Přehledový článek | Review article

Možnosti ovlivnění remodelace myokardu

(Possibilities of influencing the myocardial remodeling)

Markéta Hegarová, Ivan Málek

Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 26. 3. 2013

Přepřacován: 11. 6. 2013

Přijat: 15. 6. 2013

Dostupný online: 21. 6. 2013

Klíčová slova:

Beta-blokátory
 Blokátory receptoru AT₁
 pro angiotensin II
 Eplerenon
 Chronické srdeční selhání
 Inhibitory enzymu
 konvertujícího angiotensin
 Ixabradin
 Levostranné mechanické
 srdeční podpory
 Remodelace myokardu
 Spironolacton
 Srdeční resynchronizační léčba

Keywords:

Angiotensin-converting
 enzyme inhibitors
 Angiotensin II receptor blockers
 Beta-blockers
 Cardiac resynchronization therapy
 Eplerenone
 Chronic heart failure
 Ixabradine
 Left ventricular assist devices
 Myocardial remodeling
 Spironolactone

SOUHRN

Současné léčebné možnosti chronického srdečního selhání, které příznivě ovlivňují prognózu nemocných, zasahují svými účinky do patofyziologie remodelace myokardu. K účinným farmakoterapeutickým postupům patří blokáda systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) a beta-blokátory. Z nefarmakologických léčebných metod ovlivňuje remodelaci myokardu srdeční resynchronizační léčba, korekce chlopních vad a implantace mechanických srdečních podpor. Efekt farmakoterapie je závislý na dávce a přínos všech zmíněných metod je aditivní.

© 2013, ČKS. Published by Elsevier Urban and Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

Current possibilities of chronic heart failure treatment with positive impact on patient prognosis interfere with the pathophysiological processes of myocardial remodeling. RAAS-inhibitors and beta-blockers are considered to be effective pharmacological therapeutics. Available non-pharmacological methods of intervention are: cardiac resynchronization therapy, valvular diseases corrections and mechanical cardiac support devices. The effect of pharmacological therapy is dose-dependent and the effect of all mentioned treatment methods is additive.

Adresa: MUDr. Markéta Hegarová, Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, e-mail: mahg@medicon.cz

DOI: 10.1016/j.crvasa.2013.06.003

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) zásadním způsobem negativně ovlivňuje kvalitu života a prognózu nemocných. V posledních dvaceti letech se tento obecný pohled nijak nezměnil. Ke skepsi přispěl mimo jiné nárůst incidence onemocnění daný efektivnější léčbou infarktů, stárnutím populace a také lepšími diagnostickými možnostmi. Obrovské úspěchy farmakoterapie a přístrojové léčby CHSS posledních desetiletí jako by zůstávaly ve stínu hrozby narůstajícího problému. Pokusíme se ukázat, jak léčebné možnosti, které příznivě ovlivňují mortalitu, zasahují do procesu remodelace myokardu.

Patofyziologie remodelace myokardu

Kardiomyocyty jsou vybaveny velkou genetickou plasticitou umožňující reagovat na různé formy zátěže. Jsou to postnatálně terminálně diferencované buňky neschopné dělení a ztráta jejich absolutního počtu je nevratná. Buňkový obsah je však pravidelně obnovován. Tento proces probíhá „pod tlakem“ aktuálních okolností, což umožňuje efektivně farmakologicky zasahovat právě do procesu remodelace.

Remodelací srdeční komory rozumíme strukturální změny myokardu, které jsou reakcí na přetížení různého typu, vznikají nezávisle na primárním poškození a podílejí se na progresi onemocnění. Makroskopicky dochází k rozvoji hypertrofie (primárně tlakové zatížení) a následně dilatace především levé komory (LK), která získává více sférický tvar, dochází ke ztenčení jejích stěn a vzniku sekundární mitrální regurgitace. Hypertrofie sama o sobě nebo spojená s dilatací pomáhá zvyšovat absolutní kontrakční schopnost. Nejčastěji se na remodelaci LK podílejí oba mechanismy. Remodelace nepředstavuje jen změny velikosti a tvaru LK, ale také změny biologických vlastností kardiomyocytů a změny poměru kardiomyocytů a nemyocytární masy. Tyto změny jsou reakcí na stimulaci membránových receptorů kardiomyocytů mediátory neurohumorální aktivity.

Kardiomyocyt reaguje na přetížení, oxidační stres, záňet a cirkulující neurohormony, které spouštějí komplex signálních cest, jež vedou ke změnám v genové expresi, posttranslačním změnám a změnám v syntéze bílkovin. Výsledný fenotyp kardiomyocytů je podobný fetálnímu a probíhající změny genové exprese zapadají do tzv. fetálního programu přestavby myokardu. Zvýšené mechanické napětí roste s dilatací a plicním tlakem komor. Hypertrofie (koncentrická remodelace) je tak kompenzačním mechanismem, jehož přínos je posléze vyčerpán a překonán. Snížená dodávka kyslíku hypertrofické tkáni vede k ischemii, zvýšené pohotovosti k arytmiím a k dalším strukturálním změnám ve smyslu ztráty ušlechtilého tvaru komory, jak je popsáno výše.

Mezi humorální působky, které vedou k hypertrofickému fenotypu, patří angiotensin II, endotelin-1 a vasopresin, které aktivují receptor spážený s G_q proteinem. Stejným mechanismem funguje i efekt noradrenalinu obsazením α_1 -receptoru. Dalším mechanismem je aktivace receptorových tyrosinkináz, které se po aktivaci translokují do jádra a ovlivňují transkripci příslušných genů. Ty-

pickým receptorem spojeným s tímto systémem je receptor pro fibroblastový růstový faktor. Aktivace β -receptorů vede k hypertrofii jednak zvýšením intracelulární koncentrace kalciových iontů a jednak podporou tyrosinkinázové cesty.

