

Terapia zlyhania srdca: problémy a perspektívy

Fedor Šimko

**ÚPF a III.int.kl., Lekárska fakulta UK,
Bratislava**

Prof.Gvozdják

Prof.Bada

Prof.Cigánek

Prof.Riečanský

Prof. I. Pecháň

Prof.Pelouch

Prof.Bretschneider

Prof.Gebhard

Prof.Reiter

Prof.Ošťádal

Prof.Hulín

Prof.Fízel'

Prof.Zlatoš

Prof.M.Turčáni

Dr.Pecháňová

Dr.Bernátová

Doc.Torok

Prof.Zeman

Kristína Krajčirovičová

Dr.Paulis

Dr.Ľupták

Dr.Matúšková

Dr. Bednárová

Dr.Mullerová

Sir Beamish:

Zlatý vek kardiológie

je zlatým vekom

zlyhania srdca

Terapia ZS 1950:

Kľud na lôžku + sedácia

Obmedziť príjem sodíka

Digitalis

Veneseckia

Morfium + ortuťové diuretiká

Perspektívy terapie ZS –

-**Genetika** monogénných a polygénných chorôb

-**Farmakogenetika** (polymorfizmy ACE, AT1, BR, alfa 2 R, alfa aducín)

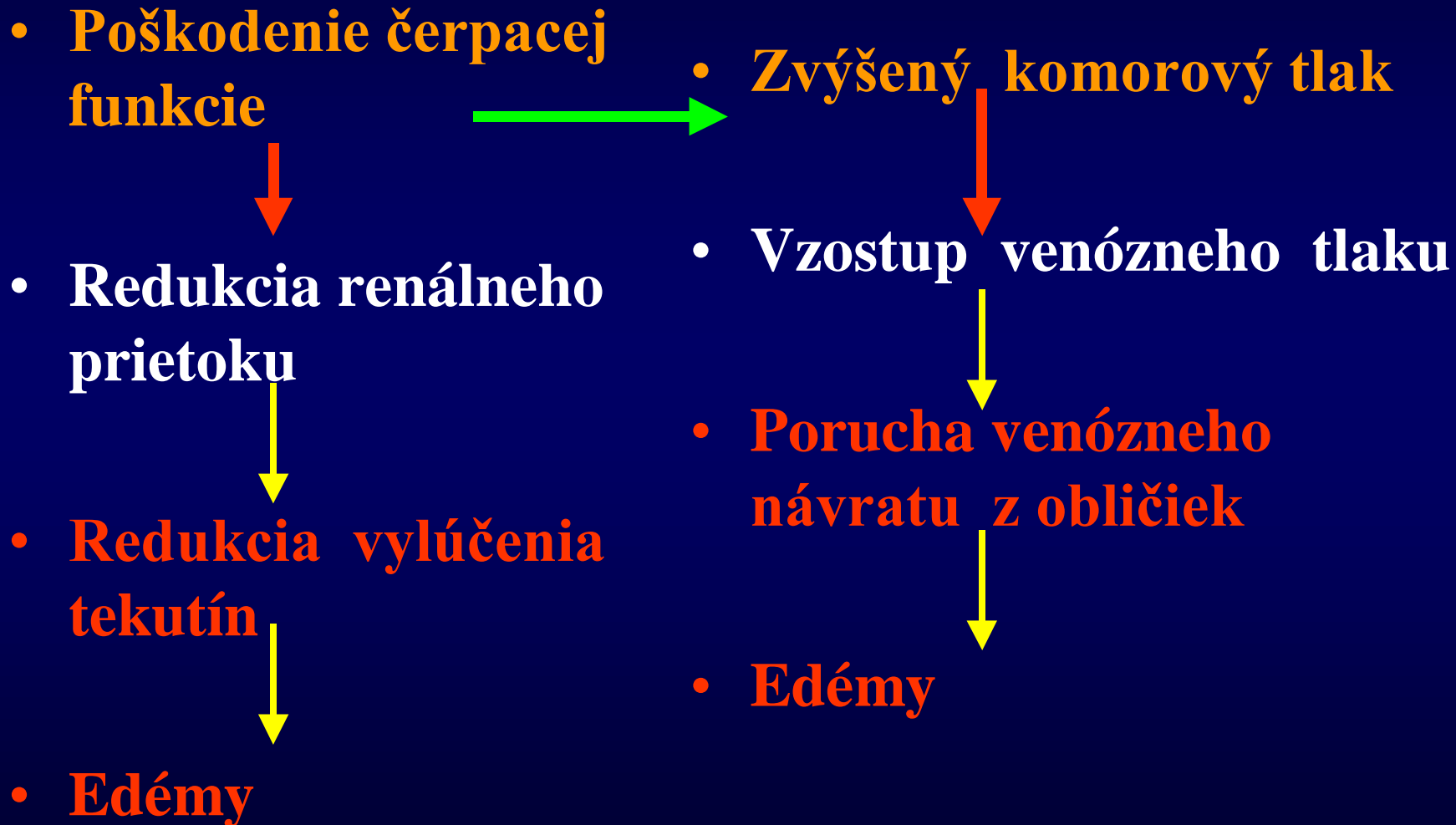
-Náhrada CMC – **bunková terapia** (kmeňové a progenitorové)

