

Léčba diastolického srdečního selhání. Výsledky studie PEP-CHF

Jiří Widimský

*Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny,
Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika*

Widimský J (Klinika kardiologie, Institut klinické a experimentální medicíny, Subkatedra kardiologie IPVZ, Praha, Česká republika). **Léčba diastolického srdečního selhání. Výsledky studie PEP-CHF.** *Cor Vasa* 2006;48(11):403–407.

Studie PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) byla jednorocní, randomizovaná, dvojité slepá studie porovnávající účinek inhibitoru ACE perindoprilu a placeba na mortalitu a morbiditu u starších pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě diastolické dysfunkce levé komory. Jedná se o první studii chronického srdečního selhání, ve které byla diastolická dysfunkce levé komory echokardiograficky určována. Studie se účastnilo 850 pacientů průměrného věku 76 let. Studie zahrnovala lehčí formy chronického srdečního selhání, protože většina pacientů (74–77 %) se nalézala ve stadiu NYHA II/I, což se projevilo i v nízké celkové mortalitě. Nábor pacientů do studie byl obtížnější a pomalejší než se očekávalo. Dilatace levé síně a hypertrofie levé komory byly přítomny u více než 75 % pacientů. Plazmatické koncentrace NT-proBNP nebyly výrazně zvýšeny.

Po jednom roce, kdy byla většina pacientů na randomizované léčbě, prokázal perindopril zlepšení symptomů a zvýšení tolerance zátěže, snížení počtu neplánovaných hospitalizací o 37 %, snížení kombinovaného primárního cíle (celkové mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) o 31 % na hranici statistické významnosti. Perindopril dále snížil počet dnů strávených na lůžku z celkových nebo kardiovaskulárních příčin. Větší účinek perindoprilu na snížení hospitalizací pro srdeční selhání byl ve studii zjištěn u pacientů mladších 75 let, u nemocných po infarktu myokardu a u nemocných se systolickým tlakem vyšším než 140 mm Hg. Perindopril vedl také k významnému zlepšení klasifikace NYHA a k významnému zlepšení 6minutového testu chůze po 52 týdnech. Koncentrace NT-proBNP vykazovaly tendenci k poklesu u nemocných léčených perindoprilem, zatímco v placebové skupině se neměnily. Výskyt primárního cíle byl 3krát vyšší u pacientů s hodnotami NT-proBNP vyššími než medián hodnot této studie.

NT-proBNP je prognostickým markerem nejen systolického srdečního selhání, ale také diastolického srdečního selhání. Je možné, že natriuretické peptidy se budou v budoucnosti používat jako objektivní známky srdeční dysfunkce místo echokardiografie.

Klíčová slova: Diastolické srdeční selhání – Perindopril – Diastolická dysfunkce

Widimský J (Department of Cardiology, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Chair of Cardiology, Postgraduate Medical School, Prague, Czech Republic). **Managing diastolic heart failure. Results of PEP-CHF.** *Cor Vasa* 2006; 48(11):403–407.

PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure) was a one-year, randomised, double-blind study comparing the effects of the ACE inhibitor perindopril and placebo on mortality and morbidity in elderly patients with chronic heart failure secondary to diastolic left ventricular dysfunction. This was the first study of chronic heart failure assessing diastolic left ventricular dysfunction by echocardiography. The study included 850 patients with a mean age of 76 years. It included cases of mild to moderate chronic heart failure, as most patients (74–77%) were classified in NYHA Class II/I, as also reflected by low overall mortality rates. Enrollment of patients into the study was more difficult and slower than expected. Left atrial dilatation and left ventricular hypertrophy were present in more than 75% of patients. Plasma NT-proBNP levels were not appreciably increased.

After one year, when most patients were on randomised therapy, perindopril demonstrated symptoms improvement and increased exercise tolerance, a decrease in the number of unplanned hospitalisations by 37%, and a decrease in the combined primary endpoint (overall mortality and hospitalisations for heart failure) by 31% at borderline significance. Likewise, perindopril reduced the number of hospital bed-days for overall or cardiovascular reasons. In the subgroup analysis, perindopril has been shown to be more effective in reducing rates of hospitalisation for heart failure in patients ≤ 75 of age, in patients after myocardial infarction, and in those with systolic blood pressure > 140 mm Hg. Likewise, perindopril resulted in significantly improved NYHA classification and, also, significantly improved 6-minute walking test at 52 weeks. The levels of NT-proBNP showed a tendency toward a decrease in perindopril-treated patients, while there was no change in the placebo group. The incidence of the primary endpoint was three times greater than in patients with NT-proBNP levels higher than the median of the present study.