Dalším atributem selhávajícího myokardu je ztráta kardiomyocytů. Kontraktilní buňky zanikají v průběhu remodelace myokardu podle současných znalostí nekrotou, apoptózou a autofagií. K nekróze buněk typicky dochází při koronární příhodě, myokarditidě, toxickém působení adriamycinu nebo alkoholu. V případě hypertrofie myokardu dochází k nekróze z důvodu anoxie při hypertroficko-kapilárním nepoměru. Apoptóza je provázána transkripční a translační aktivitou s produkcí specifických proteinů. Po zahájení apoptotického procesu buňky mizí rychle, bez doprovodné zánětlivé reakce. Četnost apoptóz je u pokročilého srdečního selhání $< 1\%$, míra významnosti apoptózy v procesu remodelace tedy není jasná. Apoptózu kardiomyocytů spouští zvýšené napětí stěny selhávající komory, dále katecholaminy. V selhávajícím myokardu dochází ke zvýšené expresi fetálních genů, které vedou ke změnám ve složení kontraktilních proteinů kardiomyocytů. V1 isoforma myosinu, která obsahuje dva těžké řetězce α s vysokou ATPázovou aktivitou, je nahrazována fetální formou myosinu V3, která obsahuje dva těžké řetězce β s nízkou ATPázovou aktivitou. Dochází i ke změnám lehkých řetězců myosinu a změnám isoformem troponinu I a T.

Fetální genový program selhávajících kardiomyocytů ovlivňuje transport kalciových iontů. Kontrakce a relaxace fetálního myokardu závisí mnohem více na přesunech kalciových iontů mezi extracelulárním prostorem a cytosolem než na směně kalciových iontů mezi cytoplazmou a sarkoplazmatickým retikulem (SR).

Pro pokročilé CHSS jsou charakteristické změny metabolismu. Zvýšený podíl utilizace glukózy je pravděpodobně adaptační mechanismus na sníženou dodávku kyslíku, který je v souladu s konceptem programu fetální genové exprese. Vlivem adrenergní aktivity dochází ke zvýšení koncentrace volných mastných kyselin (FFA) v krvi, což zhoršuje transport glukózy do svalů a zvyšuje glukoneogenezi. Tyto změny spolu s celkovou zánětlivou odpovědí mohou vyústit v inzulinovou rezistenci. Zvýšená koncentrace FFA zasahuje také do mitochondriálních funkcí. Terapie beta-blokátory zvyšuje energetickou efektivitu selhávajícího myokardu, mimo jiné i posunem metabolismu směrem k větší preferenci oxidace sacharidů.

Velmi podstatnou součástí remodelace myokardu při CHSS jsou změny extracelulární matrix (ECM). V ECM u srdečního selhání dochází obecně ke zvýšení množství kolagenu. Důvodem je jednak stimulace myofibroblastů a dále porušená rovnováha mezi aktivitou metaloproteináz (MMPs) a jejich tkáňových inhibitorů (TIMPs). Zvýšené množství kolagenu zapříčiňuje snížení poddajnosti remodelovaného myokardu a jeho degradace přispívá pravděpodobně k dilataci komor. Myofibroblasty jsou dlouhodobě perzistující, fenotypově transformované fibroblasty, jejich aktivita, a tedy i obrát kolagenu v myokardu jsou regulovány především produkty systému RAAS a fibrogenními cytokiny. Angiotensin II (ANG II) spolu s aldosteronem stimuluje produkci kolagenu v myokardu. ANG II je zásadním mediátorem proliferace myofibroblas-

Lokální RAAS

Obr. 1 – Lokální RAAS. Angiotensin II (ANG II) je odvozen z angiotensinu I (ANG I) působením enzymu konvertujícího angiotensin (ACE) nebo jiným způsobem (katepsin G, chymáza). Působení ANG II je zprostředkováno receptory AT₁ (cíl blokátorů receptorů AT₁ pro angiotensin II) a AT₂.

Tabulka 1 – Vztah mezi ovlivněním parametrů remodelace myokardu a mortality a morbidit ve farmakologických studiích u CHSS

Studie	Účinná látka	Ovlivnění remodelace (cit.)	Ovlivnění mortality a morbidit (cit.)
SOLVD treatment	enalapril	ano [3]	snížení [4]
SAVE	captopril	ano [5]	snížení [6]
ANZ* Carvedilol Trial	carvedilol	ano [7]	snížení [7]
MERIT-HF	metoprolol	ano [8]	snížení [9]
CAPRICORN	carvedilol	ano [10]	snížení [11]
RALES	spironolacton	ano [12]	snížení [13]
Val-HeFT	valsartan	ano [14]	snížení [15]
PRIME II	ibopamin	zhoršení [16]	zvýšení [17]
OVERTURE	omapatrilát x enalapril	shodný efekt [18]	neutrální [19]
ATTACH	infliximab	ne [20]	zvýšení [20]
EARTH	darusentan	ne [21]	neutrální [21]
EVEREST	tolvaptan	ne [22]	neutrální [23]
EMPHASIS	eplerenon	ano [24]	snížení [25]

*ANZ – Austrálie, Nový Zéland.

