

Remodelace levé komory – adaptace nebo maladaptace?*

Radovan Jirmář, Václav Pelouch*, Petr Widimský

III. interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy,
*Ústav lékařské chemie a biochemie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika

Jirmář R, Pelouch V*, Widimský P (III. interní-kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, *Ústav lékařské chemie a biochemie, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, Česká republika). **Remodelace levé komory – adaptace nebo maladaptace?** *Cor Vasa* 2006;48(12):441–446.

V článku jsou shrnuty současné názory na vznik, progresi a klinický význam remodelace levé srdeční komory na úrovni celulórní a subcelulórní, dále jsou popsány i některé signální procesy se zásadním významem pro rozvoj remodelace levé komory a možné terapeutické zásahy. Zvláštní pozornost je věnována změnám v myokardiálním intersticiu během procesu remodelace. **Klíčová slova:** Celulórní a subcelulórní remodelace levé komory – Buněčné signální procesy – Maladaptace – Intersticiu myokardu

Jirmář R, Pelouch V*, Widimský P (Department of Medicine/Cardiology III, Královské Vinohrady University Hospital and Charles University School of Medicine 3, *Institute of Medical Chemistry and Biochemistry, Charles University School of Medicine 2, Prague, Czech Republic). **Left ventricular remodelling—adaptation or maladaptation?** *Cor Vasa* 2006;48(12):441–446.

The paper summarizes current concepts regarding the development, progression and clinical relevance of left ventricular remodelling at cellular and subcellular levels. Also addressed are some signal processes critical for the development of left ventricular remodelling and optional therapeutic interventions. Special attention is given to changes occurring in the myocardial interstitium during the process of remodelling.

Key words: Cellular and subcellular left ventricular remodelling – Cellular signal processes – Maladaptation – Myocardial interstitium

Adresa: MUDr. Radovan Jirmář, III. interní-kardiologická klinika, FN KV a 3. LF UK, Šrobárova 50, 100 34 Praha 10, Česká republika, e-mail: jirmar@fnkv.cz

Koncept remodelace levé komory pochází z roku 1985, kdy byla publikována experimentální studie⁽¹⁾ popisující dilataci a změny funkce levé komory v důsledku ligace koronární arterie u laboratorních kryš. Autoři tyto změny v architektuře levé komory nazvali remodelací. V roce 1990 byla definována po infarktová remodelace levé komory.⁽²⁾ V dalších letech se termín remodelace levé komory začal všeobecně používat pro změny architektury levé komory, vzniklé na podkladě tlakového či objemového přetížení levé komory. Dnes je zřejmé, že jde o komplexní proces změn tvaru, velikosti levé komory a vzájemného spojení myocytů, který je provázen změnami metabolismu nejen myofibril, ale i intersticiálních buněk, především fibroblastů. Navozený proces fibrotizace tak doplňuje myocytární remodelaci levé komory.^(3–5) Lze říci, že remodelaci levé komory také definujeme jako proces exprese genů zasahujících do regulace, složení metabolických a kontraktilních proteinů myokardu a do apoptózy myocytů. To vše se projevuje klinicky jako změny funkce, velikosti a tvaru levé či pravé komory.