NT-proBNP is a prognostic marker not only of systolic but, also, of diastolic heart failure. Natriuretic peptides might be more objective markers of left ventricular dysfunction than echocardiography future studies.

Key words: Diastolic heart failure – Perindopril – Diastolic dysfunction

Adresa: prof. MUDr. Jiří Widimský, DrSc., FESC, ČLA, Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 21 Praha 4, Česká republika, e-mail: widimsky@seznam.cz

Na rozdíl od chronického srdečního selhání, způsobeného systolickou dysfunkcí levé komory, existují o léčbě diastolického srdečního selhání jen ojedinělé údaje. Dosud provedené studie zahrnují prospektivní randomizovanou dvojité slepou studii CHARM-Preserved⁽¹⁾ a retrospektivní analýzu studie DIG.⁽²⁾ Ve všech těchto studiích nebyla diastolická funkce levé komory srdeční stanovena a do studií byli zahrnuti pouze pacienti s tzv. normální ejekční frakcí levé srdeční komory. Existují ale různé názory na definici „normální“ nebo zachovalé systolické funkce levé komory, stanovené ejekční frakcí. Hranice normy je udávána v rozmezí od > 40 %, > 45 % nebo > 50 %.

Ve studii CHARM-Preserved⁽¹⁾ byl sledován vliv blokátoru AT1 candesartanu, retrospektivní analýza studie DIG⁽²⁾ hodnotila vliv digoxinu u pacientů se zachovalou systolickou funkcí levé komory.

Na letošním Evropském kardiologickém kongrese v Barceloně (2.–6. 9. 2006) byly předneseny výsledky první studie léčby chronického diastolického srdečního selhání, ve které byla diastolická dysfunkce levé komory objektivně stanovena.

Studie PEP-CHF (Perindopril in Elderly People with Chronic Heart Failure)⁽³⁾ byla jednorozhodná, randomizovaná, dvojité slepá studie porovnávající účinek inhibitoru ACE perindoprilu a placebo na mortalitu a morbiditu u starších pacientů s chronickým srdečním selháním na podkladě diastolické dysfunkce levé komory.

Primárním cílem studie byl kombinovaný cíl: úmrtí nebo neplánovaná hospitalizace související s diagnózou srdečního selhání.

Sekundární cíle zahrnovaly: úmrtí (ze všech příčin), úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání vyžadující hospitalizaci nebo zvýšení dávky diuretik, kardiovaskulární mortalitu, počet dnů strávených na lůžku, změnu skóre symptomů chronického srdečního selhání a změny třídy klasifikace NYHA.

Zahrnovací kritéria studie PEP-CHF byla následující: muži i ženy věkové skupiny ≥ 70 let, klinická diagnóza chronického srdečního selhání podle názoru lékaře (vyžadovala přítomnost 3 z 9 klinických kritérií), léčba diuretiky pro srdeční selhání, důkaz diastolické dysfunkce levé komory (přítomnost alespoň 2 ze 4 echokardiografických kritérií). Pacienti museli být hospitalizováni z kardiálních příčin alespoň jednou za poslední tři měsíce, museli být schopni chůze bez pomoci další osoby a museli dát informovaný souhlas.

Klinická kritéria srdečního selhání zahrnovala (musely být přítomny alespoň 3 z 9) námahovou dušnost, ortopnoi nebo paroxysmální noční dušnost, otoky v oblasti kotníků, klinický plicní otok, zlepšení dušnosti po diuretické léčbě, zvýšení jugulárního žilního tlaku, průkaz dřívějšího infarktu myokardu, kardiothorakální poměr > 0,55 na rentgenovém (RTG) snímku hrudníku, předchozí RTG známky plicního otoku.

Pacienti museli vykazovat nejméně dvě z následujících echokardiografických kritérií (*tabulka I*).