Obr. 2 – Dlouhodobá zvýšená adrenergická aktivace

tů a tvorby ECM v selhávajícím myokardu, zvyšuje také produkci tkáňového růstového faktoru β (TGF- β), který podporuje syntézu kolagenu. V případě ischemické kardiomyopatie nekróza kardiomyocytů způsobená akutní koronární trombózou iniciuje tvorbu jizvy, na níž se podílí převážně kolagen typu I. Jizvení zajišťuje strukturální integritu tkáně po ztrátě převážně kontraktálních buněk. Tvorbou lokalizované jizvy však fibrotický proces zdaleka nekončí. Neurohumorální odezvou aktivované myofibroblasty produkují vazivo difúzně v celém myokardu. V remodelované tkáni v důsledku koronární příhody potom nalézáme difúzní perivaskulární fibrózu, fibrotizaci stěn arterií a arteriol a přilehlých intersticiálních prostor. U hypertenzní nemoci právě zvýšené množství kolagenu typu I a přítomnost perivaskulární a intersticiální fibrózy zásadně odlišuje histologický obraz patologické hypertrofie způsobené extrémním nárůstem afterloadu od adaptační hypertrofie myokardu u sportovců. Myokard ve fázi dilatace, typický u dilatační kardiomyopatie (DKMP), charakterizuje naopak degradace kolagenu, která dovolí „klouzání“ kardiomyocytů jeden po druhém s výsledným převážně paralelním uspořádáním. Mediátory této proteolýzy jsou MMPs, jejichž aktivita je kontrolována TIMPs. ANG II zvyšuje aktivitu inhibitoru aktivátoru plasminogenu I (PAI-I), což vede ke snížení aktivity MMPs, a také působí chemotakticky na zánětlivé buňky, které se ve specifických případech mohou rovněž podílet na degradaci ECM. Složení ECM ovlivňují také zánětlivé cy-

tokiny i volné kyslíkové radikály (reactive oxygen species – ROS) produkované především při ischemii a reperfuzi [1]. Důležitou roli v homeostáze extracelulární matrix myokardu hraje člen rodiny galektinů – galektin-3. Tento mediátor zánětlivé odpovědi a fibrotizace má stimulační efekt na migraci a fagocytickou aktivitu makrofágů a proliferaci fibroblastů. Aktivuje klidové fibroblasty k produkci komponent extracelulární matrix, zvyšuje v myokardu produkci kolagenu typu I. Prostřednictvím TIMPs ovlivňuje galektin-3 i míru degradace kolagenu [2].

Léčba CHSS ve vztahu k remodelaci myokardu

Všechny dosud uznávané léčebné postupy CHSS, které prokazatelně příznivě ovlivňují prognózu nemocných s CHSS, zasahují do patofyziologie remodelace myokardu a navozují zmenšení rozměru, end-systolického a end-diastolického objemu (ESV a EDV) a zlepšení systolické funkce levé komory srdeční. Tento fenomén označujeme jako reverzní remodelaci. Mezi léčebné postupy, u nichž bylo prokázáno navození reverzní remodelace, patří farmakoterapie (beta-blokátory, inhibitory enzymu konvertujícího angiotensin [ACEI], blokátory receptorů AT₁ pro angiotensin II [ARB], spironolacton, eplerenon). Léky, které neměly příznivý vliv na remodelaci myokardu, neovlivnily ve studiích příznivě ani mortalitu (tabulka 1).

Z nefarmakologických postupů navozuje reverzní remodelaci srdeční resynchronizační léčba, implantace mechanických srdečních podpor a některé chirurgické korekce vad, zvláště korekce stenózy aortální chlopně a plastiky atrioventrikulárních chlopní.

Farmakoterapie

Ústředním aktérem škodlivého působení dlouhodobé aktivace je angiotensin II (ANG II). Tento vysoce účinný vasokonstriktor je hlavně růstovým faktorem a mediátorem proliferace. Snížení jeho produkce u nemocných s CHSS pomocí zablokování klíčového ACE pomocí inhibitorů ACE způsobilo převrat ve farmakoterapii CHSS. Ve druhé polovině 80. let byl ve velkých randomizovaných studiích prokázán příznivý vliv ACEI na celkovou mortalitu u CHSS. Skandinávská studie CONSENSUS [26] prokázala významné snížení celkové mortality enalapilem u nemocných ve stadiu NYHA IV. Efekt enalaprilu u nemocných s CHSS ve II. a III. stadiu na prognózu a remodelaci myokardu pak prokázala léčebná část studie SOLVD [3,4]. Příznivý vliv inhibitorů ACE na prognózu nemocných po akutním infarktu myokardu s dysfunkcí LK nebo příznaky srdečního selhání považujeme za efekt celé skupiny a je závislý na podávané dávce.

Angiotensin II vzniká z angiotensinu I nejen jako účinek enzymu konvertujícího angiotensin (obr. 1), existují i alternativní cesty jeho tvorby. Zejména tkáňové tvorbě ANG II účinkem chymázy nelze podáváním ACEI zabránit, je dokonce účinkem ACEI posílena. Navíc zvýšená hodnota bradykininu způsobená ACEI může vést k nežádoucím účinkům – kašli, hypotenzi a angioneurotickému edému (obr. 2). Blokátory receptorů AT_1 pro angiotensin II zabraňují vasokonstrikci, snižují tvorbu aldosteronu, retenci natria, brání hypertrofii a fibróze myokardu. Mortální studie ELITE II [27] ukázala srovnatelný efekt losartanu a captoprilu na celkovou mortalitu, náhlou smrt, progresi srdečního selhání i výskyt infarktu myokardu. Srovnatelný byl i vliv na parametry remodelace. Ve studii Val-HeFT přidání valsartanu k zavedené terapii snížilo potřebu hospitalizací pro srdeční selhání a snížilo pravděpodobnost dosažení kombinovaného cílového ukazatele (úmrtí, incidence resuscitace, hospitalizace pro srdeční selhání, podání i.v. inotropik nebo vasodilatační terapie) [15]. Největší vliv na snížení kombinovaného cílového ukazatele mělo přidání valsartanu u nemocných ve třídě NYHA III a IV. Více než 60 % zařazených nemocných bylo však ve funkční třídě NYHA II. Velmi zajímavý byl pozitivní vliv na reverzní remodelaci LK. Kombinační léčba ACEI a ARB významně zlepšila systolickou funkci LK a snížila konečný diastolický objem LK [14]. Prospěch z kombinační léčby ACEI a ARB u nemocných v pokročilejších fázích CHSS potvrdila studie CHARM-Added. Více než 75 % zařazených nemocných bylo ve funkční třídě NYHA III a IV [28].