-**Mechanická** podpora

Prediktory prognózy pri ZS – redukcia kontraktility

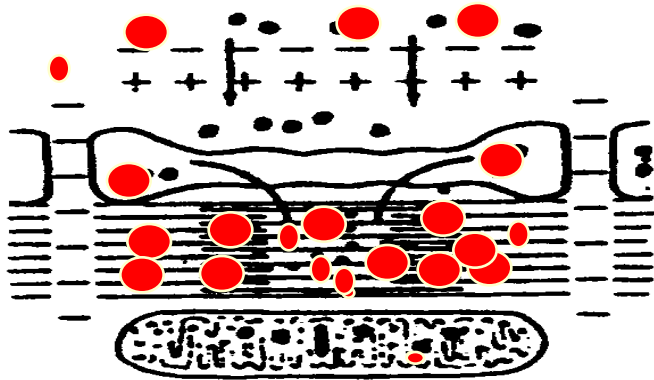
- **EF- pri ľahkom a strednom ZS**
- **Kardiorakálny index**
- **BNP**

Edematóznny model ZS

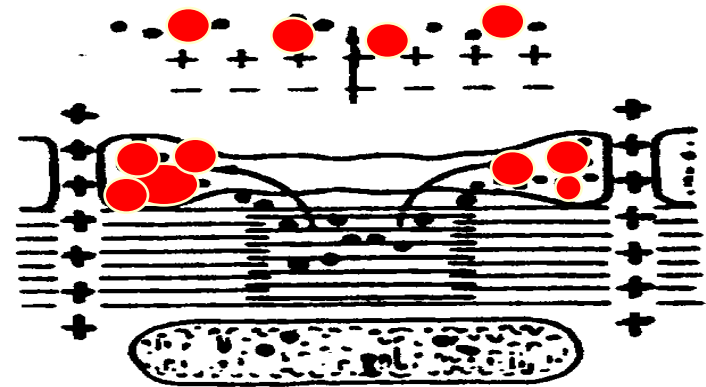


NORMAL HEART REST

EXCITATION-CONTRACTION

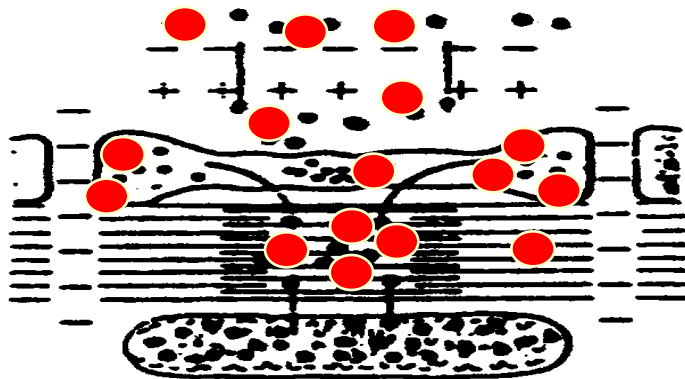


RELAXATION

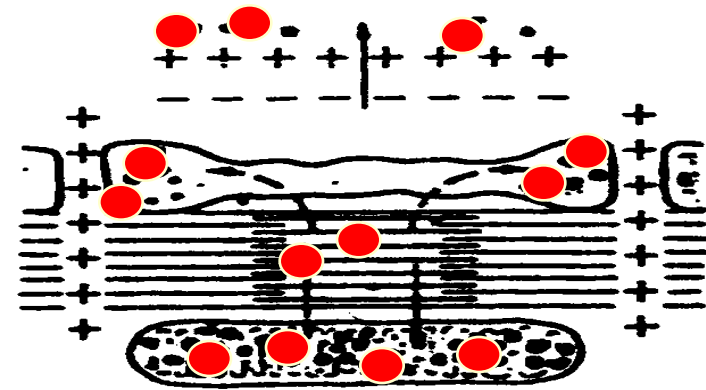


Pathologic heart

EXCITATION-CONTRACTION



RELAXATION



Hypotéza:

Porucha čerpacej funkcie = porucha metabolizmu kalcia

Zvýšenie ponuky kalcia = zlepšenie čerpacej funkcie funkcie

zlepšenie čerpacej funkcie = lepšia prognóza

Digitalisové lieky- prvá voľba

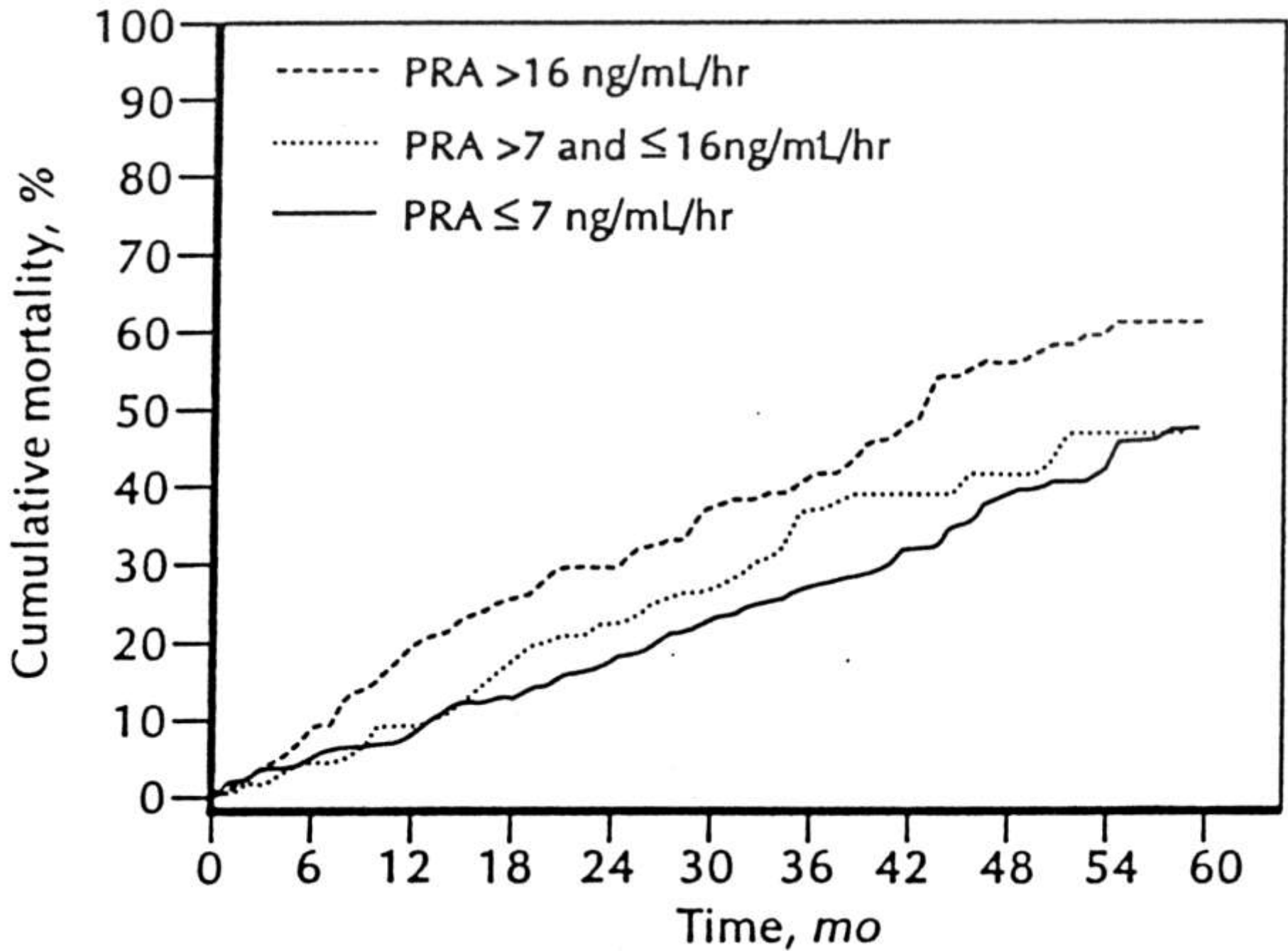
Diuretiká – druhá voľba

Prediktor prognózy pri CHZS – neurohumorálna aktivácia

Hladina noradrenalínu

Hladina renínu

Hladina endotelínu



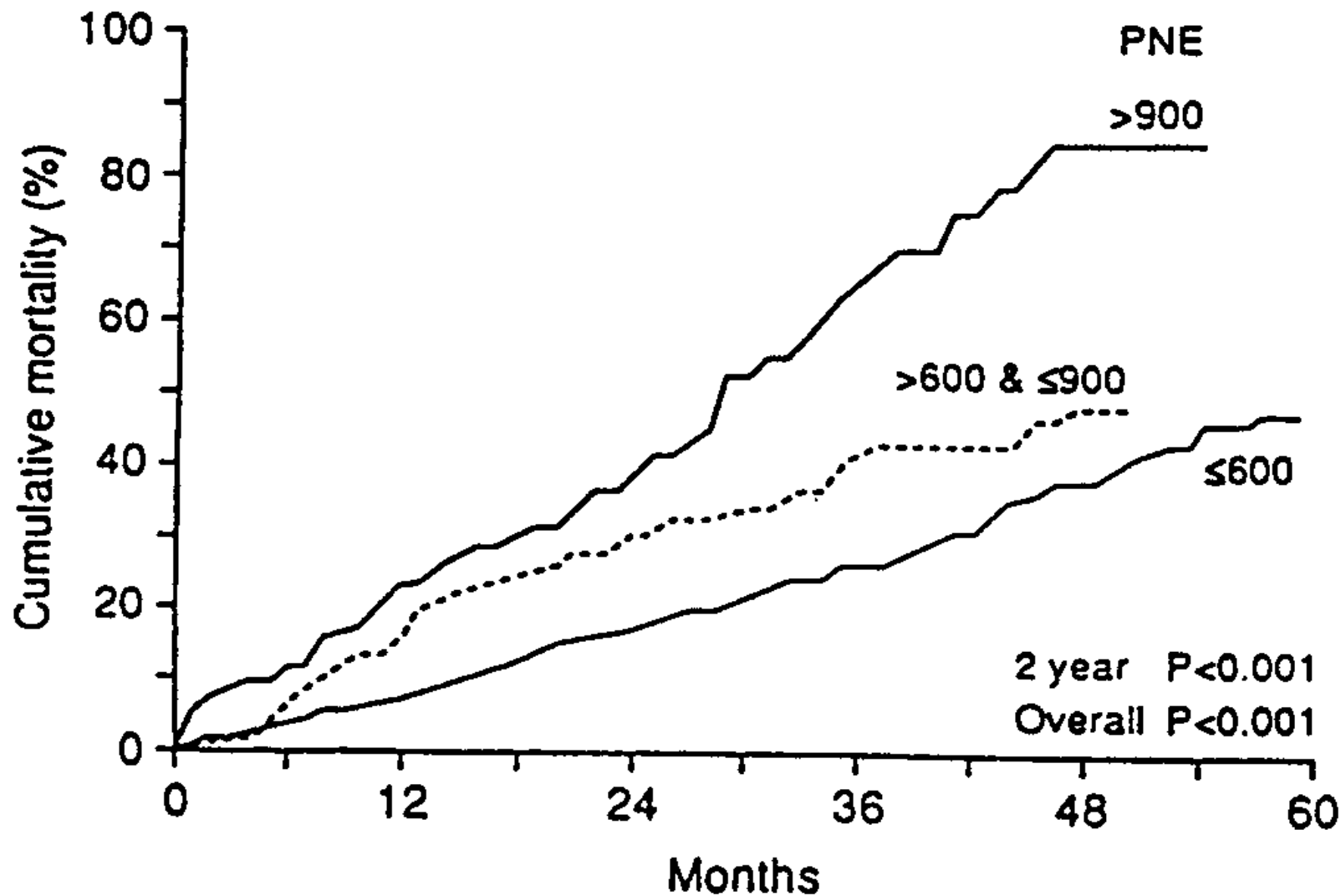


Fig. 1. The effect of increasing levels of plasma norepinephrine (PNE) on mortality in patients with congestive heart failure. [Adapted from Ref. 34.]

Neurohumorálna aktivácia

```
graph TD; A[Neurohumorálna aktivácia] --> B[Pozitívny efekt –  
Zvýšenie SV a MV]; A --> C[Negatívny efekt  
Patologická remodelácia];
```

Pozitívny efekt –

**Zvýšenie SV a
MV**

Negatívny efekt

**Patologická
remodelácia**

ACE inhibitory a ZS

| Trial | ACE I | % zmeny mortality |
|--------------|---------------------|--------------------------|
| SAVE | captopril | from 25 to 20% |
| TRACE | trandolapril | from 42 to 35% |
| AIRE | ramipril | from 23 to 17% |
| SOLVD | enalapril | from 40 to 35% |

Bokátory ang II (AT1) receptorov -ARB

| Trial | ARB vs. ACEI | % mortality |
|-----------------|---------------------|---------------------------|
| ELITE | losartan | from 9 % to 5% |
| ELITE II | losartan | from 16 % to 17.7% |