Přítomnost fibrilace síní byla považována za ekvivalent známek poruchy plnění levé komory.

Vylučovací kritéria zahrnovala významné chlopňové vady, cévní mozkovou příhodu v posledním měsíci, systolický tlak krve (TK) vsedě < 100 mm Hg, dřívější nesnášenlivost inhibitorů ACE, léčbu inhibitory

Tabulka I
Studie PEP-CHF – Echokardiografická kritéria diastolické dysfunkce levé komory

- WMI (wall motion index) 1,4–1,6 včetně (což je zhruba ekvivalent EF LK mezi 40–50 %, protože diastolická dysfunkce bývá provázána určitým snížením systolické funkce).
- Rozměr levé síně > 25 mm/m² BSA (body surface area, tělesný povrch) nebo > 40 mm, protože chronické zvýšení plicního tlaku levé komory by mělo vést k dilataci levé síně.
- Znamky hypertrofie levé komory – IVS (interventricular septum, tloušťka mezikomorového septa) nebo PLVW (posterior left ventricle wall, tloušťka zadní stěny levé komory) ≥ 12 mm, jedná se o běžnou příčinu poruchy diastolické funkce.
- Dopplerovské známky poruchy plnění levé komory (alespoň jedno kritérium muselo být přítomné). Tato kritéria zahrnovala:
 - poměr E/A < 0,5 nebo
 - DCT (decelerační čas) > 280 ms nebo
 - IVRT (izovolumický relaxační čas) > 105 ms.

ACE nebo blokátory AT1 v posledním týdnu, sérový kreatinin > 200 μ mol/l nebo kalium > 5,4 mmol/l, léčbu kalium šetřícími diuretiky kromě spironolaktonu v nízké dávce, léčbu přípravky obsahující kalium.

U většiny pacientů (n = 773) byl proveden také 6minutový test chůze. Diuretika byla vysazena na 24 hodin a všem pacientům byla podána testovací dávka 2 mg perindoprilu. Poté došlo k randomizaci nemocných na perindopril a placebo. Pacienti byli sledováni týdně – prvních pět týdnů. Dávka perindoprilu byla po dvou týdnech zvýšena na 4 mg jednou denně. Dávka byla snížena nebo léčba byla přerušena pokud sérový kreatinin stoupl na hodnotu > 250 μ mol/l nebo pokud kalium bylo > 5,5 mmol/l. Pacienti byli dále kontrolováni po 8 a 12 týdnech a poté každé tři měsíce. Cílem bylo zařazení 1 000 pacientů do studie.

Ukázalo se, že nábor pacientů byl pomalejší než se očekávalo. Proto byla zařazena kromě center z Velké Británie a Polska také centra z Bulharska, České republiky, Irska, Maďarska, Ruska a Slovenska.

Do studie bylo zařazeno 852 pacientů a 850 bylo randomizováno, 426 bylo léčeno placebem a 424 perindoprilem. Navíc byla studie prodloužena a medián doby sledování činil 2,1 roku.

Tabulka II ukazuje výchozí hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence a klasifikace NYHA.

Tabulka II
Výchozí hodnoty krevního tlaku, tepové frekvence a klasifikace NYHA

	Perindopril	Placebo
Průměrný věk	75 (72–79)	75 (72–79)
Ženy	54 %	57 %
Systolický tlak (mm Hg)	138 (128–150)	140 (129–150)
Diastolický tlak (mm Hg)	80 (74–86)	80 (73–88)
Tepová frekvence/min	74 (66–81)	73 (66–82)
NYHA I/II	77 %	74 %
NYHA III/IV	23 %	26 %

Z tabulky je vidět, že většina nemocných měla lehčí formu chronického srdečního selhání; 79 % pacientů mělo hypertenzi, 27 % (26 %) prodělalo infarkt myokardu, diabetes mellitus mělo 21 % (20 %). Tabulka III ukazuje výchozí echokardiografické parametry.