Ve studii RESOLVD měla kombinace enalaprilu s candesartanem u nemocných ve II. a III. funkční třídě NYHA výraznější vliv na zmenšení ESD a ESV a zvýšení EFLK než terapie samotným candesartanem nebo enalapilem. Navíc byl dobře doložen na dávce závislý účinek na reverzní remodelaci [29]. Kombinační léčba ACEI a ARB je přínosná u nemocných s krátkou anamnézou manifestní srdeční insuficience neischemické etiologie s nadějí na re-

verzní remodelaci myokardu. Další indikací je arteriální hypertenze u CHSS. Pacienti v pokročilejších fázích srdečního selhání mají prospěch z přidání ARB pravděpodobně pro vyčerpání účinku ACEI při fenoménu úniku, kdy dochází k syntéze angiotensinu II převážně non-ACE cestou [30]. Předpokladem kombinační terapie ACEI a ARB je v každém případě pečlivá monitorace kalemie a renálních funkcí.

Jednou z příčin příznivého ovlivnění prognózy nemocných s CHSS aldosteronové blokády spironolactonem je jisté ovlivnění fibrotizace myokardu mohutně stimulované aldosteronem [31]. Blokáda aldosteronu tak zasahuje do změn extracelulární tekutiny (ECT) a sekundárně má elektrostabilizační účinek. Léčba inhibitory ACE a ARB nevede k trvalému a dostatečnému snížení koncentrace sérového aldosteronu. Léčba diuretiky pak přímo hodnotu aldosteronu zvyšuje. Spironolacton jako antagonist aldosteronu podávaný v dávce 25–50 mg denně v mortalitní studii RALES [13] u nemocných ve III.–IV. funkční třídě léčených ACEI a klíčovými diuretiky, eventuálně digoxinem významně snížil proti placebu celkovou i kardiovaskulární mortalitu. Vedl ke snížení hodnoty BNP a k významné reverzní remodelaci [12].

Příznivý efekt blokády aldosteronových receptorů v léčbě pacientů po infarktu myokardu komplikovaném systolickou dysfunkcí LK byl potvrzen výsledky studie EPHEsus [32] a u pacientů se středně těžkým srdečním selháním převážně výsledky studie EMPHASIS [25]. V těchto studiích byli pacienti léčeni eplerenonem. Tento selektivní antagonist aldosteronových receptorů blokující pouze mineralokortikoidní receptory vedl ke snížení celkové mortality a významně snížil výskyt náhlé smrti z kardiálních příčin. Eplerenon podávaný u CHSS má významný vliv na snížení BNP a markerů syntézy kolagenu [33], snižuje také koncentraci $TNF\alpha$ [34] a navozuje reverzní remodelaci LK [24]. Jako selektivní blokátor mineralokortikoidních aldosteronových receptorů se jeví jako výhodnější proti spironolactonu pro menší nežádoucí účinky. Nezpůsobuje gynekomastii, impotenci a oligomenoreu.

Neodmyslitelnou součástí komplexní farmakoterapie nemocných s CHSS jsou beta-blokátory. Příznivé ovlivnění prognózy neselektivním carvedilolem [35] i selektivními metoprololem [9], bisoprololem [36] a nebivololem [37] bylo doloženo u pacientů s lehkým i středně těžkým srdečním selháním. To, že je beta-blokátor bezpečné a smysluplné podávat i nemocným ve IV. funkční třídě, doložily výsledky studie COPENICUS [38].

Pozitivní zásah beta-blokátorů do patofyziologie remodelace myokardu ukazuje obr. 2. Po zahájení léčby beta-blokátorem dochází nejprve ke snížení EFLK, po jednom měsíci se však systolická funkce postupně zlepšuje a po třech měsících přesahuje výchozí hodnoty. Po dalších 4 až 12 měsících dochází k reverzní remodelaci LK [8]. Míra navození reverzní remodelace je závislá na dávce. V případě, že po vytitrování maximální doporučené nebo tolerované dávky beta-blokátoru přetrvává tachykardie, je u kompenzovaných pacientů indikace k podání ivabradinu [39].

Ivabradin je selektivní specifický blokátor I_f kanálu, který kontroluje spontánní diastolickou depolarizaci v sinusovém uzlu, a ovlivňuje tak srdeční frekvenci. Je

indikován u pacientů s CHSS ve funkční třídě NYHA II–IV se systolickou dysfunkcí LK, kteří mají sinusový rytmus s frekvencí vyšší než 75 tepů za minutu, do kombinace s konvenční farmakoterapií CHSS včetně beta-blokátoru v maximální tolerované dávce. Ivabradin je indikován také při intoleranci nebo kontraindikaci beta-blokátoru. Je potřeba zdůraznit, že léčba ivabradinem může být zahájena pouze u stabilních nemocných a tachykardie nesmí být důsledkem dekompenzace.