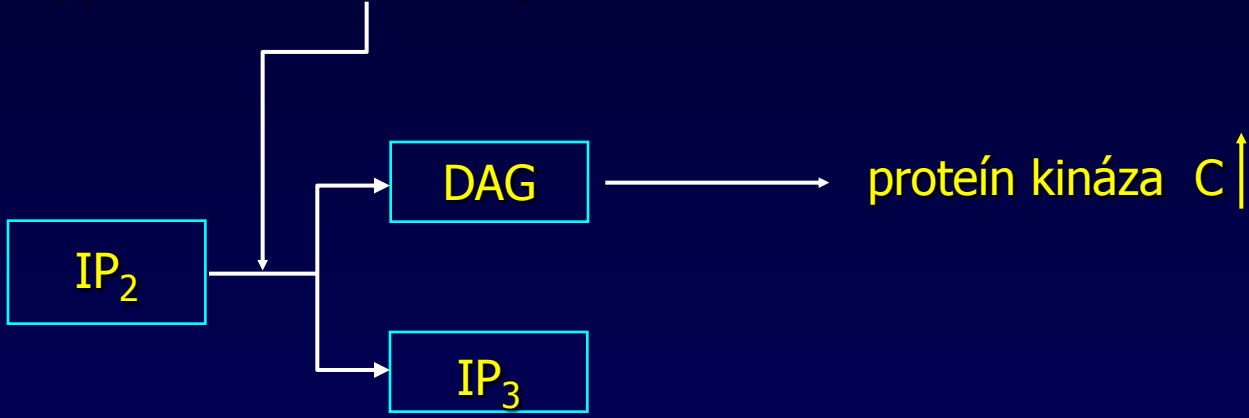
Blokátory aldosterónu

| Trial | ACEI + AldB | % mortality |
|----------------|----------------------|-----------------------|
| RALES | spironolaktón | redukcia o 30% |
| Ephesus | eplerenón | redukcia o 16% |

AT₁ receptor

Ca²⁺

Gq protein → Fosfolipáza C



Sarkoplasmatické retikulum

Ca²⁺

MAP kináza

c-fos → FOS

c-jun → JUN

Bunkový rast