Tabulka III Výchozí echokardiografické parametry		
Echokardiografické parametry	Placebo	Perindopril
Wall motion index (jednotky)	2,0 (1,7–2,0)	2,0 (1,7–2,0)
LVEF (%)	64 (56–66)	65 (56–66)
LVEDD (mm)	46 (42–51)	46 (41–51)
IVS (mm)	13 (12–15)	13 (12–15)
PLVW (mm)	12 (11–14)	13 (11–14)
Rozměr levé síně (mm)	44 (41–48)	45 (41–48)
Poměr E/A	0,70 (0,60–0,90)	0,70 (0,50–0,90)
IVRT (ms)	106 (85–120)	107 (80–120)

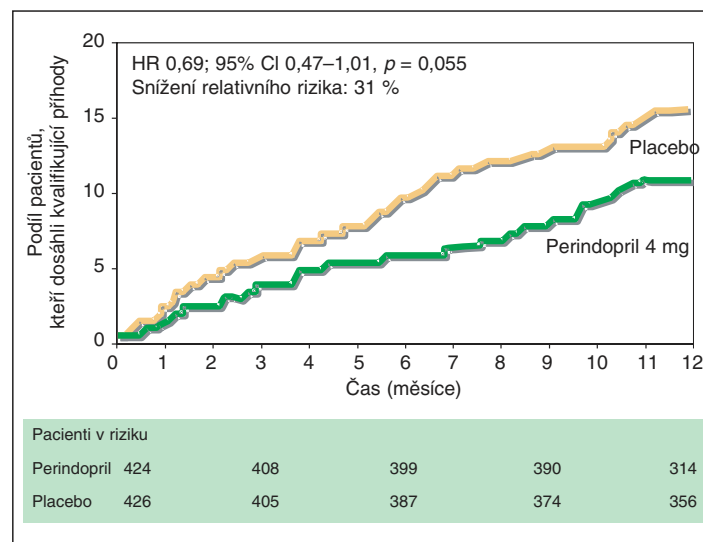
LVEF (left ventricular ejection fraction, ejekční frakce levé komory), LVEDD (left ventricular enddiastolic diameter, enddiastolický rozměr levé komory), IVS (interventricular septum thickness, tloušťka mezikomorového septa), PLVW (posterior left ventricular wall thickness, tloušťka zadní stěny levé komory), IVRT (isovolumic relaxation time, izovolumický relaxační čas)

Z tabulky je vidět, že průměrná ejekční frakce levé komory činila 64–65 %, byla tedy poněkud vyšší než v dříve uveřejněných studiích (studie CHARM-Preserved – průměrná ejekční frakce levé komory /EF LK/ dosahovala 54 %, ⁽¹⁾ studie DIG-PEF průměrná EF LK 55 % ⁽²⁾ i v dosud probíhající studii I-PRESERVE – průměrná EF LK 59 % ⁽⁴⁾).

Průvodní léčba (v závorce je uvedena placebová skupina): kličkovými diuretiky bylo léčeno 47 % (44 %), thiazidovými diuretiky 54 % (55 %), betablokátory bylo léčeno 55 % (54 %), digoxinem 11 % (13 %), nitráty 53 % (49 %), kyselinou acetylsalicylovou 67 % (66 %), warfarinem 17 % (15 %).

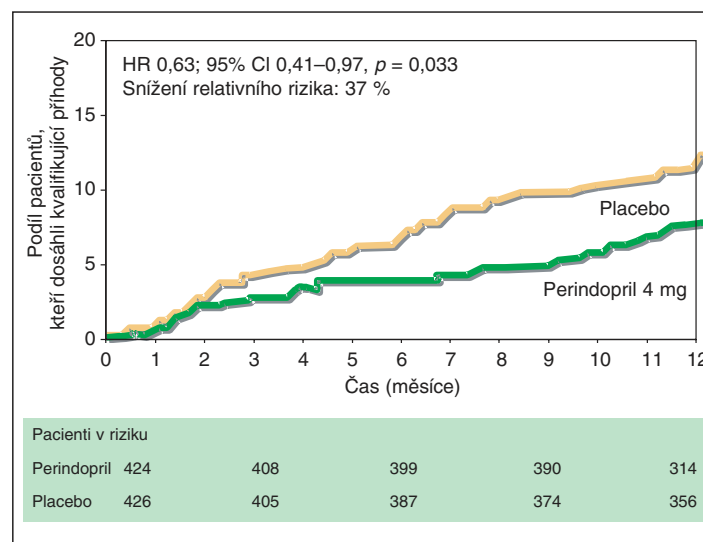
Tabulka IV a obrázky 1 a 2 ukazují hlavní výsledky studie PEP-CHF.

