálie srdca a príslušných ciev. Najväčší pokrok nastal v nasledujúcich oblastiach:

- Prenatálna echokardiografia - dokáže identifikovať väčšinu aj komplexných VCHS
- Prevažná väčšina chýb sa diagnostikuje neinvazívne - echo-kardiograficky
- Väčšina chýb sa koriguje kompletne už pri prvej operácii v ranom veku
- Podstatne sa znížila kardiochirurgická mortalita
- Niektoré chyby sa dajú vyriešiť katetrizačne, bez nutnosti operácie

(otvorený duktus arteriosus, defekt predsieňového septa, defekt komorového septa, stenóza chlopne pľúcnice a aorty...)

PRENATÁLNA DIAGNOSTIKA

Neodmysliteľnou súčasťou starostlivosti o problematiku VCHS detí je prenatálna diagnostika. Umožňuje posúdiť morfológiu a funkciu srdca plodu. Srdcové štruktúry je možné pomocou transvaginálnej ECHO sondy rozoznať už od de-

siateho až 12. týždňa gravidity, transabdominálny prístup dovoľuje segmentálnu analýzu už od 16. až 18. týždňa. Optimálne obdobie na vyšetrenie srdca plodu je medzi 20. až 22. týždňom tehotenstva. Prenatálna diagnostika sa sústreďuje na:

- VCHS so svojou morfológickou a funkčnou problematikou
- prenatálne poruchy rytmu, najmä tachykardické formy, ktoré nepoznané a neliečené môžu byť príčinou úmrtia plodu.

Včasná fetálna detekcia veľmi závažných a komplexných anomálií, ktoré sú inoperabilné, alebo napriek chirurgickej korekcii majú zlú prognózu, umožňuje indikovať prerušenie tehotenstva. Niektoré funkčné poruchy je možné farmakologicky ovplyvniť počas tehotenstva. V spolupráci s gynekológom možno určiť optimálnu stratégiu vedenia pôrodu, ktorý by mal prebehnúť na pracovisku v blízkosti DKC. Novorodenca je potom možné neinvazívne alebo invazívne vyšetriť a rozhodnúť o ďalšom postupe. Dá sa tak predísť rizikám vyplývajúcim z transportu kriticky ohrozeného novorodenca, riziku zlyhania srdca a/alebo ťažkej hypoxie a multiorgánového poškodeniu novorodenca s kritickou VCHS, a tak znížiť riziko úmrtia alebo závažného poškodenia dieťaťa.

Dospelosti sa dnes dožíva 85 % detí s vrodzenou chybou srdca. 50 % z nich sú po korekcii prakticky zdraví, 25 % vyžaduje intermitentné sledovania a posledná štvrtina bude aj v dospelosti vyžadovať intenzívne sledovanie a komplexnú liečbu počas celého života. Asi 1 až 2 % VCHS, ktoré sú v detstve nezávažné, môžu byť diagnostikované až v dospelosti (defekt predsieňového septa, dvojčipa aortálna chlopňa...). Prevenciu komplikácií zo strany srdca v detskom veku treba robiť kontinuálne počas celej doby sledovania. Ide o predchádzanie infekčných komplikácií po operáciách srdca, prevenciu infekčnej endokarditídy vybraných VCHS, poradenstvo pri voľbe povolania, odporúčania pri voľbe športových aktivít, ale aj vysvetlenie rizika tehotenstva pri niektorých závažných srdcových chybách, kedy by mohol byť ohrozený nielen vývoj a život dieťaťa, ale aj matky.

PRIMÁRNA PREVENCIA A RIZIKOVÉ FAKTORY

Primárna prevencia aterosklerózy s dosahom na dospelú populáciu je druhým závažným okruhom, ktorého riešenie sa posunulo do detského veku. Aterosklerotický proces začína v detstve, plynule pokračuje cez adolescenciu so všetkými dôsledkami na chorobnosť a úmrtnosť dospeléj populácie. Slovensko sa v kardio-vaskulárnej chorobnosti a mortalite pohybuje na veľmi nelichotivej úrovni medzi európskymi štátmi. Podľa Euro Heart Survey 2004 sa spolu s Maďarskom a niektorými štátmi bývalej Juhoslávie a Lotyšskom nachádza na piatej úrovni zo sedemmiestnej stupnice. Za nami sú už iba štáty bývalého Sovietskeho zväzu a zvyšné balkánske štáty s výnimkou Grécka. Pred nami je Česká republika a všetci naši susedia s výnimkou Maďarska a Ukrajiny. Ani v roku 2010 sa situácia podstatne nezmenila.