V echokardiografické podstudii studie SHIFT vedla terapie ivabradinem pouze k mírnému zlepšení EFLK ($32,3 \pm 9,1$ proti $34,7 \pm 10,2$) a zmenšení end-systolického objemu levé komory (LVESV) ($123,8 \text{ ml} \pm 55,6$ proti $110,8 \text{ ml} \pm 54,6$) po osmi měsících léčby [40].

Srdeční resynchronizační léčba

Srdeční resynchronizační léčba (SRL) příznivě ovlivňuje prognózu nemocných s CHSS ve třídě NYHA III nebo IV se širokým komplexem QRS, zejména s bloádou levého Tawrova raménka (LBBB) [41]. I v těchto pokročilých stádiích SRL zlepšuje ejekční frakci LK, vede ke zmenšení LK, snížení stupně mitrální regurgitace a snížení koncentrace biomarkerů. U pacientů ve funkční třídě NYHA I–II se šířkou QRS ≥ 120 ms nebyl ve studii REVERSE [42] prokázán rozdíl ve výskytu klinického zhoršení srdečního selhání v průběhu dvanácti měsíců, byl však prokázán jasný vliv na parametry srdeční remodelace. Zlepšení indexu end-systolického a end-diastolického objemu LK a zlepšení EFLK bylo nejvýraznější u nemocných s neischemickou etiologií CHSS a šíří komplexu QRS > 152 ms. Srdeční resynchronizační léčba u těchto nemocných prodloužila dobu do první hospitalizace pro dekompenzaci. Výsledky lze interpretovat tak, že indikovaná resynchronizační léčba mírnějších stádií srdečního selhání vede ve spojení s optimalizovanou medikamentózní léčbou k reverzní remodelaci myokardu a k oddálení dekompenzace. Pokud vycházíme z faktu, že EFLK je významným prognostickým faktorem, pak lze extrapolovat, že by z dlouhodobého hlediska navození reverzní remodelace u pacientů s DKMP a LBBB mělo snižovat mortalitu. Naše zkušenosti ukazují, že u málo symptomatických nemocných s DKMP a LBBB, kteří mají naději na reverzní remodelaci myokardu, umožní SRL další titraci dávek beta-blokátoru a léků ovlivňujících RAAS.

Korekce chlopenních vad

Regurgitační chlopenní vady mohou být primární příčinou remodelace myokardu s následným rozvojem CHSS. Myokard reaguje na objemové přetížení paralelní replikací sarkomer, dilatací komory, zvýšením konečného diastolického objemu a plnicího tlaku LK. Srdeční výdej je snížen o regurgitační frakci.

Na druhé straně významná mitrální regurgitace doprovází CHSS ve 35–40 % [43]. „Funkční“ mitrální regurgitace je hlavně důsledkem vytažení cípů mitrální chlopně při změně geometrie LK. Porucha kontraktility myokardu sama o sobě nevede ke vzniku významné mitrální regurgitace. Pokud se jako důsledek změny geometrie LK významná mitrální regurgitace vyvine, zvyšuje mortalitu pacientů s CHSS a dále zhoršuje proces remodelace.

Je důležité zmínit, že dosud nemáme výsledky prospektivních randomizovaných studií srovnávajících chirurgickou korekci významné sekundární mitrální regurgitace s farmakoterapií u pacientů s pokročilým CHSS. Retrospektivní observační analýzy ukazují statisticky významný vliv chirurgické korekce mitrální regurgitace na reverzní remodelaci LK, zlepšení funkční třídy a kvality života u těchto nemocných. Přínos má plastika mitrální chlopně na rozdíl od náhrady protézou, která je spojena se špatnou prognózou. Ve studii Acorn [44] vedla plastika mitrální chlopně u pacientů s CHSS převážně ve funkční třídě NYHA III k významné reverzní remodelaci myokardu LK. Třicetidenní mortalita byla 1,6 % a dvouleté přežívání 58,2 %. Přidání systému CorCap dále neovlivnilo stupeň mitrální vady. Vylučovací kritérii byly významná dilatace LK (end-diastolický rozměr levé komory [LVEDD] ≥ 80 mm), vrcholová spotřeba kyslíku (pVO_2) ≤ 13 ml/kg/min, systolický tlak ≤ 80 mm Hg, trvání CHSS déle než osm let, fibrilace síní, předchozí kardiochirurgický výkon, selhání ledvin a kachexie.

Všichni nemocní, u kterých je zvažována mitrální valvuloplastika, musejí užívat účinnou farmakoterapii CHSS a všichni s bloádou levého Tawrova raménka v EKG mají podstoupit nejprve resynchronizační terapii. Následně je třeba znovu pečlivě zhodnotit závažnost vady, viabilitu myokardu, prognózu a operační riziko.

Katetrizační korekce mitrální regurgitace pomocí systému MitraClip vede ke zmírnění symptomů srdečního selhání a reverzní remodelaci myokardu. Předpokladem úspěchu je vhodná morfologie chlopně a zkušený intervenční kardiolog.

Stenóza aortální chlopně je typickým příkladem tlakového přetížení LK s následnou remodelací LK. Myokard komory reaguje na tlakové přetížení paralelní replikací sarkomer, dochází ke koncentrické hypertrofii myokardu s následnou poruchou diastolické funkce. Nepoměr mezi kapacitou koronárního řečiště a masou svaloviny a zvýšený trasmyokardiální tlak s kompresí mikrovaskulatury vede k nedostatečné dodávce kyslíku myocytům.