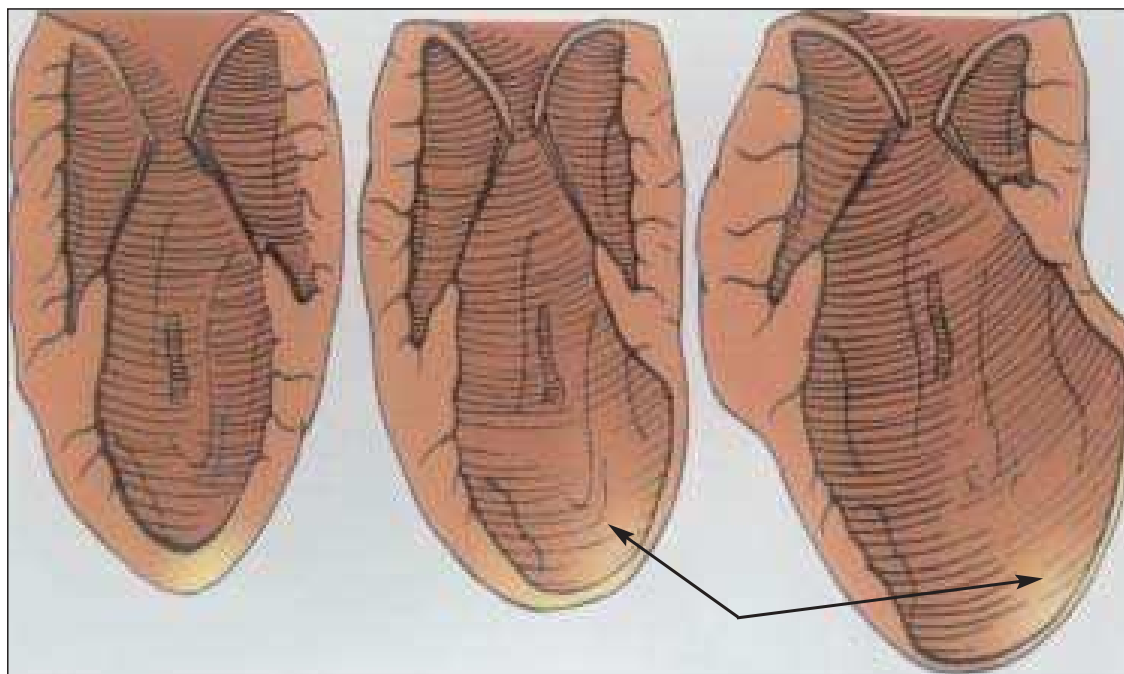
Mezi základní procesy formující remodelaci levé komory byly zařazeny:

- a) *koncentrická hypertrofie* podmíněná tlakovým přetížením myocytů a jejich zbytněním,
- b) *excentrická hypertrofie* v důsledku objemového přetížení a protažení myocytů,
- c) *kombinace tlakového a objemového přetížení* (např. poinfarktová remodelace levé komory na podkladě ztráty myocytů), *obrázek 1*.

SIGNÁLNÍ PROCESY INDUKOVANÉ PŘETÍŽENÍM LEVÉ KOMORY

Podle Grossmanovy teorie⁽⁶⁾ o zachování systolického napětí stěny (wall stress hypothesis), jež vychází z Laplaceova zákona, platí, že zvýšené napětí ve stěně komory v důsledku jejího tlakového přetížení vede k ztlusťování myocytů, a tím k zesílení stěny komory. Zesílení stěny pak vede ke snížení jejího napětí. Jestliže je hypertrofie adekvátní, napětí stěny se normalizuje a srdeční mechanika je tak v kompenzovaném stavu. Rovněž objemové přetížení s následnou elongací

*Podporováno grantem IGA MZ ČR: NR 9022-3/2006.



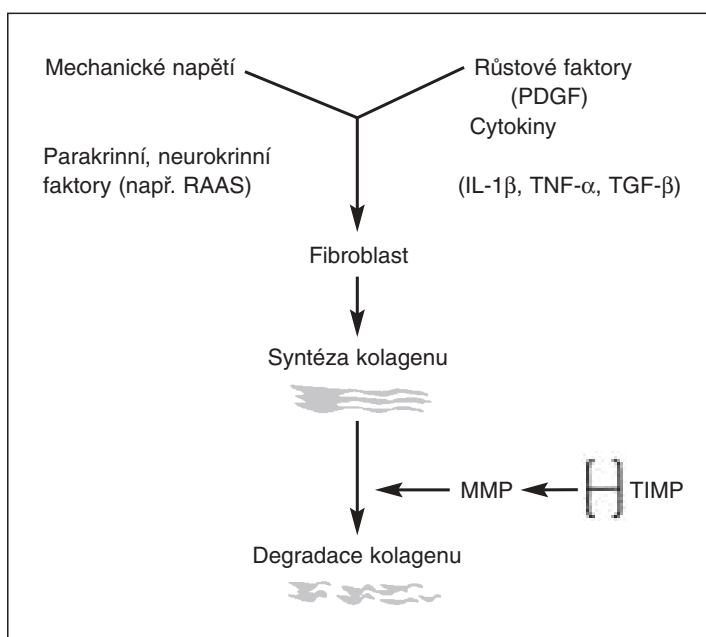
Obr. 1 Tvarové změny levé komory při ischemické chorobě srdeční, vznikající jako důsledek remodelace její infarktové (←), ale i neinfarktové oblasti