Rizikové faktory, ktoré urýchľujú rozvoj aterosklerózy sú multifaktoriálne a pôsobia už od útleho detstva. Bogalusa Heart Study na súbore sekčných nálezov v prípade mladých ľudí, ktorí zomreli náhle, upozornila na multifaktoriálny charakter procesov vedúcich k vzniku aterosklerotických lézií

na aorte a koronárnych artériách. Štúdia potvrdila významnú koreláciu medzi tukovými prúžkami a fibróznymi plátmi a jednotlivými rizikovými faktormi. Upozornila tiež na fakt, že závažnosť lézií sa zvyšovala pri súbehu viacerých rizikových faktorov a narastala s vekom. Boli to prvé publikované výsledky, ktoré potvrdili vzťah medzi sérovými hladinami lipidov a rozsahom aterosklerotických zmien už v mladom veku. Ďalšia štúdia, ktorá získavala údaje z analýzy pitevných nálezov mladých ľudí bola PDAY study (the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth). Na materiáli získanom z viac ako 2000 obetí náhleho úmrtia z nekardiálnej príčiny vo veku 15 až 34 rokov autori dokázali významnú koreláciu rozsahu aterosklerotických zmien s vysokými hladinami non HDL-cholesterolu a s nízkymi hladinami HDL-cholesterolu už vo veku 20 až 30 rokov. Autori sledovali aj nelipidové rizikové faktory na súbore 856 mladých ľudí vo veku 15 až 34 rokov, ktorí náhle zomreli a mali normálny lipidový profil. Ako nelipidové rizikové faktory, ktoré urýchľujú proces aterogenézy aj pri normálnom lipidovom spektre sa ukázali fajčenie, hypertenzia, obezita a porucha glukózovej tolerancie. Mahoney a spol. v roku 1996 našli kalcifikáty v karotickej artérii už vo veku štyroch rokov a dokázali súvislosť medzi rizikovými faktormi aterosklerózy a výskytom kalcifikátov v tepnách, ako aj súvislosť veku a frekvencie ich výskytu.

Ateroskleróza je z pohľadu súčasných znalostí dlhodobý, kontinuálny, multifaktoriálny proces, ktorý začína už v detstve a ovplyvňuje ho množstvo rizikových faktorov. Doteraz bolo popísaných 280 rizikových faktorov. K najvýznamnejším patria dyslipidémia, hypertenzia, obezita, diabetes mellitus, fajčenie, nízka telesná aktivita a pozitívna rodinná anamnéza. Účinné ovplyvnenie negatívnej prognózy vývoja aterosklerózy možno preto očakávať iba vtedy, ak sa začne aplikovať komplex účinných preventívnych opatrení už od raného detstva. Túto úlohu nemôžu splniť zdravotníci sami – musí ísť o spoločenský konsenzus, ktorý vyústi do celospoločensky akceptovaných pravidiel správneho životného štýlu realizovaných celou spoločnosťou (životospráva, stravovanie, fyzická aktivita, odmietanie fajčenia a užívania drog ...). Problémom je skutočnosť, že ateroskleróza sa klinicky manifestuje až po latencii, ktorá môže trvať aj desiatky rokov. V súčasnosti poznáme v podstate dve cesty k identifikácii rizikových skupín obyvateľstva. Je to selektívny skríning, ktorý je zameraný na deti s pozitívnou rodinnou anamnézou predčasnej aterosklerózy (koronárna alebo cievna mozgová príhoda, diabetes mellitus, dyslipidémia, obezita, hypertenzia...). Tento prístup môže byť pri dobrej organizácii dostatočne efektívny. Na Slovensku sa realizuje celoplošný viacstupňový skríning, ktorého organizácia je definovaná v Metodickom pokyne MZ SR z roku 2004 a v Národnom programe prevencie ochorení srdca a ciev (NPPOSC).

TROJSTUPŇOVÝ SKRÍNING

Na Slovensku sa vychádza z predpokladu, že každé dieťa má svojho praktického lekára pre deti a dorast (PLDD), ktorý realizuje prvý stupeň skrínngu – pravidelné preventívne prehliadky. Súčasťou prehliadok je aj podrobná rodinná anamnéza, ktorá môže upozorniť na kardio-vaskulárne riziko (Tab. 1). V 11. a 17. roku života sa v rámci preventívnej preh-

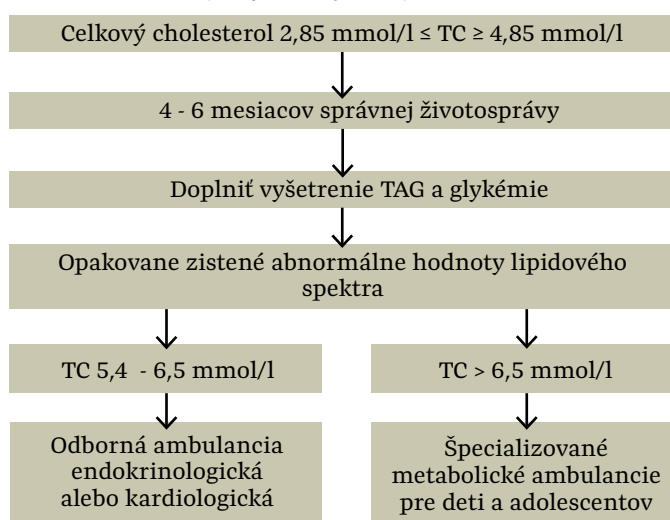
liadky vyšetruje celkový cholesterol, glykémia, odmeria sa krvný tlak, hmotnosť a výška dieťaťa a vypočíta sa Body Mass Index (BMI). V prípade, že PLDD zachytí patologickú hodnotu, opakuje vyšetrenie po štyroch až šiestich mesiacoch dodržiavania odporúčaných diétnych a režimových opatrení. Ak je opakovaná kontrola pozitívna, PLDD pacienta odosiela do spádovej detskej endokrinologickej alebo kardiologickej ambulancie, ktorá realizuje druhý stupeň skríningového programu, prípadne priamo do treťostupňovej špecializovanej ambulancie (Obr. 1, Tab. 2). Tieto ambulancie zabezpečujú stratifikáciu kardio-vaskulárneho rizika, spravia aj laboratorné odbery rodinným príslušníkom. Na základe vyšetrení spravia klasifikáciu, diferenciálnu diagnostiku dyslipoproteinémie a zabezpečia následnú liečbu. Vysokorizikových pacientov odosielajú do špecializovaných pediatrických metabolických ambulancií (tretí stupeň skríningového programu). Tieto ambulancie (Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Poprad) by mali mať špecializované pracovisko laboratórnej diagnostiky aterosklerózy pre deti a dorast a mali by zabezpečiť komplexnú diagnostiku lipidového metabolizmu a ďalšiu špecializovanú starostlivosť vrátane farmakologickej liečby. Vyšetrenie a prípadnú liečbu na tejto úrovni by malo podstúpiť každé dieťa s vysokým rizikom, ktorému nestačia režimové a dietetické opatrenia realizované na nižšej úrovni. Farmakologickú liečbu dyslipidémii zabezpečuje výlučne tento stupeň skríningového programu.