Vzostup kontraktivity

Inotropné trialy

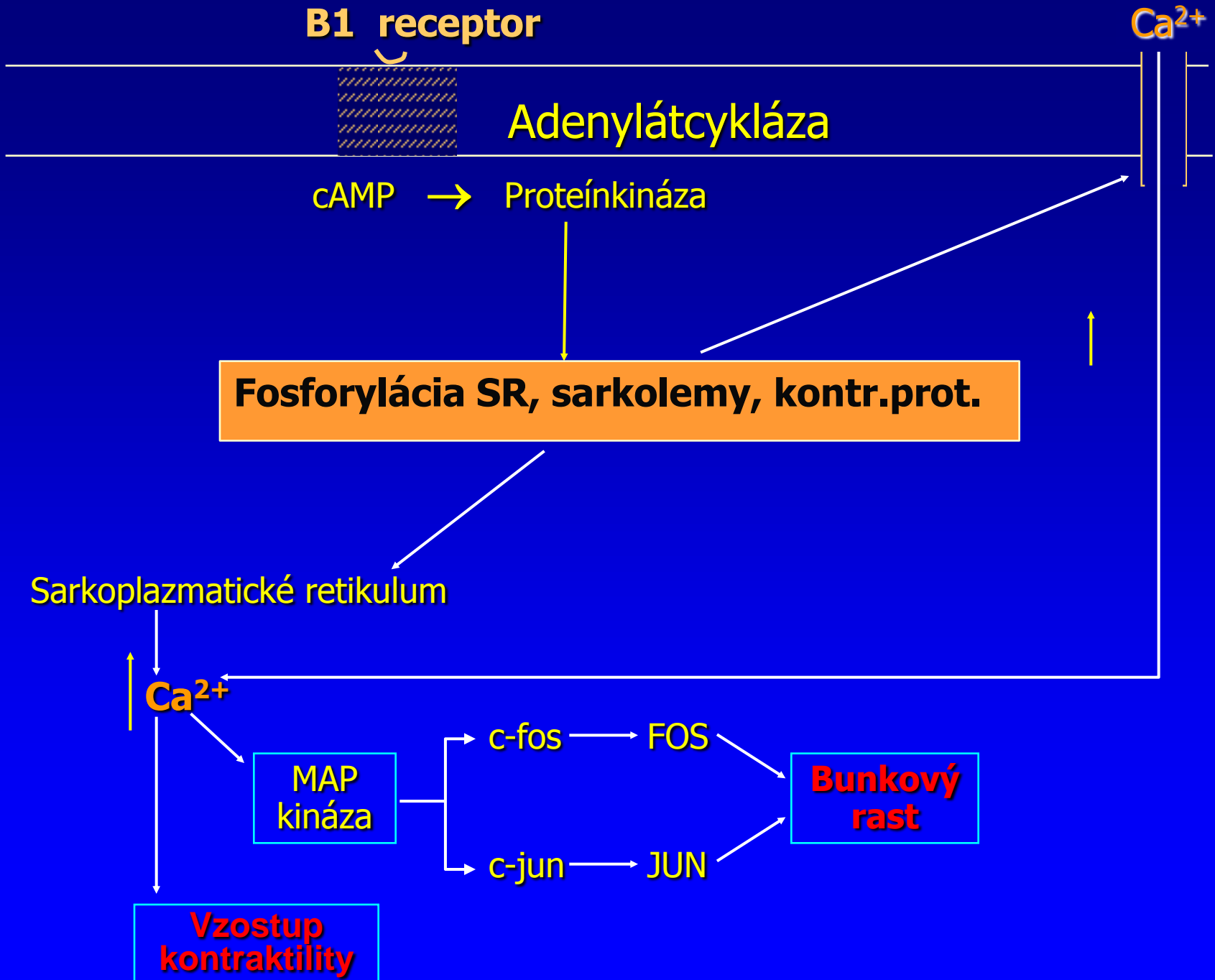
| Trial | ACEI + Drug | % mortality - vzrast |
|-------------------|--------------------|---------------------------------|
| PROMISE | Milrinone | from 24 % to 30 % |
| XAMOTEROL | Xamoterol | from 4 % to 9 % |
| VEST | Vesnarinone | from 19 % to 23 % |
| PRIME - II | Ibopamine | from 20 % to 25 % |