a excentrickou hypertrofií vede ke kompenzaci stavu. Vlastní zvýšení mechanického napětí myokardu však vede k aktivaci řady signálních cest na molekulární úrovni. Jedna z těchto cest, indukovaná tlakovým přetížením levé komory, je představována zvýšenou syntézou angiotenzinu II v myokardu.^(7,8) Po navázání angiotenzinu II na jeho receptor dochází k aktivaci proteinu G a proteinkinázy C s následnou aktivací signálů enzymového komplexu proteinkinázy, aktivované mitogeny (MAP). Zatímco některé komponenty komplexu MAP podporují přežívání myocytů, jiné stimulují apoptózu. Další signální cesty podmíněné cytokiny (např. TNF- α ; tumor necrosis factor α) mohou mít pro myocyty také duální účinek; v nízkých koncentracích protektivní, ve vysokých destruktivní.⁽⁹⁾ Aktivace některých signálních cest (angiotenzinu II, aldosteronu a TGF- β ; transforming growth factor β)⁽¹⁰⁾ vede jednak k novotvorbě kolagenu fibroblasty, ale také k produkci meta-

lloproteináz (MMP),⁽¹¹⁾ které rozrušují molekulu kolagenu. Rovněž poměr aktivit mezi MMP a jejich tkáňovými inhibitory (TIMP) je důležitý během remodelace;⁽¹²⁾ převaha TIMP vede k další tvorbě kolagenu, *obrázek 2*.

Základní hypotéza, vyplývající z výše uvedených signálních procesů říká, že myocyty zatížení přežívají a dochází k jejich hypertrofii či elongaci, ale může však dojít i k programované buněčné smrti – apoptóze.^(13,14) Současně s tímto procesem se odehrává paralelní proces novotvorby a odbourávání kolagenu v intersticiu. Zdá se, že podle toho, který z procesů dominuje, dochází ke kompenzaci stavu či rozvoji srdečního selhání. Ačkoli přesný obraz všech pochodů a počtu buněk zahrnutých do procesu remodelace levé komory není stále znám; ukazuje se, že vhodným objektem zájmu by mohlo být studium metabolismu kolagenu – aktivace syntézy různých kolagenních typů či degradace kolagenu pomocí prokolagenních peptidů (F, G).

Na molekulární úrovni lze předpokládat následující scénář: v důsledku zvýšeného napětí myocytů dochází ke zvýšení lokální aktivity angiotenzinu II, aldosteronu a noradrenalinu i dalších faktorů jako endotelinů, cytokinů, zejména faktorů tumor necrosis a interleukinů, dále oxidu dusnatého (NO) spolu s oxidativním stresem. Tyto změny vedou k expresi řady genů regulačních proteinů a ovlivnění metabolismu myocytů a non-myocytárních buněk, *tabulka I*.



Obr. 2 Přehled některých faktorů zasahujících do procesu syntézy a degradace kolagenu. Degradace kolagenu je ovlivňována účinkem metalloproteináz (MMP) a jejich tkáňových inhibitorů (TIMP)

KLINICKÉ ASPEKTY REMODELACE LEVÉ KOMORY

Ačkoli etiologie řady onemocnění, která vedou k remodelaci levé komory, je odlišná, základní procesy remodelace jsou obdobné. V klinické praxi v našich podmínkách se velmi často setkáváme s remodelací levé komory u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (IChS); typickým modelem jsou pacienti po akutním infarktu myokardu (IM). Průběh remodelace levé komory po IM je ovlivňován kromě rozsahu proběhlé nekrózy dalšími přídatnými faktory – recidiva IM či recidivující ischemie myokardu, neuroendokrinní aktivace, změny v intersticiu a léčba.^(15–17) Cílem remodelačních změn je udržení či zlepšení tepo-

Tabulka I
Faktory ovlivňující remodelaci levé komory

Růst buněk	Fibróza	Apoptóza	Antiremodelační účinek
Angiotensin II	Angiotenzin II	TNF- α	ANP, BNP
TNF- α	TGF- β		bradykinin
IGF	MMP		NO
Mechanické napětí	endotelin		
Katecholaminy	mechanické napětí		
Endotelin			
STH			