Hypertenzia je ďalší najdôležitejší rizikový faktor ochorenia kardio-vaskulárneho systému v dospelosti. Včasné zachytenie rizikových detí, režimové opatrenia a adekvátna liečba môžu zabrániť vzniku orgánových komplikácií dospelých pacientov. V prípade detí je veľmi dôležité nielen hodnotenie výšky TK, ale aj metodika jeho merania. Tlakomer, ktorý sa v pediatrii používa, musí byť vybavený niekoľkými manžetami, ktoré sa používajú podľa veľkosti pacienta. Okrem toho TK sa deťom hodnotí v závislosti od výšky, veku a pohlavia dieťaťa a udáva sa v hodnotách nad 95. percentil. Hypertenzia v mladom detskom veku je najčastejšie sekundárneho pôvodu, v školskom a pubertálnom veku už prevažuje esenciálna hypertenzia. Väčšinou býva mierneho stupňa a častejšie sa vyskytuje v skupine detí, ktoré majú pozitívnu rodinnú anamézu na kardio-vaskulárne ochorenie a hypertenziu. Častejšie sa vyskytuje v populácii obéznych detí a detí s metabolickým syndrómom, resp. syndrómom inzulinovej rezistencie. Treba však vylúčiť aj hypertenziu „bieleho pláštá“. Krvný tlak meriame bežne od troch rokov života dieťaťa pri každej preventívnej prehliadke. Od r. 2011 prebieha na Slovensku register hypertenzie v detskom veku s cieľom zistiť incidenciu a prevalenciu hypertenzie v slovenskej detskej populácii. Výstupy tejto štúdie zatiaľ nie sú úplné a sú v štádiu spracovania.

Liečba hypertenzie má za cieľ dosiahnuť hodnotu pod 95. percentilom pre pohlavie, vek a výšku. Nemáme dostatok údajov o vzťahu medzi TK v detstve a hypertenziou (kardio-vaskulárnym rizikom) v dospelosti. Aj keď určitý nárast TK počas rastu dieťaťa je normálny, deti s vyššími hodnotami tlaku majú väčšiu pravdepodobnosť, že sa im vyvinie hypertenzia v dospelosti (tracking fenomén). Táto tendencia môže súvisieť s genetickými faktormi, ale aj so zaužívanými spô-

sobmi správania a životosprávy v rodinách. V začiatkovej fáze liečby hypertenzie, zvlášť primárnej, sa preto odporúčajú nefarmakologické opatrenia, ktoré by sa mali uplatňovať aj v prípade detí s prehypertenziou. Vplyv diéty s prevahou ovocia, zeleniny, nízkotučných mliečnych výrobkov doplnenej celozrnnými výrobkami s minimom červeného mäsa, sladkostí, sladených nápojov, nasýtených tukov a cholesterolu skúmala štúdia DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension). Táto štúdia bola prvá, ktorá ukázala hypotenzný efekt samotných diétnych opatrení. Štúdia TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study) skúmala vplyv zmien životného štýlu – redukcia nadváhy, zvýšená fyzická aktivita, obmedzenie príjmu soli a alkoholu na výšku TK. Výsledkom bolo okrem poklesu TK aj zlepšenie lipidového spektra. Farmakologická liečba by mala byť rezervovaná pre pacientov s hypertenziou I. stupňa, v prípade ktorých nefarmakologické opatrenia nevedli k žiaducemu poklesu TK. Pacienti s hypertenziou II. stupňa by mali byť medikamentózne liečení vždy. Pri výbere medikamentov je potrebné si uvedomiť, že ide o rastúci organizmus a preto je vhodné voliť overené, bezpečné lieky s minimom vedľajších účinkov.

Obr. 1 Algoritmus vyšetrovacieho postupu PLDD pri pozitívnom cholesterolovom teste (modifikované podľa 15)



OBEZITA DETÍ

V rozvinutom svete sa v poslednej dobe stala doslova pandémiou. V dospeljej populácii Slovenska bola prevalencia obezity v roku 2000 a 16,7 %. Obezita v detstve zvyšuje kardio-vaskulárne riziko v dospelosti. Jej liečba si vyžaduje komplexný prístup k životnému štýlu a zahŕňa edukáciu celej rodiny, zníženie enegetického príjmu v potrave a zvýšenie pohybovej aktivity. Hlavnou zásadou liečby obezity v detskom veku je udržanie hmotnosti pri pokračujúcom raste, čím postupne dosiahneme zníženie stupňa nadváhy. Drastické dietetické opatrenia nie sú vhodné. V prípade adolescentov po ukončení rastu je možné prikročiť aj k aktívnej redukcii hmotnosti.