Z tabulky IV je vidět, že primární cíl nebyl významně ovlivněn na konci studie. Rovněž doba do první ne-



Obr. 1 Studie PEP-CHF. Primární kombinovaný cíl studie po jednom roce. Doba do objevení se první příhody. Primární cíl byl kombinovaný a zahrnoval úmrtí nebo neplánovanou hospitalizaci související s diagnózou srdečního selhání.

HR – hazard ratio (poměr rizika), CI – confidence interval (interval spolehlivosti)



Obr. 2 Studie PEP-CHF. Neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání po jednom roce. Doba do objevení se první příhody.

HR – hazard ratio (poměr rizika), CI – confidence interval (interval spolehlivosti)

Tabulka IV
Studie PEP-CHF. Poměr šancí pro primární sledovaný cíl – perindopril vs. placebo

Cíl	HR (95% CI)	p
Celková mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání na konci studie	0,92 (0,70–1,21)	0,545
Celková mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání po jednom roce	0,69 (0,47–1,01)	0,055
Neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání po jednom roce	0,63 (0,41–0,97)	0,033

HR – hazard ratio (poměr rizika), CI – confidence interval (interval spolehlivosti)

plánované hospitalizace pro srdeční selhání nebyla na konci studie významně ovlivněna (HR /hazard ratio, poměr rizika/ 0,859, 95% CI /confidence interval, interval spolehlivosti/ 0,614–1,202, $p = 0,370$). Bylo to způsobeno skutečností, že po jednom roce (primárně

plánované trvání studie) došlo v dalších měsících k tomu, že pacienti obou větví přestali používat přidělenou léčbu a počali otevřeně užívat inhibitory ACE.

Primární cíl – celková mortalita a neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání se vyskytl po jednom

roce u 10,8 % skupiny nemocných léčených perindoprilem a u 15,3 % nemocných léčených placebem ($p < 0,055$), neplánovaná hospitalizace pro srdeční selhání byla významně snížena po jednom roce – 8,0 % nemocných léčených perindoprilem vs. 12,4 % léčených placebem ($p = 0,033$). Celková mortalita ovlivněna nebyla.

Poněkud méně pacientů léčených perindoprilem onemocnělo cévní mozkovou příhodou (11 vs. 19 pacientů) nebo akutním koronárním syndromem (41 pacientů s 66 koronárními příhodami vs. 42 pacientů se 77 koronárními příhodami).

Účinek perindoprilu se jevil výraznější v některých podskupinách nemocných. *Tabulka V* ukazuje poměr šancí celkové mortality a neplánované hospitalizace pro srdeční selhání po jednom roce podle podskupin.

Tabulka V
Poměr šancí celkové mortality
a neplánované hospitalizace pro srdeční selhání
po jednom roce podle podskupin

Podskupina pacientů	HR (95% CI)	<i>p</i>
Věk ≤ 75 let	0,53 (0,29–0,97)	0,035
Věk > 75 let	0,87 (0,53–1,42)	0,575
Systolický krevní tlak > 140 mm Hg	0,52 (0,26–1,03)	0,055
Systolický krevní tlak ≤ 140 mm Hg	0,79 (0,50–1,24)	0,303
Anamnéza IM	0,38 (0,19–0,75)	0,004
Bez anamnézy IM	0,92 (0,58–1,46)	0,719

HR – hazard ratio (poměr rizika), CI – confidence interval (interval spolehlivosti), IM – infarkt myokardu

Z této *tabulky* vyplývá, že účinek perindoprilu na primární cíl byl více vyjádřen u pacientů s anamnézou infarktu myokardu a u pacientů ≤ 75 let. Také nemocní se systolickým tlakem vyšším než 140 mm Hg vykazovali tendenci k většímu účinku perindoprilu.

Došlo také k významnému zlepšení klasifikace NYHA vlivem perindoprilu. Významně více pacientů se posunulo ze stadia NYHA II do stadia NYHA I ve srovnání s léčbou placebem (NYHA I 20,3 % vs. 12,4 % a NYHA II 63,7 % vs. 70,5 %, $p = 0,030$).