TNF- α – tumor necrosis factor, IGF – insulin like growth factor, STH – růstový hormon, TGF- β – transforming growth factor, MMP – matrix metalloproteinases, ANP – atrial natriuretic peptide, BNP – brain natriuretic peptide, NO – kyslíčník dusnatý

vého výdeje, avšak za cenu zvýšeného objemu levé komory. Remodelace je tak provázána progresivním zvětšováním indexovaného endsystolického objemu a poklesem ejekční frakce (EF) levé komory. Řada studií^(18,19) ukázala, že právě tyto parametry jsou signifikantními prediktory mortality. Je také doloženo řadou prací, že tyto morfologické změny jsou podmíněny především protažením vláken *kontraktilní tkáň* a nikoli protažením struktur nekontraktilních po infarktových segmentů.⁽²⁰⁾ Zvýšené dlouhodobé napětí stěny levé komory a postupný rozvoj srdeční nedostatečnosti vede k aktivaci mechanismů, které zdůrazňují další dilataci levé komory. Jedním z takových mechanismů je aktivace adrenergního neurohumorálního systému.⁽²¹⁾ Zvýšená koncentrace noradrenalinu odráží nejenom přítomnost srdečního selhání, ale je současně i ukazatelem progresu remodelace levé komory a koreluje přímo úměrně s horší dlouhodobou prognózou pacientů. Naopak klesající koncentrace predikuje dobrou prognózu. Se zvýšením sérové koncentrace se můžeme setkat i u dalších neurohumorálních systémů, mnohdy již za situace dysfunkce levé komory i bez srdečního selhání.⁽²²⁾ V současné době již existuje řada studií, které ukazují, že toto platí pro „brain, atrial natriuretic peptide“ (BNP, ANP), aldosteron, již výše zmíněný noradrenalin a koncentraci reninu.⁽²³⁾ Dalšími markery predikujícími prognózu pacientů s remodelující se levou komorou jsou dnes již považovány za koncentrace endotelinu, některých cytokinů (TNF, interleukiny), produkce NO a oxidativní stres.⁽²⁴⁾ Cytokiny jsou proteiny secernované buňkami, jako odpověď na různé stimuly. Jak zvýšené koncentrace cytokinů, tak oxidativní stres jsou faktory spouštějící apoptózu myocytů. Ukazuje se, že nejen měření jejich koncentrací v séru, ale zejména jejich ovlivnění léčbou, může mít i klinický význam. Je známo, že cirkulující koncentrace cytokinu TNF- α je výrazně zvýšena u pacientů s kardiální formou kachektizace. Elevace TNF- α je spojena s výraznou aktivitou systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS), jak to vidáme v terminálním stadiu srdečního selhání. Například klinická studie SOLVD⁽²⁵⁾ potvrdila nárůst koncentrace cytokinů tak, jak se zhoršovala funkční klasifikace NYHA těchto pacientů.

JE PROCES REMODELACE MALADAPTACÍ OD SAMÉHO POČÁTKU?

Časnou remodelaci levé komory chápeme jako adaptaci na patologickou situaci, jejíž cílem je udržení

tepového srdečního objemu. Avšak od samého počátku se dostává myokard do kontroverzní situace. Zvýšené napětí stěny myokardu, které se objevuje v důsledku tlakového i objemového přetížení, je jedním ze základních faktorů zvyšujících spotřebu O₂ v myokardu. Toto zvýšené napětí, aktivující řadu dříve zmíněných mechanismů, vede k tvorbě koncentrické či excentrické hypertrofie myokardu. Tím sice dochází ke snížení napětí ve stěně srdeční komory podle La Placeova zákona:

$$T = \Delta Pr/h$$

(T = napětí stěny, P = transmurní tlak, r = poloměr dutiny, h = síla stěny), a tedy i ke snížení spotřeby O₂ v myokardu, avšak za cenu vzniku hypertrofie či dilatace srdeční komory nebo kombinace obou. Toto je však stav, který sám vede opět k nevýhodné kyslíkové-energetické bilanci v myocytech (zvýšení energetických nároků hypertrofického myokardu obvykle při zhoršení difuze O₂ v myokardu).