Tab. 1 Rizikové faktory aterosklerózy detí a adolescentov.

Neovplyvniteľné	Ovplyvniteľné
Mužské pohlavie	Dyslipidémia (↑ TC, LDL-C, TAG, ↓HDL-C)
Pozitívna rodinná anamnéza	Arteriálna hypertenzia
	Obezita
	Diabetes mellitus
	Trombogénne faktory
	Fajčenie
	Psychický stres
	Nedostatočná fyzická aktivita

DYSLIPIDÉMIA

(najmä hypercholesterolémia) patrí medzi najvýznamnejšie ovplyvniteľné RF vzniku a rozvoja aterosklerózy. Podobne ako pri hypertenzii hlavnou úlohou liečby je dosiahnuť cieľové hodnoty parametrov tukového metabolizmu (Tab. 2). Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať deťom s pozitívnou rodinnou anamnézou poruchy lipidového metabolizmu a/alebo predčasnej aterosklerózy (koronárna alebo cievna mozgová príhoda, diabetes mellitus, dyslipidémia, obezita, hypertenzia, metabolický syndróm...).

KOMPLEXNÝ PRÍSTUP

je samozrejým predpokladom úspechu v primárnej prevencii kardio-vaskulárnych ochorení v detskom veku.

Najdôležitejšia je správna životospráva - stravovanie, zvýšenie fyzickej aktivity, prevencia stresu, vylúčenie fajčenia a užívania drog, edukácia o rizikách antikoncepcie mladých dievčat. Sú to všetko náročné úlohy, pretože predpokladajú aktívnu spoluprácu a zmenu životného štýlu nielen rodiny, ale celého okolia dieťaťa.

ZÁVER

K efektívnemu boju s rizikami ochorení kardio-vaskulárneho systému je potrebná zmena celospoločenskej klímy, a to je úloha nielen pre lekárov (pediatrov, kardiológov, internistov...), ale pre celú spoločnosť. Politici už roky deklarujú, že zdravie je ich prioritou, musia si však uvedomiť, že iba z deklarácií ešte nikto nevyzdravel, na realizáciu takého komplexného programu, ako je program NPPOSC, je potrebné vyčleniť aj dostatok prostriedkov. Dôsledná realizácia NPPOSC je jedinečnou šancou efektívneho boja proti kardio-vaskulárnym ochoreniam ako najčastejšej príčiny smrti v slovenskej populácii. Potom môžeme od pacientov požadovať aktívny prístup k svojmu zdraviu a od lekárov na všetkých úrovniach žiadať aktívnejšiu realizáciu vyššie citovaného NPPOSC. Aktívne vyhľadávanie rizikových detí a edukácia rodín o možnostiach pozitívneho ovplyvnenia ich zdravého vývoja je nezastupiteľnou úlohou pediatrov.

Treba si uvedomiť, že vývoj znalostí v tejto problematike je veľmi dynamický a niektoré odporúčania bude v blízkej budúcnosti zrejme potrebné korigovať.

Tab. 2 Hodnotenie sérových lipidov detí starších ako šesť rokov a adolescentov. dievčatá **

SÉROVÉ LIPIDY (MMOL/L)	ŽELATELNÉ HODNOTY	HRANIČNÉ HODNOTY	ABNORMÁLNE (RIZIKOVÉ) HODNOTY
TC	2,85 - < 4,10	4,10 - < 4,85	≥ 4,85
LDL - C	1,80 - < 2,60	2,60 - < 3,25	≥ 3,25
HDL - C	1,10 (1,25**) - < 1,85 (2,04**)	1,10 (1,25**) - > 0,85	≥ 0,85
TAG	0,42 - < 1,15	1,15 - < 1,50	≥ 1,50

Poznámka: Navrhované hodnoty sú prísnejšie ako hodnoty navrhnuté AHA. (Circulation 2002, 106, s. 143 - 160)

Literatúra:

1. Euro Heart Survey 2004; the European Society of Cardiology
2. Zdravotnícke ročenky SR. Ústav zdravotníckych informácií a štatistiky. Bratislava
3. Berenson, G. S., Srinivasan, S. R., Bao, W. et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: the Bogalusa Heart Study. N. Engl. J. Med., 1998; 338, s: 1650 - 1656.
4. Freedman, D. S., Dietz, W. H., Srinivasan, S. R., Berenson, G. S. The relation of overweight to cardiovascular risk factors among children and adolescents: The Bogalusa Heart Study. Pediatrics, 103, 1999; s: 1175 - 1182.
5. McGill, H. C. Jr., McMahan, C. A., Herderick, E. E. et al. Effects of coronary heart disease risk factors on atherosclerosis of selected regions of aorta and right coronary artery. PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000; 20, s: 836 - 845.
6. Relationship of atherosclerosis in young men to serum lipoprotein cholesterol concentration and smoking: A preliminary report from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. JAMA, 1990; 264, s: 3018 - 3024.
7. Mahoney, L. T., Burns, T. L., Stanford, W. et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with

coronary artery calcification in young adults: the Muscatine Study. J Am Coll Cardiol, 1996; 27, s: 277 - 284.