Inotropic trials

| Trial | ACEI + inotr.drug | % mortality |
|--------------|--------------------------|--------------------|
|--------------|--------------------------|--------------------|

-

| | | |
|------------|----------------|---|
| DIG | digoxin | from 35,1% to 34,8% + sympt. zlepšenie |
|------------|----------------|---|

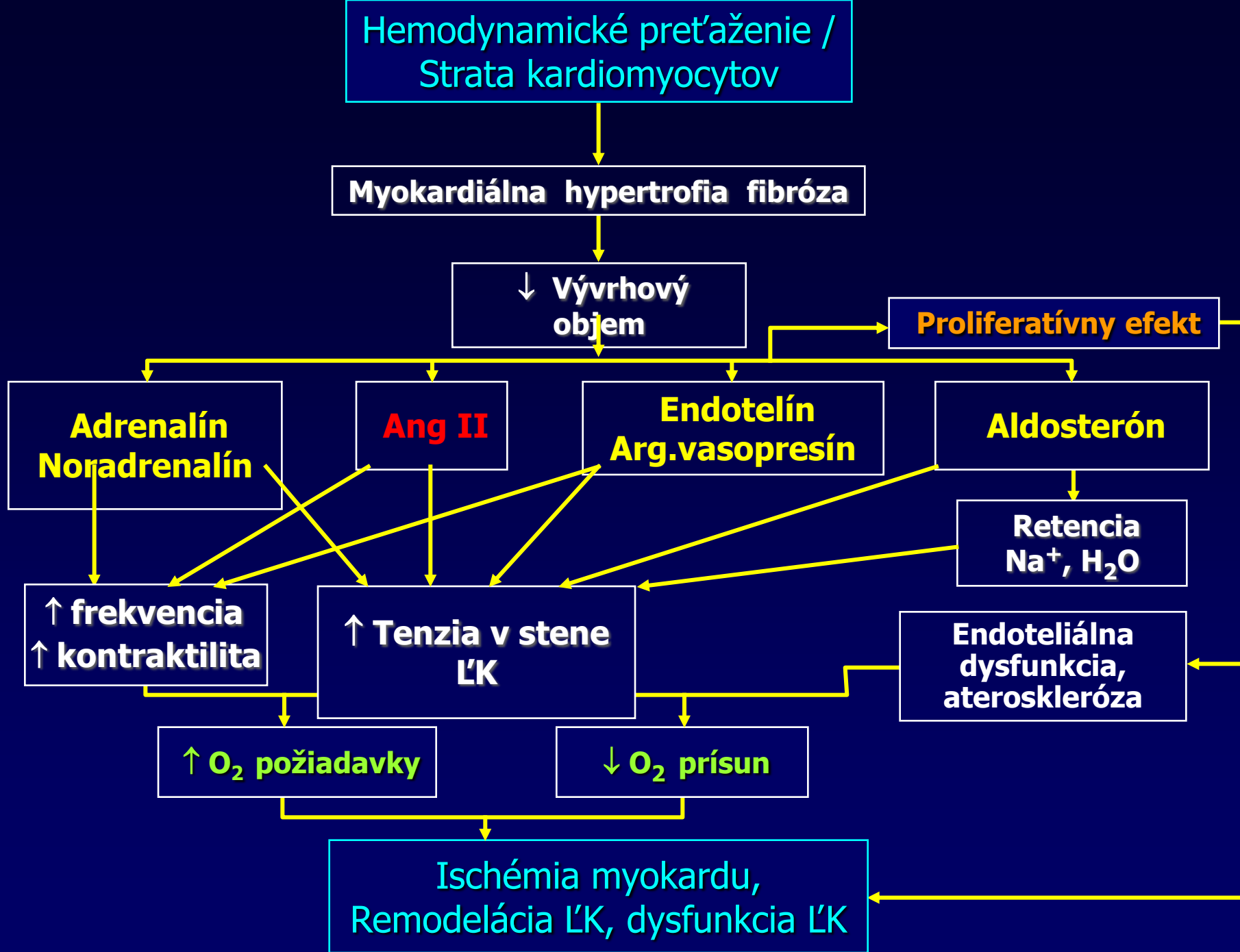


Beta blokátor

| Trial | ACEI + BB | % mortality |
|-------------------|-------------------|-------------------------|
| CIBIS II | bisoprolol | from 17 to 12% |
| Merit HF | metoprolol | from 11 to 7% |
| COPERNICUS | carvedilol | from 20 to 12% |
| N. America | carvedilol | from 7.8 to 3.2% |

Blokátory kalciových kanálov

| Trial | ACEI + Drug | % mortality |
|-------------------|--------------------|-------------------------|
| PRAISE | amlodipine | from 33 % to 28% |
| V-Heft III | felodipine | from 13% to 14% |
| PRAISE II | amplodipine | from 32 % to 34% |
| MACH 1 | mibefranil | from 24% to 27% |



Pád dogiem v liečbe ZS

Prvá voľba – pozitívne inotropné látky

Beta blokátory – kontraindikované pri ZS

Pád nádejí v liečbe ZS