Jak bylo ukázáno dříve, dochází také ke spuštění řetězové reakce signálními molekulami v myokardu, které potencují proces remodelace a vnášejí do hry další faktory – apoptózu myocytů⁽²⁶⁾ či jejich nekrozu. Ukazuje se, že prolongovaná stimulace růstovými faktory, již diferencovaných myocytů neschopných dělení, vede k přesmyku od udržovacího programu k programu exprese fetálních genů, který je charakterizován mimo jiné zvýšenou apoptotickou aktivitou a abnormálním růstem intersticia. V celém procesu, který znamená přechod normálního myokardu přes jeho remodelaci k selhávajícímu myokardu, jsou důležité dva okamžiky: první je přechod od adaptační k maladaptaci hypertrofii, druhý je přechod ze stavu oběhové kompenzace do chronické oběhové nedostatečnosti. Co spouští tyto dva zlomové okamžiky, je zatím ve stadiu zkoumání. Rovněž je nejasné, zda v těchto přechodových procesech hrají dominantní roli strukturální či funkční změny.

TERAPEUTICKÉ ZÁSAHY DO REMODELACE LEVÉ KOMORY

Rozsah remodelace levé komory je všeobecně uznávanou determinantou prognózy pacientů, a to jak pacientů se systolickou dysfunkcí levé komory a manifestním srdečním selháním (zde je cílem léčby ovlivnění jak obtíží, tak zlepšení prognózy), tak i pacientů s asymptomatickou dysfunkcí bez srdečního selhání (terapeutické ovlivnění prognózy); je známo, že i pa-

cienti s asymptomatickou dysfunkcí levé komory mají všeobecně horší prognózu. Aktivace RAAS s následnou celkovou, ale i tkáňovou nadprodukcí angiotenzinu II, a aktivace adrenergního systému jsou všeobecně považovány za spouštěcí a udržovací proces remodelace.^(7,21)

a) Inhibitory ACE zpomalují proces remodelace levé komory

Klinické studie jako SAVE, SOLVD^(15,25) již přinesly dostatek důkazů o tom, že inhibitory ACE příznivě modifikují proces remodelace levé komory – brání progresi endsystolického a enddiastolického objemu levé komory – a tím progresi dysfunkce levé komory a kompenzatorní hypertrofie, která zhoršuje diastolickou funkci levé komory. U jiných léků, jako např. u látek s pozitivně inotropním účinkem, tento efekt prokázán nebyl. Navíc např. inhibitory fosfodiesterázy dokonce zhoršují prognózu pacientů se srdečním selháním.⁽²⁷⁾ Příčina není zcela zřejmá, ale sekundární neurohumorální aktivace a arytmie jsou nejpravděpodobnějšími kandidáty. Rovněž inhibitory endotelinu A nepřinesly předpokládaný klinický účinek u pacientů se srdečním selháním ve srovnání s léčbou betablokátory.⁽²⁸⁾

V procesu remodelace hrají důležitou roli dva propojené signální systémy, které mohou být také modifikovány právě inhibitory ACE. Jak již bylo výše zmíněno, jedná se o systémy RAAS a TGF- β , které aktivují fibroblasty a podporují proces fibrotizace se všemi důsledky pro morfologii a funkci levé komory. Inhibitory ACE brání degradaci peptidu, který snižuje expresi genu pro TGF- β (obdobný účinek je popisován např. i u atorvastatinu).

Nabízí se také možnost zásahu do signálních cest, např. do genetického přerušení cesty syntézy angiotenzinu II, který vede k převaze apoptózy v procesu reakce na tlakové zatížení, s následným snížením nadměrné hypertrofie myokardu. Kromě těchto příčin existuje však i remodelace levé komory nezávislá na vlivu angiotenzinu II, pravděpodobně v důsledku lokální produkce aldosteronu v myokardu.

b) Spironolakton a eplerenon – inhibitory receptorů aldosteronu ovlivňují proces remodelace po IM,^(29,30) zpomalují přechod od hypertrofie do srdečního selhání redukcí fibrózy, oxidativního stresu a zánětu. Tyto údaje získané v experimentu korelují s výsledky klinických studií.⁽³¹⁾ Přidání spironolaktonu k inhibitoru ACE zlepšuje ejekční frakci, redukuje markery myokardiální fibrózy.