8. Šamánek, M., Urbanová, Z. Prevence aterosklerózy v dětském věku. Galén, Praha, 2003; s: 213
9. Metodický pokyn pre primárnu prevenciu srdcovo-cievnych ochorení u detí a dospelých. Vestník Ministerstva zdravotníctva SR 2004; čiastka 49 - 51, s: 404 - 407.
10. Odporúčania pre diagnostiku a liečbu dyslipidémii u detí a adolescentov. Slovenská asociácia aterosklerózy a Slovenská pediatrická spoločnosť. Pediatria pre prax, 2011; 12 (Suppl. 1)
11. Národný program prevencie ochorení srdca a ciev dospelých. <http://www.uvzsr.sk/docs/info/podpora/NPPOC.pdf>
12. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents: Summary. Pediatrics 2011; 128; Suppl. 5; s: 213 - 256
13. Čizmarová, E. Terapie juvenilnej hypertenzie. Cardiol. 2005; 14 (4); s. 154 - 160

Adresa pre korešpondenciu:

MUDr. Viera Vršanská, CSc.,
NÚSCH, a. s., Detské kardiocentrum
Limbová 1, 833 51 Bratislava
tel.: +421(2) 59371233, e-mail: vrsanska@dkc-sr.sk

POZNÁMKY:

PARTNERI:



Bayer HealthCare



bedeker zdravia

Praktická a preventívna kardiológia
Odborná príloha časopisu
Bedecker zdravia

ODBORNÝ GARANT:

prof. MUDr. Iveta Šimková, CSc., FESC, FACC

REDAKČNÁ RADA:

prof. MUDr. Ladislav Hegyi, DrSc.

prof. MUDr. Peter Krištúfek, CSc.

prof. MUDr. Ján Breza, DrSc.

prof. MUDr. Milan Kokavec, PhD.

VYDAVATEL:

RE-PUBLIC s.r.o.

Sídlo: Trnavská 28, 821 08 Bratislava

Office: Cukrová 14, 813 39 Bratislava

RIADITEĽKA:

Mgr. Iveta Kožková

ACCOUNT MANAGER:

Mgr. Iva Hložková

Tel: 02/59 324 226

EDITORKA:

Mgr. Ivana Baranovičová

Tel: 02/59 324 224

JAZYKOVÁ KOREKTORKA:

Mgr. Zuzana Voštenáková

ADMINISTRÁCIA:

Mgr. Katarína Kožková

Tel: 02/59 324 225

GRAFICKÁ ÚPRAVA:

GREP grafika & propagácia

Sylvia Chladná

TLAČ:

Devin Printing House, 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 zadávatelia. 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 nepríjemnosti, ktoré by mohli vzniknúť nedodržaním tejto povinnosti.



Tolucombi je prvý generický telmisartan s hydrochlorotiazidom vo fixnej kombinácii na Slovensku za výhodnú cenu ⁽¹⁾.

NOVINKA

Tolucombi®

telmisartan a hydrochlorotiazid
Tablety 80 mg/12,5 mg and 80 mg/25 mg



DOBRE SPRÁVY NA KAŽDÝ DEŇ.

Tolucombi 80 mg/12,5 mg tablety, Tolucombi 80 mg/25 mg tablety

Tablety. Každá tableta obsahuje 80 mg telmisartanu a 12,5 mg hydrochlorotiazidu alebo 80 mg telmisartanu a 25 mg hydrochlorotiazidu. Pomocná látka: monohydrát laktózy, sorbitol. **Terapeutické indikácie:** Liečba esenciálnej hypertenzie. Tolucombi fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný samotným telmisartanom. Tolucombi fixná kombinácia dávky (80 mg telmisartanu/25 mg hydrochlorotiazidu) je určená pre dospelých, u ktorých krvný tlak nie je adekvátne kontrolovaný s Tolucombi 80 mg/12,5 mg (80 mg telmisartanu/12,5 mg hydrochlorotiazidu) alebo pre pacientov, ktorí boli predtým stabilizovaní na telmisartane a hydrochlorotiazide podávaných osobitne. **Dávkovanie a spôsob podávania:** Pred zmenou na fixnú kombináciu dávok sa odporúča individuálna titrácia dávky každej z dvoch zložiek. Keď je to klinicky vhodné, možno zvážiť priamy prechod z monoterapie na fixnú kombináciu. Deti a dospievajúci: Bezpečnosť a účinnosť Tolucombi u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. **Spôsob podania:** Tablety Tolucombi sa podávajú perorálne jedenkrát denne a majú sa užívať s tekutinou, s jedlom alebo bez jedla. **Kontraindikácie:** Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok, precitlivosť na iné látky, odvodené od sulfónamidov (keďže hydrochlorotiazid je liečivo odvodené od sulfónamidov), druhý a tretí trimester gravidity, cholestáza a obštrukčné choroby žílčových ciest, ťažké poškodenie funkcie pečene, ťažké poškodenie funkcie obličiek (klírens kreatinínu <30 ml/min), ťažko liečiteľná hypokaliémia, hyperkalcémia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Tolucombi sa nemá podávať pacientom s cholestázou, obštrukčnými žílčovými poruchami alebo ťažkou pečehovou nedostatočnosťou pretože telmisartan sa prevažne vylučuje žlčou. Tak ako pri iných antihypertenzívach, nadmerná redukcia tlaku krvi u pacientov s ischemickou kardiopatiou alebo ischemickou kardiovaskulárnou chorobou môže viesť k infarktu myokardu alebo cievnej mozgovej príhode. **Liekové a iné interakcie:** Pri súbežnom podávaní litia s inhibítormi enzýmu konvertujúceho angiotenzín sa hlásili reverzibilné zvýšenia koncentrácií litia v sére a toxicita. Telmisartan môže zvýšiť hypotenzný účinok iných antihypertenzív. **Gravidita a laktácia:** Užívanie antagonistov receptora angiotenzínu II sa neodporúča počas prvého trimestra gravidity. Použitie antagonistov receptora angiotenzínu II je kontraindikované počas druhého a tretieho trimestra gravidity. Keďže nie sú dostupné informácie o používaní Tolucombi počas laktácie, Tolucombi sa neodporúča a má sa použiť alternatívna liečba s vhodnejším bezpečnostným profilom pre obdobie dojčenia, zvlášť pre dojčenie novorodencov a predčasne narodených detí. **Nežiaduce účinky:** časté a menej časté: Závrata, tachykardia, arytmie, vertigo, hnačka, sucho v ústach, plynatosť, bolesť chrbta, svalové kŕče, myalgia. **Dátum revízie textu:** marec 2013 **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko. **Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis. Pred predpísaním si prosím prečítajte úplnú informáciu o produkte (SPC).** Určené pre odbornú verejnosť.