Ke ztrátě myocytů dochází v tomto případě pozvolně a kombinovaným mechanismem, příčinou je jednak ischemie, jednak apoptóza indukovaná neurohumorální aktivací. Úbytek myocytů a postupná fibrotizace myokardu vedou postupně k excentrické hypertrofii myokardu, komora se dilataje, převažuje systolická dysfunkce s poklesem ejekční frakce LK. Konečný makroskopický obraz komory je identický s obrazem při dilatační kardiomyopatii. Vysoký stupeň fibrotizace myokardu koreluje s nepříznivou prognózou i u pacientů s dobrou systolickou funkcí LK, kteří jsou asymptomatictí [45].

Náhrada aortální chlopně zůstává nejúčinnější léčbou i v případě dilatace a těžké systolické dysfunkce LK. Všichni operovaní pacienti musejí být dále léčeni kompletní farmakoterapií zaměřenou na CHSS v maximálních tolerovaných dávkách. U vysoce rizikových nemocných přichází v úvahu katetrizační implantace aortální chlopně. V případě významné stenózy aortální chlopně s nízkým transvalvulárním gradientem a těžkou systolickou dysfunkcí LK je zásadní odlišit primární myokardiální postižení.

Delikátním problémem je indikace k náhradě aortální chlopně v případě významné regurgitace a těžké systolické dysfunkce LK. Operace může být zvažována spíše jako most k transplantaci srdce.

Levostranné mechanické srdeční podpory

Implantace levostranných mechanických srdečních podpor (LVAD) vede k hemodynamickým a následně neurohumorálním změnám, které podstatně zasahují do procesu remodelace myokardu. Zvýšení srdečního výdeje a snížení napětí stěny myokardu jsou nejdůležitějšími faktory, které vedou ke snížení neurohumorální aktivity. Změny genové exprese mají za následek zvýšení denzity a citlivosti β -receptorů v myokardu [46], zlepšení efektivity intracelulární kalciové směny [47–49], změny exprese genů pro cytoskeletální proteiny a integriny [50]. V naprosté většině případů lze po implantaci mechanické srdeční podpory (VAD) pozorovat ve vzorcích myokardu zmenšení velikosti kardiomyocytů a snížení obsahu kolagenu [51]. Zatímco změny v genové expresi, ultrastruktuře a metabolismu myokardu po implantaci LVAD pozorujeme téměř vždy, určitý stupeň reverzní remodelace na makroskopické úrovni je popisován pouze v necelé třetině případů. Takovou míru zmenšení srdečních oddílů a zlepšení kontraktilní funkce, která dovolí explantaci LVAD, pak lze očekávat podle většiny relevantních publikovaných prací maximálně u 10 % pacientů. Předpokladem zlepšení systolické funkce vlastního myokardu je vždy kombinace implantace LVAD s následnou velmi intenzivní farmakoterapií. Zvlášť podstatná je blokáda RAAS. V dlouhodobém horizontu po implantaci LVAD dochází ke zvýšení koncentrace angiotensinu II v myokardu s následnou fibrotizací a vzestupem tuhosti srdečního svalu [52]. Pokud tedy uvažujeme o možnosti restituce srdeční funkce u pacientů po implantaci LVAD, zvláště v případě fulminantní myokarditidy nebo relativně krátkého trvání CHSS při DKMP, je nanejvýš potřeba časné podávat a titrovat dávky ACEI, ARB a spironolactonu [53]. Bylo publikováno i přidání clenbuterolu v návaznosti na vytitrování maximálních dávek standardní farmakoterapie u nemocných s neischemickým srdečním selháním na LVAD. V rámci tohoto harefieldského protokolu byl selektivní β_2 -agonista použit pro svůj anabolický efekt na kosterní svaly i myokard [54]. Clenbuterol indukuje takzvanou fyziologickou hypertrofii, aniž by zvyšoval obsah vaziva v myokardu. Zda je kombinace standardní farmakoterapie s clenbuterolem účinnější, zůstává zatím nejasné. V prevenci atrofie myokardiálních buněk při odlehčení levé komory je důležité pravidelně upravovat režim čerpadla ve smyslu maximálního možného snižování otáček podle klinického stavu nemocného a echokardiografických nálezů.

Pacienti na LVAD tolerují medikaci zaměřenou na CHSS lépe než nemocní s velmi pokročilým CHSS bez podpory. Ve fázi pokročilého srdečního selhání je často limitující symptomatická hypotenze a porucha funkcí ledvin.

Závěr

Ovlivnění remodelace myokardu na ultrastrukturální i makroskopické úrovni je klíčem ke zlepšení prognózy

nemocných s CHSS. Účinek všech léků zaměřených na navození reverzní remodelace myokardu je závislý na dávce a je aditivní. Kategorickým imperativem léčby CHSS ve všech stádiích nezávisle na etiologii je co nejrychlejší zavedení kombinací léčby s titrací účinných léků do doporučených dávek.

Z nefarmakologických léčebných metod je dnes běžně zavedená SRL, která v indikovaných případech vede k reverzní remodelaci myokardu [55] a často umožní posílení farmakoterapie. Zavedení LVAD vede spolu s farmakoterapií k restituci srdeční funkce s možností explantace spíše ve výjimečných případech.

Další miniaturizace mechanických srdečních podpor, možnost kateizačního zavedení a snad i transkutánního dobíjení energie by v budoucnosti mohly rozšířit jejich indikace pro nemocné, kteří v úvodu onemocnění netolerují intenzivní farmakoterapii, ač mají naději na reverzní remodelaci myokardu. Ve stejné indikaci dnes zahajujeme SRL u pacientů s relativně krátkou anamnézou srdečního selhání neischemické etiologie s LBBB, u nichž nelze titrovat dávky farmak. Tento postup je z hlediska navození reverzní remodelace myokardu velmi úspěšný.