c) Betablokátory – léky vedoucí k reverzní remodelaci levé komory

S ohledem na dříve uvedené údaje je logické, že významnou roli v léčbě pacientů s dysfunkcí levé komory hrají betablokátory, zejména v kombinaci s inhibitory ACE. Jejich vlivem dochází k zlepšení ejekční frakce jak u ischemické, tak i neischemické kardiomyopatie. Hlavním cílem podávání betablokátorů u pacientů s dysfunkcí levé komory je ovlivnění remodelace levé komory, a tím prognózy pacientů. V klinických studiích MERIT-HF, CIBIS^(18,19) betablokátory (jako metoprolol, bisoprolol) snižovaly celkovou mortalitu o 34–65 %, a to zejména díky snížení

kardiovaskulárních příhod. Studie CARMEN⁽³²⁾ prokázala, že časná kombinace inhibitorů ACE a neselektivního betablokátoru carvedilolu vedla k reverzní remodelaci levé komory u pacientů s mírným až středním stupněm srdečního selhání. Je pravděpodobné, že kromě vlastního alfablokátorového a betablokátorového účinku přispívá k antiremodelačnímu účinku také antioxidační působení carvedilolu.

d) O významu podávání inhibitorů HMG-CoA reduktázy, statinů, u pacientů s koronární nemocí není dnes již pochyb. Snížení koncentrace cholesterolu a předpokládaná stabilizace aterosklerotického plátu přináší příznivý účinek na mortalitu a morbiditu těchto pacientů. Některé experimentální práce⁽³³⁾ však poukazují na další možný příznivý mechanismus působení statinů na kardiovaskulární systém, nezávislý na hypolipidemickém účinku; postup však zatím nebyl verifikován klinickými studiemi. Jde o možné potlačení nadprodukce metalloproteináz (viz výše), která hraje negativní roli v procesu remodelace levé komory, jež postihuje zejména neinfarktové oblasti myokardu v chronické fázi infarktu myokardu. Statinům se připisuje i možný přímý inhibiční účinek na tkáňový renin-angiotenzinový systém.

e) Srdeční resynchronizační terapie (CRT) pomocí biventrikulární stimulace představuje invazivní metodu, která v selektované skupině pacientů se srdečním selháním a dysfunkcí levé komory zlepšuje nejen funkční stav, ale i prognózu těchto pacientů.⁽³⁴⁾ Uvedená práce prokázala, že účinek CRT je založen na regresi morfologických celulárních a molekulárních změn myokardu. CRT vede k redukci remodelace myokardiálního intersticia, apoptózy a snížení exprese TNF- α (reverzní remodelace). Ve studované skupině pacientů CRT snižovala rozsah typické intersticiální remodelace, pozorované jinak v selhávajícím myokardu. CRT vedla ke snížení procentuálního zastoupení myokardiálního kolagenu a významnému zvýšení kapilární denzity. Vzhledem k tomu, že dvojnásobné až trojnásobné zvýšení množství kolagenu v jednotce objemu myokardu vede k zvýšení tuhosti levé komory a diastolické dysfunkci, lze předpokládat, že příznivý klinický účinek CRT je založen právě na principu reverzní remodelace. Ta vede ke zlepšení systolické i diastolické funkce levé komory, redukcí výskytu arytmií a zlepšení difúzní kapacity pro kyslík. Jednou z hypotetických příčin, proč CRT vede k reverzní remodelaci levé srdeční komory, může být snížení mechanického napětí myokardu. Toto mechanické odlehčení levé komory vede nejen k potlačení aktivace signálních cest pro apoptózu, tvorbu TNF- α , ale i pro ukládání kolagenu do myokardu. Tento fakt jen zdůrazňuje zásadní význam mechanického napětí myokardu pro rozvoj remodelace levé komory. Z klinického pohledu je velmi významné potvrzení možnosti reverzní remodelace, a tedy reverzibility změn v selhávajícím myokardu.