Blokátory endotelínu

ANP

PGI₂

Čo je chybné v našej predstave ZS?

Kalcium nie je najdôležitejšie pri ZS

Kalcium je dôležité, ale nie množstvo, ale **kompartmentalizácia**

ATP je dôležitejšie ako kalcium

Neurohumorálna aktivácia je rozhodujúca, ale nie kvôli inotropii, ale pre negatívnu remodeláciu -alebo

Všetko je inak

Redukcia mortality

ACEI

25%

ARB

25%

AldB

15-30%

BB

30%

Redukcia mortality

Ideálny trialový pacient:

**ACEI + ARB + AldB + BB -
redukcia mortality cca 60%**

Bežná populácia :

Benefit ????? 10-15% ??

Perspektívy terapie ZS:

Nové lieky? - takmer nemožné (M. Packer)

-Vytážiť spektrum liekov (ACEI,ARB,BB,ALDB)

- Vytážiť dávky

-Liečiť skoro – NYHA I

-Liečba diastolickej dysfunkcie

-Nemocnice na terapiu ZS

Journal of
Hypertension

<http://www.jhypertension.com> Vol 28 Suppl 1 September 2010

**Remodelling of the heart and vessels
in experimental hypertension:
advances in protection**

Editors: Fedor Simko
Olga Pechanova



Wolters Kluwer
Health

Lippincott
Williams & Wilkins

Zlyhanie srdca

**V súčasnosti už vieme
všetko vysvetliť, stále
tomu však nerozumieme**