Z dalších chirurgických metod je kauzálním zásahem do remodelace myokardu pouze korekce chlopenních vad, v případě atrioventrikulárních chlopní je zásadní zachování nativní chlopně.

Předpokladem úspěšné léčby je individuální přístup k nemocným a jejich maximální informovanost a spolupráce.

Podpořeno výzkumným grantem IGA MZ ČR NT-11262-6.

Literatura

- [1] D.A. Siwik, W.S. Colucci, Regulation of matrix metalloproteinases by cytokines and reactive oxygen/nitrogen species in the myocardium, *Heart Failure Reviews* 9 (2004) 43–51.
- [2] R.A. de Boer, A.A. Voors, P. Muntendam, et al., Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression, *European Journal of Heart Failure* 11 (2009) 811–817.
- [3] M.A. Konstam, M.F. Rousseau, M.W. Kronenberg, et al., Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on the long-term progression of left ventricular dysfunction in patients with heart failure, *Circulation* 86 (1992) 431–438.
- [4] The SOLVD Investigators, Effect of angiotensin converting enzyme inhibition with enalapril in survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure: results of the treatment trial of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD): a randomized double blind trial, *The New England Journal of Medicine* 325 (1991) 293–302.
- [5] M. St John Sutton, M.A. Pfeffer, L. Moye, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodeling two years after myocardial infarction: baseline predictors and impact of long-term use of captopril: information from the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) trial, *Circulation* 96 (1997) 3294–3299.
- [6] M.A. Pfeffer, E. Braunwald, L.A. Moye; the SAVE Investigators, Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial, *The New England Journal of Medicine* 327 (1992) 669–677.

- [7] R.N. Doughty, G.A. Whalley, G. Gamble, S. MacMahon, N. Sharpe, Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group, *Journal of the American College of Cardiology* 29 (1997) 1060–1066.
- [8] B.A. Groenning, J.C. Nilsson, L. Sondergaard, et al., Antiremodeling effects on the left ventricle during beta-blockade with metoprolol in the treatment of chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 36 (2000) 2072–2080.
- [9] MERIT-HF Study Group, Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF), *Lancet* 353 (1999) 2001–2007.
- [10] R.N. Doughty, G.A. Whalley, H.A. Walsh, et al., Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy, *Circulation* 109 (2004) 201–206.
- [11] H.J. Dargie, Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial, *Lancet* 357 (2001) 1385–1390.
- [12] T. Tsutamoto, A. Wada, K. Maeda, et al., Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 37 (2001) 1228–1233.
- [13] B. Pitt, F. Zannad, W.J. Remme, et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators, *The New England Journal of Medicine* 341 (1999) 709–717.
- [14] M. Wong, L. Staszewsky, R. Latini, et al., Valsartan benefits left ventricular structure and function in heart failure: Val-HeFT echocardiographic study, *Journal of the American College of Cardiology* 40 (2002) 970–975.
- [15] J.N. Cohn, G. Tognoni, A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure, *The New England Journal of Medicine* 345 (2001) 1667–1675.
- [16] M.F. Rousseau, M.A. Konstam, C.R. Benedict, et al., Progression of left ventricular dysfunction secondary to coronary artery disease, sustained neurohormonal activation and effects of ibopamine therapy during long-term therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, *American Journal of Cardiology* 73 (1994) 488–493.
- [17] J.R. Hampton, D.J. van Veldhuisen, F.X. Kleber, et al., Randomised study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of Ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators, *Lancet* 349 (1997) 971–977.
- [18] S.D. Solomon, H. Skali, M. Bourgoun, et al., Effect of angiotensin-converting enzyme or vasopeptidase inhibition on ventricular size and function in patients with heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE) echocardiographic study, *American Heart Journal* 150 (2005) 257–262.
- [19] M. Packer, R.M. Califf, M.A. Konstam, et al., Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE), *Circulation* 106 (2002) 920–926.
- [20] E.S. Chung, M. Packer, K.H. Lo, et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: Results of the Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial, *Circulation* 107 (2003) 3133–3140.
- [21] I. Anand, J. McMurray, J.N. Cohn, et al., Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodelling and clinical outcomes in the EndothelinA Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *Lancet* 364 (2004) 347–354.
- [22] J.E. Udelson, F.A. McGrew, E. Flores, et al., Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction, *Journal of the American College of Cardiology* 49 (2007) 2151–2159.
- [23] M.A. Konstam, M. Gheorghiade, J.C. Burnett Jr, et al., Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial, *Journal of the American Medical Association* 297 (2007) 1319–1331.
- [24] J.E. Udelson, A.M. Feldman, B. Greenberg, et al., Randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled study evaluating the effect of aldosterone antagonism with eplerenone on ventricular remodeling in patients with mild-to-moderate heart failure and left ventricular systolic dysfunction, *Circulation* 121 (2010) 347–353.
- [25] F. Zannad, J.J. McMurray, H. Krum, et al., for the EMPHASIS-HF Study Group, Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms, *The New England Journal of Medicine* 364 (2011) 11–21.
- [26] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group, *The New England Journal of Medicine* 316 (1987) 1429–1435.
- [27] B. Pitt, P.A. Poole-Wilson, R. Segal, et al.; on behalf of ELITE II investigators, Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II, *Lancet* 355 (2000) 1582–1587.
- [28] J.J. McMurray, J. Östergren, K. Swedberg, et al., Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial, *Lancet* 362 (2003) 767–771.
- [29] R.S. McKelvie, S. Yusuf, D. Pericak, et al., Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) Pilot Study, The RESOLVD Pilot Study Investigators, *Circulation* 100 (10) (1999) 1056–1064.
- [30] R.M. van de Wal, H.W. Plokker, D.J. Lok, et al., Determinants of increased angiotensin II levels in severe chronic heart failure patients despite ACE inhibition, *International Journal of Cardiology* 106 (2006) 367–372.
- [31] M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada, et al., Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction, *Circulation* 107 (2003) 2559–2565.
- [32] B. Pitt, G. Williams, W. Remme, et al., The EPESUS trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study, *Cardiovascular Drugs and Therapy* 15 (2001) 79–87.
- [33] W. Iraqi, P. Rossignol, M. Angioi, et al., Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPESUS) study, *Circulation* 119 (18) (2009) 2471–2479.
- [34] M. Satoh, Y. Ishikawa, Y. Minami, et al., Eplerenone inhibits tumour necrosis factor α shedding process by tumour necrosis factor α converting enzyme in monocytes from patients with congestive heart failure, *Heart* 92 (7) (2006) 979–980.