K objektivizaci reverzní remodelace významně přispěl rozvoj echokardiografického zobrazení pomocí Dopplerova tkáňového ultrazvukového průtokoměru. Tato metoda je nejen schopna přinést patofyziologické informace o stupni, lokalizaci a změnách v asynchronii kontrakcí levé komory, ale zřejmě také pre-

dikovat přínos léčby CRT u jednotlivých pacientů se srdečním selháním při dysfunkci levé komory.

f) *Buněčná transplantace* jako metoda zasahující do remodelace levé komory získává zájem v posledních letech, a to zejména u pacientů po infarktu myokardu. Základní představa této metody vychází z předpokladu ztráty myocytů jako hlavní příčiny remodelace levé komory, která tedy může být přerušena implantací nových kontraktálních elementů. Zatímco experimentální práce a některé studie podporují tento koncept reparace levé komory,^(35,36) velkými klinickými problémy, které doposud nebyly vyřešeny, jsou otázky zdroje buněk, jejich udržení a přežití v místě implantace; jde o zásah do mechanismů, který povede k zlepšení funkce levé komory a snížení invazivity procesu implantace buněk do myokardu. Závěrem je nutno zdůraznit, že nejučinnějším léčebným přístupem, který brání vzniku remodelace levé komory u pacientů s ischemickým onemocněním myokardu, je časná koronární revaskularizace.

ZÁVĚR

Remodelace levé komory je komplexní a velmi složitý patofyziologický proces strukturálních a funkčních změn myokardu. Experimentální a klinické práce jasně ukázaly význam remodelace pro progresi dysfunkce levé komory. Zda je iniciální fáze remodelace levé komory procesem pouze adaptivním je minimálně kontroverzní, jak ukazuje výzkum signálních cest spouštěných přetížením levé komory, jak také ukazují transgenní modely a klinické nálezy. Přechod od zjevně kompenzovaného stavu do srdečního selhání je zřejmě komplexem pochodů navozených celkovou, ale i místní neurohumorální reakcí, účinkem kyslíkových radikálů a nepoměrem mezi aktivitou metalloproteináz a jejich inhibitorů v myokardu. Cílené zásahy do těchto procesů skýtají nové léčebné možnosti, jak ovlivnit remodelaci levé komory v klinické praxi. V současné době jsou v klinické praxi podávány inhibitory ACE, inhibitory AT II a betablokátory pro jejich účinek na remodelaci levé komory. Srdeční resynchronizační terapie pomocí biventrikulární stimulace a buněčná transplantace představují invazivní metody navozující reverzní remodelaci.

LITERATURA

1. Pfeffer JM, Pfeffer MA, Braunwald E. Influence of chronic captopril therapy on the infarcted left ventricle of the rat. *Circ Res* 1985;57:84–95.
2. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodelling after myocardial infarction. Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161–72.
3. Jirmář R, Pelouch V. The role of myocardial interstitium in the left ventricular remodelling after an acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 1993;35:206–9.
4. Pelouch V, Jirmář R. Biochemical characteristics of cardiac collagen and its role in ventricular remodelling following infarction. *Physiol Res* 1993;42:283–92.
5. Jirmář R, Pelouch V. Úloha myokardiálního intersticia v procesu remodelace levé komory po akutní infarktu myokardu. *Cor Vasa* 1993;35:206–9.
6. Grossman W, Jones D, McLaurin L. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *J Clin Invest* 1975;56:56–64.
7. Sadoshima K, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin-II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro of cardiac myocytes in vitro. *Cell* 1993;75:977–84.
8. Baines CP, Molkentin JD. STRESS signalling pathways that modulate cardiac myocyte apoptosis. *J Mol Cell Cardiol* 2005;38:47–62.
9. Bradham WS, Bozkurt B, Gunasinghe H, et al. Tumor necrosis factor-alpha and myocardial remodelling in progression of heart failure: a current perspective. *Cardiovasc Res* 2002;53:822–30.
10. Esposito G, Rapacciuolo A, Prasad SVN, et al. Genetic alterations that inhibit in vivo pressure-overload hypertrophy prevent cardiac dysfunction despite increased wall stress. *Circulation* 2002;105:85–92.
11. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation* 2005;112:1136–44.
12. Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004;109:2850–6.
13. Bueno OF, De Windt LJ, Kimball TR, et al. The MEK1-ERK 1/2 signalling pathway promotes compensated cardiac hypertrophy in transgenic mice. *EMBO J* 2000; 19:6341–50.
14. Modesti PA, Vanni S, Bertolozzi I, et al. Early sequence of cardiac adaptations and growth factor formation in pressure- and volume-overload hypertrophy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H976–H985.
15. Sutton MSJ, Pfeffer MA, Moye L, et al. Cardiovascular death and left ventricular remodelling 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* 1997;96:3294–9.
16. Olivetti G, Capasso JM, Sonnenblick EH, et al. Side-to-side slippage of myocytes participates in ventricular wall remodelling acutely after myocardial infarction in rats. *Circ Res* 1990;67:23–34.
17. Jirmář R, Pelouch V, Widimsky P, et al. Influence of primary coronary intervention on myocardial collagen metabolism and left ventricle remodelling predicted by collagen metabolism markers. *Intern Heart J* 2005; 46:949–59.
18. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: metoprolol CR/XL randomized intervention trial in congestive heart failure. *Lancet* 1999;353:2001–7.
19. CIBIS II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999;353:9–13.
20. Mitchell GF, Lamas GA, Vaughan DE, Pfeffer MA. Left ventricular remodelling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative analysis of contractile segment lengths and ventricular shape. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1136–44.
21. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *New Engl J Med* 1984; 311:819–23.
22. Francis GS, Benedict C, Johnstone DE, et al. Comparison of neuroendocrine activation in patients with left ventricular dysfunction with and without congestive heart failure. *Circulation* 1990;82:1724–9.
23. Vantrimpont P, Rouleau JL, Ciampi A, et al. Two-year course and significance of neurohumoral activation in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Eur Heart J* 1998;19:1552–63.