Léčba perindoprilem vedla také k významnému zlepšení 6minutového testu chůze po 52 týdnech. Průměrný rozdíl činil však jen 14 m (328 m vs. 309 m, $p = 0,011$). Koncentrace NT-proBNP vykazovaly tendenci k poklesu u nemocných léčených perindoprilem, zatímco v placebové skupině se neměnily. Systolický tlak byl na konci studie o 3 mm Hg nižší ve skupině léčené perindoprilem ($p = 0,03$).

Studie PEP-CHF je první randomizovanou prospektivní studií chronického diastolického srdečního selhání, ve které byla diastolická dysfunkce levé komory objektivně stanovována. Nábor pacientů probíhal pomaleji než se očekávalo a také výskyt komplikací byl menší proti očekávanému průběhu. Studie byla prodloužena, přesto došlo k výskytu jen 46 % očekávaných příhod. Důsledkem této skutečnosti je, že studie vykazovala jen 35% schopnost prokázat rozdíl v primárním cíli. Značná část nemocných (62 %) také přestala užívat po jednom roce přidělenou léčbu a začala užívat otevřenou formou inhibitor ACE.

Nicméně chceme zdůraznit, že primární cíl studie CHARM-Preserved – kombinace kardiovaskulární mortality nebo neplánované hospitalizace pro srdeční selhání – byl ve studii PEP-CHF splněn již po jednom roce léčby perindoprilem: 40 vs. 63 (9,4 % vs. 14,8 %, OR /odds ratio, poměr šancí/ 0,62; 95% CI 0,42–0,92, $p = 0,018$). Kardiovaskulární mortalita však ve studii CHARM-Preserved významně ovlivněna nebyla. Studie CHARM-Preserved prokázala podobně jako studie PEP-CHF snížení hospitalizací pro srdeční selhání o 15 % ($p = 0,017$) a snížení všech hospitalizací o 29 % ($p = 0,014$).

Jak studie CHARM-Preserved, tak studie DIG neurčovaly diastolickou funkci levé komory. Do studie CHARM-Preserved byli zahrnuti pacienti s chronickým srdečním selháním a ejekční frakcí nad 40 %, do retrospektivní analýzy studie DIG pak pacienti s ejekční frakcí nad 45 %. Studie CHARM-Preserved měla více pacientů ($n = 3\,023$), přesto neprokázala ovlivnění celkové mortality podobně jako menší studie PEP-CHF. Rovněž retrospektivní analýza studie DIG neprokázala ovlivnění celkové mortality.

Průměrná ejekční frakce pacientů ve studii PEP-CHF činila 65 %. Pokud se nestanoví diastolická funkce echokardiografií je vhodné upozornit, že neexistuje shoda, kde je hranice zachovalé systolické funkce podle hodnot ejekční frakce: je to nad 40 %, nad 45 % nebo nad 50 %? Dosud probíhající velká studie ($n = 4\,128$) I-PRESERVE⁽⁴⁾ zkoumá vliv blokátoru AT1 irbesartanu u nemocných s ejekční frakcí levé komory 45 % a vyšší, ve věkové skupině 60 let a starší.

Je skutečností, že celková mortalita je ve sledovaných studiích^(1–2) včetně PEP-CHF⁽³⁾ nižší než u nemocných s chronickým srdečním selháním způsobeným systolickou dysfunkcí. Celková mortalita činila ve studii PEP-CHF 4,5 % (placebo) a 4 % (perindopril), rozdíl je nevýznamný. Proto je průkaz snížení mortality obtížný. Nelze ovšem vyloučit, že těžší pacienti se těchto studií nemohou účastnit pro celou řadu důvodů. To byly také obtíže při náběru pacientů do studie PEP-CHF. Přestože průměrný věk nemocných ve studii PEP-CHF odpovídá průměrnému věku v registrech srdečního selhání je pravděpodobné, že do studie PEP-CHF byli zařazeni méně nemocní pacienti.