- [35] M. Packer, M.R. Bristol, J.N. John, et al., for the Carvedilol Heart Failure Study Group, The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure, *The New England Journal of Medicine* 334 (1996) 1349–1355.
- [36] The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial, *Lancet* 353 (1999) 9–13.
- [37] M.D. Flather, M.C. Shibata, A.J. Coats, et al.; SENIORS Investigators, Randomised trial to determine the effect of nebivolol on mortality and hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS), *European Heart Journal* 26 (2005) 215–225.
- [38] M. Packer, M.B. Fowler, E.B. Rocker, et al.; for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group, Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure. Results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study, *Circulation* 106 (2002) 2194–2199.
- [39] K. Swedberg, M. Komajda, M. Böhm, et al., Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study, *Lancet* 376 (2010) 875–885.
- [40] J.C. Tardif, E. O'Meara, M. Komajda, et al., Effect of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy, *European Heart Journal* 32 (2011) 2507–2515.
- [41] J.G. Cleland, J.C. Daubert, E. Erdmann, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators, The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure, *The New England Journal of Medicine* 352 (2005) 1539–1549.
- [42] C. Linde, W.T. Abraham, M.R. Gold, et al.; REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group, Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms, *Journal of the American College of Cardiology* 52 (2008) 1834–1843.
- [43] L.A. Allen, G.M. Felker, Advances in the surgical treatment of heart failure, *Current Opinion in Cardiology* 23 (2008) 249–253.
- [44] M.A. Acker, S. Bolling, R. Shemin, et al., Mitral valve surgery in heart failure: insights from the Acorn Clinical Trial, *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 132 (2006) 568–577.
- [45] C.F. Azevedo, M. Nigri, M.L. Higuchi, et al., Prognostic significance of myocardial fibrosis quantification by histopathology and magnetic resonance imaging in patients with severe aortic valve disease, *Journal of the American College of Cardiology* 56 (2010) 278–287.
- [46] M.L. Ogletree-Hughes, L.B. Stull, W.E. Sweet, et al., Mechanical unloading restores β -adrenergic responsiveness and reverses downregulation in the failing human heart, *Circulation* 104 (2001) 881–886.
- [47] C.M. Terracciano, J. Hardy, E.J. Birks, et al., Clinical recovery from end-stage heart failure using left-ventricular assist device and pharmacological therapy correlates with increased sarcoplasmic reticulum calcium content but not with regression of cellular hypertrophy, *Circulation* 109 (2004) 2263–2265.
- [48] X. Chen, V. Piacentino III, S. Furukawa, et al., L-type Ca^{2+} channel density and regulation are altered in failing human ventricular myocytes and recover after support with mechanical assist device, *Circulation Research* 91 (2002) 517–524.
- [49] C.M. Terracciano, S.E. Harding, D. Adamson, et al., Changes in sarcolemmal Ca entry and sarcoplasmic reticulum Ca content in ventricular myocytes from patients with end-stage heart failure following myocardial recovery after combined pharmacological and ventricular assist device therapy, *European Heart Journal* 24 (2003) 1329–1339.
- [50] E.J. Birks, J.L. Hall, P.J. Barton, et al., Gene profiling changes in cytoskeletal proteins during clinical recovery after left ventricular-assist device support, *Circulation* 112 (9 suppl) (2005) I57–I64.
- [51] B.A. Bruckner, S.J. Stetson, A. Prez-Verdia, et al., Regression of fibrosis and hypertrophy in failing myocardium following mechanical circulatory support, *Journal of Heart and Lung Transplantation* 20 (2001) 457–464.
- [52] S. Kolotz, R.F. Foronjy, M.L. Dickstein, et al. Mechanical unloading during left ventricular assist device support increased left ventricular collagen cross-linking and myocardial stiffness, *Circulation* 112 (2005) 364–374.
- [53] S. Kolotz, D. Burkhoff, I.M. Garrelds, et al., The impact of left ventricular assist device-induced left ventricular unloading on the myocardial renin-angiotensin-aldosterone system: therapeutic consequence, *European Heart Journal* 30 (2009) 805–812.
- [54] E.J. Birks, R.S. George, M. Hedger, et al., Reversal of severe heart failure with a continuous-flow left ventricular assist device and pharmacological therapy: a prospective study, *Circulation* 123 (4) (2011) 381–390.
- [55] S.D. Solomon, E. Foster, M. Bourgoun, et al., Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy, *Circulation* 122 (2010) 985–992.