24. Sawyer DB, Siwik D, Xiaol L, et al. Role of oxidative stress in myocardial hypertrophy and failure. *J Mol Cell Cardiol* 2002;34:379–88.
25. Torre-Amione G, Kapadia S, Benedict C, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1201–6.
26. Mann DL. Stress-activated cytokines and the heart: from adaptation to maladaptation. *Annu Rev Physiol* 2003;65:81–101.
27. Thackray S, Easthaugh J, Freemantle N, et al. The effectiveness and relative effectiveness of intravenous inotropic drugs acting through the adrenergic pathway in patients with heart failure- a meta-regression analysis. *Eur J Heart Fail* 2002;4:515–29.
28. Teerlink JR, McMurray JV, Bourge RC, et al. Tezosentan in patients with acute heart failure: design of the Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute heart failure Study (VERITAS). *Am Heart J* 2005;150:46–53.
29. Kuster GM, Kotlyar E, Rude MK, et al. Mineralocorticoid receptor inhibition ameliorates the transition to myocardial failure and decreases oxidative stress and inflammation in mice with chronic pressure overload. *Circulation* 2005;111:420–7.
30. Brilla CG, Zhou G, Matsubara L, Weber KT. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone. *J Mol Cell Immunol* 1994;26:809–20.
31. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15:79–87.
32. Remme JW, Rieger G, Hildebrandt P, et al. The benefits of early combination treatment of carvedilol and an ACE-inhibitor in mild heart failure and left ventricular systolic dysfunction. The carvedilol and ACE-inhibitor remodelling mild heart failure evaluation trial (CARMEN). *Cardiovasc Drugs Ther* 2004;18:57–66.
33. Hayashidani S, Tsutsui H, Shiomi T, et al. Fluvastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, attenuates left ventricular remodelling and failure after experimental myocardial infarction. *Circulation* 2002;105:868–73.
34. D'Ascia C, Cittadini A, Monti MG, et al. Effects of biventricular pacing on interstitial remodelling, tumor necrosis factor- α expression, and apoptotic death in failing human myocardium. *Eur Heart J* 2006;27:201–6.
35. Dib N, Michler RE, Pagani FD, et al. Safety and feasibility of autologous myoblast transplantation in patients with ischemic cardiomyopathy: four-year follow-up. *Circulation* 2005;112:1748–55.
36. Janssens S, Dubois C, Bogaert J, et al. Autologous bone marrow-derived stem-cell transfer in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367: 113–21.

Došlo do redakce 12. 6. 2006

Přijato k otištění 4. 9. 2006