Řada nemocných je ve věkové skupině nad 70 let slabých, mnozí nejsou schopni chůze ani s pomocí druhých. Další část má současně také chlopňové vady nebo špatně interpretovatelné echokardiografické nálezy. Nemalá část vykazuje další závažné onemocnění a část nemocných má také větší kognitivní poruchy. Pro tyto důvody nemohou být takoví nemocní zařazeni do studií.

Studie PEP-CHF také zjistila, že léčba inhibitorem ACE perindoprilem zlepšuje symptomatologii a funkční kapacitu nemocných. Pacienti ve studii PEP-CHF měli jen mírné symptomy srdečního selhání. Dilatace levé síně a hypertrofie levé komory však byly přítomny u více než 75 % pacientů. Plazmatické koncentrace NT-proBNP nebyly výrazně zvýšeny, což může značit buď dobrou léčbu nebo méně významnou diastolickou dysfunkci. Je zajímavé, že výskyt primárního cíle byl 3× vyšší u pacientů s hodnotami NT-proBNP vyššími než medián hodnot této studie.

Závěrem lze shrnout:

Studie PEP-CHF je první randomizovanou kontrolovanou studií o účinku inhibitoru ACE na morbiditu a mortalitu u chronického diastolického srdečního selhání.

Po jednom roce, kdy byla většina pacientů na randomizované léčbě, prokázal perindopril:

- zlepšení symptomů a zvýšení tolerance zátěže;
- snížení počtu neplánovaných hospitalizací o 37 %;
- na hranici statistické významnosti snížení kombinovaného primárního cíle (celkové mortality a hospitalizací pro srdeční selhání) o 31 %;
- perindopril dále snížil počet dnů strávených na lůžku z celkových nebo kardiovaskulárních příčin;
- větší účinek byl ve studii zjištěn u pacientů mladších 75 let, u nemocných po infarktu myokardu a u nemocných se systolickým tlakem vyšším než 140 mm Hg.

NT-proBNP je prognostickým markerem nejen systolického srdečního selhání, ale také diastolického srdečního selhání. Je možné, že natriuretické peptidy se budou používat jako objektivní známky srdeční dysfunkce místo echokardiografie.

Závěrem uvádíme empirické doklady o základech léčby chronického srdečního selhání vyvolaného diastolickou dysfunkcí:

1. udržet nebo obnovit sinusový rytmus,
2. zpomalit srdeční frekvenci betablokátory nebo bradykardizujícími blokátory kalciových kanálů (verapamil nebo diltiazem),
3. snížit centrální objem – diuretiky (nedávat ale vysoké dávky diuretik),
4. zlepšit relaxaci levé komory inhibitory ACE nebo blokátory AT1, popř. dlouhodobě působícími blokátory kalciových kanálů,
5. dosáhnout regrese hypertrofie levé komory a odstranit nadměrné množství kolagenu

(inhibitory ACE, blokátory AT1, spironolakton),

6. bránit vzniku ischemie (betablokátory, blokátory kalciových kanálů, nitráty).

Pomalá akce srdeční zlepšuje totiž plnění levé komory srdeční při diastolické dysfunkci. Zvýšený plnicí tlak komory kompenzuje horší distenzibilitu (resp. nižší poddajnost nebo větší tuhost) komory; proto jeho náhlé nebo výrazné snížení diuretiky by snížilo minutový srdeční výdej. Větší dávky diuretik jsou proto kontraindikovány. Nitráty jsou vhodné u nemocných, kde je příčinou diastolické dysfunkce levé komory srdeční ischemie. Důležitá je též účinná léčba hypertenze a prevence ischemie.

Z uvedených léčebných přístupů zatím prokázala medicína, opírající se o důkazy, účinek inhibitoru ACE perindoprilu a AT1 blokátoru candesartanu, na snížení nutnosti hospitalizovat pro srdeční selhání, zlepšení symptomů a zlepšení tolerance námahy.

LITERATURA

1. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–81.
2. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the Ancillary Digitalis Investigation Group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
3. Cleland JGF, Tendera H, Adamus J, et al. on behalf of PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people of chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–45.
4. Carson P, Massie BM, McKelvie B, et al. for the I-PRESERVE Investigators. The irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial: rationale and design. *J Card Fail* 2005;11:576–85.

Došlo do redakce 12. 10. 2006

Přijato k otištění 26. 10. 2006