Úplnú informáciu o lieku získate na adrese: KRKA Slovensko, s.r.o., Mlynské Nivy 45, 821 09 Bratislava, www.krka.sk

Literatura:

1. Kategorizácia platná od 1.8.2013
2. SPC Tolucombi



Xarelto® na prevenciu CMP a SE u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni¹

Xarelto® 20 mg* 1x denne¹ zabráni ďalším 21 % CMP a SE^{a, 2}

Správna voľba pre vašich pacientov s nevalvulárnou FP



Názov lieku: Xarelto 2,5 mg, 10 mg, 15 mg a 20 mg filmom obalené tablety. **Zloženie lieku:** Každá tableta obsahuje 2,5 mg/10 mg/15 mg/20 mg rivaroxabanu. **Lieková forma:** Filmom obalená tableta.

Terapeutické indikácie: Xarelto 2,5 mg: Pri súčasnom podaní so samotnou kyselínou acetylsalicylovou (ASA) alebo s ASA a klopídogrelom alebo tiklopidinom, indikovaný na prevenciu aterosklerotických príhod u dospelých pacientov po akútnom koronárnom syndróme (ACS) pri zvýšených hodnotách kardiolých biomarkerov. Xarelto 10 mg: Prevencia venózneho tromboembolizmu (VTE) u dospelých pacientov, ktorí absolvovali elektívny chirurgický výkon na nahradenie bedrového alebo kolenného kĺbu. Xarelto 15 a 20 mg: Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u dospelých pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, ako je kongestívne srdcové zlyhanie, hypertenzia, vek > 75 rokov, diabetes mellitus, prekonalná cievna mozgová príhoda alebo tranzitória ischemická atak. Liečba hlbokého žilového tromboembolizmu (DVT) a pľúcnej embólie (PE) a prevencia rekurencie DVT a PE u dospelých. **Ďalšie údaje o spôsobe podávania:** Xarelto 2,5 mg: Odporúčaná dávka je 2,5 mg dvakrát denne. Pacienti majú užívať aj dennú dávku 75 – 100 mg ASA alebo dennú dávku 75 – 100 mg ASA a k tomu ešte 75 mg klopídogrelu alebo štandardnú dennú dávku tiklopidínu. Liečba liekom Xarelto má začať čo najskôr po stabilizácii príhody ACS (vrátane procedúr revascularizácie) najskôr 24 hodín po prijatí do nemocnice a v čase, keď by mala byť parenterálna antikoagulačná liečba obvykle ukončená. Ak dôjde ku vynechaniu dávky, pacient má pokračovať s pravidelnou dávkou, ktorá je odporúčaná ako ďalšia v pôvodne naplánovanom čase. Dávka sa nemá zdvojnásobiť, aby nahradila vynechanú dávku. Poškodenie funkcie obličiek: Použitie sa neodporúča u pacientov s kľeskom kreatinínu < 15 ml/min. Xarelto 10 mg: odporúčaná dávka je 10 mg rivaroxabanu, ktorá sa užíva perorálne jedenkrát denne. Začiatková dávka sa má užívať 6 až 10 hodín po chirurgickom výkone za predpokladu, že sa potvrdila hemostáza. Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický výkon na bedrovom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 5 týždňov. Pre pacientov, ktorí absolvovali veľký chirurgický výkon na kolennom kĺbe, sa odporúča dĺžka liečby 2 týždne. Poškodenie funkcie obličiek: Použitie sa neodporúča u pacientov s kľeskom kreatinínu < 15 ml/min. Xarelto 15 a 20 mg: Prevencia cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie: Odporúčaná dávka je 20 mg jedenkrát denne, čo je aj odporúčaná maximálna dávka. Liečba Xarelto má byť dlhodobá pod podmienkou, že prospech prevencie cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie prevyšuje riziko krvácania. Ak sa vynechá dávka, pacient má okamžite užiť Xarelto a pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užívať dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechaných dávok. Liečba DVT, liečba PE a prevencia rekurencie DVT a PE: odporúčaná dávka na začiatkovú liečbu akútnej DVT alebo PE je 15 mg dvakrát denne počas prvých troch týždňov, potom pokračuje liečba a prevencia rekurencie DVT a PE 20 mg jedenkrát denne. Dĺžka liečby sa má po dôkladnom zhodnotení prospechu liečby voči možným rizikám krvácania posúdiť individuálne. Krátkodobá liečba (aspoň 3 mesiace) má vychádzať z tranzitórnych rizikových faktorov (napr. nedávny chirurgický výkon, úraz, imobilizácia) a dlhodobá liečba má vychádzať z trvalých rizikových faktorov alebo idiopatickej DVT alebo PE. Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby 15 mg dvakrát denne (1–21. deň), pacient má okamžite užiť Xarelto, aby sa zabezpečilo, že uží 30 mg Xarelto denne. V takomto prípade možno naraz užiť dve 15 mg tablety. Pacient má pokračovať pravidelným užívaním 15 mg dvakrát denne podľa odporúčania na nasledujúci deň. Ak sa vynechá dávka počas fázy liečby jedenkrát denne (22. deň a ďalšie dni), pacient má okamžite užiť Xarelto a pokračovať nasledujúci deň s užívaním jedenkrát denne podľa odporúčania. V priebehu jedného dňa sa nemá užívať dvojnásobná dávka, ako náhrada vynechaných dávok. Poškodenie funkcie obličiek: Použitie sa neodporúča u pacientov s kľeskom kreatinínu < 15 ml/min. U pacientov so stredne ťažkým kľeskom kreatinínu 30 – 49 ml/min alebo ťažkým kľeskom kreatinínu 15 – 29 ml/min poškodením funkcie obličiek sa používa nasledovné odporúčané dávkovanie: Na prevenciu cievnej mozgovej príhody a systémovej embolizácie u pacientov s nevalvulárnou fibriláciou predsieni je odporúčaná dávka 15 mg jedenkrát denne. Na liečbu DVT, liečbu PE a na prevenciu rekurencie DVT a PE: Pacienti sa majú užívať 15 mg dvakrát denne počas prvých 3 týždňov. Potom je, odporúčaná dávka 20 mg jedenkrát denne. Zníženie dávky z 20 mg na 15 mg jedenkrát denne sa má zvážiť iba vtedy, ak vyhodnotíte riziko krvácania u pacienta prevyšuje riziko rekurencie DVT a PE. U pacientov s miernym poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávky. **Kontraindikácie:** Xarelto 2,5 mg: Prečistitosť na liečbu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Zranenie alebo stav s významným rizikom závažného krvácania, ako je súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávne poranenie mozgu alebo chrbtice, nedávny chirurgický zákrok na mozgu, chrbtici alebo operácia oči, nedávne intrakraniálne krvácanie, známe alebo predpokladané varixy pažeráka, arteriovenózne malformácie, vaskulárna aneuryzma alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne abnormality. Súbežná liečba inými antikoagulantmi, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparin, dalteparin, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulantmi (warfarín, dabigatran, apixaban, atď.) s výnimkou okolností na liečbu rivaroxabanom alebo s rivaroxabanom alebo pri podávaní UFH v dávkach nevyhnutných na udržanie priechodnosti centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov. Súbežná liečba ACS antiagregačnou liečbou u pacientov s prekonalnou mozgovou príhodou alebo tranzitórnym ischemickým atakom (TIA). Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C. Gravidita a laktácia. Xarelto 10 mg: Prečistitosť na liečbu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C. Gravidita a laktácia. Xarelto 15 a 20 mg: Prečistitosť na liečbu alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok. Klinicky významné aktívne krvácanie. Lieze alebo stav s významným rizikom závažného krvácania, ako sú súčasné alebo nedávne gastrointestinálne ulcerácie, prítomnosť malígnych novotvarov s vysokým rizikom krvácania, nedávny chirurgický výkon na mozgu, mieche alebo oči, iné nedávne poškodenie mozgu, chrbtice, intrakraniálne krvácanie, známe alebo predpokladané varixy pažeráka, arteriovenózne malformácie, cievne aneuryzmy alebo závažné intraspinálne alebo intracerebrálne cievne abnormality. Súbežná liečba inými antikoagulantmi, napr. nefrakcionovaným heparínom (UFH), nízkomolekulárnymi heparínmi (enoxaparin, dalteparin, atď.), derivátmi heparínu (fondaparinux, atď.), perorálnymi antikoagulantmi (warfarín, dabigatran, apixaban, atď.) sa neodporúča, s výnimkou okolností zmeny liečby na rivaroxaban alebo s rivaroxabanom alebo sa UFH podáva v dávkach potrebných na udržanie priechodnosti centrálnych žilových alebo arteriálnych katétrov. Ochorenie pečene súvisiace s koagulopatiou a klinicky významným rizikom krvácania, vrátane cirhotických pacientov s Childovým-Pughovým typom B a C. Gravidita a laktácia. **Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní:** Riziko hemorágie: rovnako ako pri iných antikoagulantoch, aj u pacientov užívajúcich Xarelto, sa musia starostlivo sledovať znaky krvácania. Pri stavoch so zvýšeným rizikom krvácania sa odporúča používať tento liek s opatrnosťou. Ak dôjde ku závažnému krvácaniu, podávanie Xarelto sa musí prerušiť. Moci sa pri liečbe rivaroxabanom bežne nevyžaduje monitorovanie expozície, hladiny rivaroxabanu namerané pomocou kalibrovaného kvantitatívneho testu anti-faktora Xa môžu byť užitočné vo výnimočných situáciách, kde znalosť expozície rivaroxabanu môže pomôcť definovať klinické rozhodnutie, napr. pri predávkovaní a neodkladnom chirurgickom zákroku. Neodporúča sa: u pacientov, ktorí súbežne dostávajú systémovú liečbu silnými inhibítormi CYP3A4 aj P-gp: napr. azolové antimykotiká alebo inhibítory proteázy HIV, u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania, u pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek (kľeskom kreatinínu < 15 ml/min), u detí do 18 rokov, u pacientov súbežne liečených dronederanomom. 10 mg: po operácii zlomeniny bedrového kĺbu. 15/20 mg: na liečbu akútnej pľúcnej embólie, u pacientov s náhradnými srdcovými chlopkami. Použitie s opatrnosťou: u pacientov s kľeskom kreatinínu 15 – 29 ml/min, u pacientov so stredne ťažkým poškodením funkcie obličiek, ktorí súbežne užívajú iné lieky, ktoré zvyšujú plazmatické koncentrácie rivaroxabanu, u pacientov súbežne liečených liekmi ovplyvňujúcimi hemostázu alebo silnými inhibítormi CYP3A4, u pacientov so zvýšeným rizikom krvácania. 2,5 mg: Opatrnosť je nutná, ak sa pacienti súbežne liečia liekmi, ktoré ovplyvňujú hemostázu, ako sú nesteroidné protizápalové (NSA), kyselina acetylsalicylová (ASA), inhibítory agregácie trombocytov. U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu. 10 mg: ak je neuroaxiálna anestézia (spinalná epidurálna anestézia) alebo spinalná epidurálna punkcia. 15/20 mg: Špecifické odporúčanie na dávkovanie treba uplatniť u pacientov so stredným až závažným poškodením obličiek, v súlade s praxou antikoagulačnej liečby sa počas liečby odporúča klinické sledovanie. U pacientov s rizikom vzniku ulcerózneho gastrointestinálneho ochorenia možno zvážiť vhodnú profylaktickú liečbu. Xarelto obsahuje látkozá. **Nesúladné účinky:** Časť: anémia, závrat, bolesť hlavy, krvácanie do oka, hypotenzia, hematóm, krvácanie z nosa, hemoptýza, krvácanie z ďasien, krvácanie do gastrointestinálneho traktu, bolesť brucha a gastrointestinálneho traktu, dyspepsia, nauzea, zápcha, hnačka, vracanie, vyrážka, ekchymóza, krvácanie do kože a podkožné krvácanie, bolesť v končatinách, krvácanie do urogenitálneho traktu, poškodenie funkcie obličiek, horúčka, periférny edém, znížená celková sila a energia, zvýšenie transamináz, postprocedurálna hemorágia, kontúzia, mokvanie rany. Menšie časté: trombocytopénia, alergická reakcia, alergická dermatitída, cerebrálna a intrakraniálna hemorágia, synkopa, tachykardia, zvýšená laktácia, abnormalná funkcia pečene, žihľavka, hematórty, pocit nepohody, zvýšený bilirubín, zvýšená alkalická fosfatáza v krvi, zvýšená LDH, zvýšená lipáza, zvýšená amyláza, zvýšená GGT. Zriedkavé: žltica, svalová hemorágia, lokalizovaný edém, zvýšený konjugovaný bilirubín, cievne pseudoaneurizmy. Neznáme: syndróm kompartmentu sekundárne po krvácaní, zlyhanie obličiek/akútne renálne zlyhanie, ktoré vznikne sekundárne po krvácaní dostatočne silnom na vyvolanie hypoperfúzie. **Výdej lieku:** Výdej lieku je viazaný na lekárske predpis. Liek je hradený z verejného zdravotného poistenia. Odrážel rozhodnutia o registrácii: Bayer Pharma AG, Berlín, Nemecko. **Registračné číslo:** EU/1/08/472/001-033. Pred predpisovaním lieku sa prosím, podrobne oboznámite s úplným znením Súhrnu charakteristických vlastností lieku. **Dátum revízie textu:** 05/2013. **Dátum prípravy materiálu:** 07/2013.

Referencie:

1. Xarelto SPC (Súhrn charakteristických vlastností lieku), máj 2013.
 2. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365(10):883-891.
- * Pri stredne ťažkom poškodení funkcie obličiek (kľ. kreat. 30 – 49 ml/min): redukovať pokračujúcu dávku na raz denne 15 mg, pri ťažkom poškodení funkcie obličiek (kľ. kreat. 15 – 29 ml/min): redukovať pokračujúcu dávku na raz denne 15 mg, podávať s opatrnosťou (obmedzené klinické údaje)
- a) Porovnanie s warfarínom počas štúdie liečby.
FP – Fibrilácia predsieni, CMP – Cievna mozgová príhoda, SE – Systémová embolizácia.

