

PO 20 ROKOCH NOVÝ TERAPEUTICKÝ PRINCÍP V LIEČBE ISCHEMICKEJ CHOROBY SRDCA

Viliam Bada

III. interná klinika LF UK a FNŠP akad. L. Déreza, Bratislava

Štatistické materiály SZO zaradili Slovensko v KVS mortalite na druhé miesto v Európe. Hlavnou príčinou mortality je ICHS. Jednou z prvých manifestácií ICHS býva stabilná angina pectoris (SAP). Epidemiologická štúdia realizovaná počas 6 rokov v 49 slovenských mestách u temer 17 000 probandov potvrdila vysokú prevalenciu klasických rizikových faktorov a nedostatočnú úroveň liečby KVS ochorení. V júni 2006 boli publikované nové odporúčania ESC na liečbu SAP, v ktorých nachádzame nový terapeutický prístup na liečbu stabilnej anginy pectoris *ivabradín*. *Ivabradín* je selektívny inhibitor sinoatriálneho uzla blokujúci diastolický, hyperpolarizačný If prúd. *Ivabradín* pôsobí *výlučne negatívne chronotropne*, rovnomerne v pokoji i pri záťaži, neovplyvňuje rýchlosť A-V prevodu, inotropiu myokardu, výšku krvného tlaku, cievny ani bronchiálny tonus, neovplyvňuje glycidový ani lipidový metabolizmus. Spomalením srdcovej frekvencie znižuje nároky myokardu na spotrebu kyslíka a predĺžením diastoly zlepšuje koronárnu perfúziu, čím priamo ovplyvňuje príznaky SAP. *Ivabradín* je určený pacientom, u ktorých sú beta-blokátory kontraindikované, alebo túto liekovú skupinu pre závažné NÚL neznášajú. Doterajšie klinické skúsenosti s *ivabradínom* aj na Slovensku potvrdzujú jeho bezpečnosť, dobrú znášanlivosť a porovnateľnú klinickú účinnosť s beta-blokátormi.

Kľúčové slová: SZO celosvetová mortalita, Slovensko KVS epidemiológia, sínusový uzol, If prúd, *ivabradín*.

Kľúčové slová MeSH: ischémia myokardu – farmakoterapia, úmrtnosť; frekvencia srdcová – účinky liekov; zníženie aktivity, chemické (fyziológia); úmrtnosť; angina pectoris – farmakoterapia; choroby kardiovaskulárne – epidemiológia, úmrtnosť; nodus sinuatrialis – účinky liekov.

Via pract., 2006, roč. 3 (11): 530–533

Úvod

Naliehavú potrebu nových terapeutických prostriedkov na liečbu ICHS dokumentujú štatistické materiály SZO. Jednoduchá reč čísel je veľavravná, v tabuľke 1 uvádzame **poradie prvých desiatich** najčastejších príčin smrti vo svete (1).

Prvé dve hlavné miesta v celosvetovom rebríčku mortality zaujímajú kardiovaskulárne (KVS) ochorenia s celkovým podielom 21,6 %. Významné je postavenie chorôb respiračného systému, a spomedzi malignít prioritné postavenie rakoviny pľúc a bronchov. Vyniká negatívna úloha fajčenia, ktoré ovplyvňuje KVS aj respiračnú mortalitu a súčasne je hlavným patogénom pľúcnej rakoviny.

Potvrdzuje sa, že aj celosvetovo trpia ženy na KVS ochorenia (najmä CRVS) viac ako muži a kra-

Tabuľka 1. Hlavné príčiny celosvetovej mortality.

Poradie	Príčina ochorenia	Podiel (%)
1.	Ischemická choroba srdca	12,4 %
2.	Cerebrovaskulárne ochorenia (CRVS)	9,2 %
3.	Infekcie dolných dýchacích ciest	6,9 %
4.	HIV / AIDS	5,3 %
5.	Chronická obštrukčná pľúcna choroba	4,5 %
6.	Perinatálna úmrtnosť	4,4 %
7.	Hnačkové ochorenia	3,8 %
8.	Tuberkulóza	3,0 %
9.	Dopravné nehody	2,3 %
10.	Karcinóm pľúc, trachey a bronchov	2,2 %

Krug EG, World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s.

Tabuľka 2. Akú úlohu v mortalite zohráva pohlavie a ekonomický stav, vyjadrený výškou príjmu?

Pohlavie	Vplyv pohlavia			Vplyv výšky príjmu			
	Poradie	Príčina	Podiel (%)	Poradie	Príčina	Podiel (%)	
Muži	1.	ICHS	12,2 %	Krajiny s vyšším príjmom	1.	ICHS	17,9 %
	2.	CRVS	8,1 %		2.	CRVS	10,7 %
Ženy	1.	ICHS	12,6 %	Krajiny s nižším príjmom	1.	ICHS	11,5 %
	2.	CRVS	10,4 %		2.	CRVS	8,9 %

Krug EG, World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s

jiný s vyššími príjmami majú celosvetovo KVS mortalitu (najmä na ICHS) významne vyššiu ako krajiny s nižším príjmom.

Aká je situácia v jednotlivých častiach sveta?

Platia vyššie uvedené zistenia v Amerike? Ktoré ochorenia sú najčastejšími príčinami smrti v tomto regióne (pozri tabuľky 3 a 4)?

KVS ochorenie vedú aj v Amerike tvoriac spolu 25,6 % (celosvetový priemer 21,6 %). Aj v Amerike na KVS ochorenia a hlavne CRVS viac trpia ženy a bohatšie krajiny trpia na KVS ochorenia viac ako krajiny chudobné. Zmenilo sa však pomerne zastú-

Tabuľka 3. Hlavné príčiny mortality v Amerike.

Poradie	Príčina ochorenia	Podiel (%)
1.	ICHS	15,6 %
2.	CRVS	7,7 %
3.	Infekcie dolných dýchacích ciest	4,4 %
4.	Karcinóm pľúc, trachey a bronchov	3,9 %
5.	Diabetes mellitus	3,7 %
6.	Chronická obštrukčná choroba bronchopulmonálna	3,5 %
7.	Vraždy	2,7 %
8.	Perinatálna úmrtnosť	2,6 %
9.	Dopravné nehody	2,4 %
10.	Hypertenzné poškodenie srdca	2,3 %

Krug EG, World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s

Tabuľka 4. Vplyv pohlavia a výšky príjmu na KVS ochorenia v Amerike.

Pohlavie	Vplyv pohlavia			Vplyv výšky príjmu			
	Poradie	Príčina	Podiel (%)	Poradie	Príčina	Podiel (%)	
Muži	1.	ICHS	15,5 %	Krajiny s vyšším príjmom	1.	ICHS	20,8 %
	2.	CRVS	6,5 %		2.	CRVS	7,0 %
Ženy	1.	ICHS	15,7 %	Krajiny s nižším príjmom	1.	ICHS	11,2 %
	2.	CRVS	9,1 %		2.	CRVS	8,2 %

Krug EG, World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s

Tabuľka 5. Hlavné príčiny smrti v Európe.

1.	ICHS	24,3 %
2.	CRVS	15,4 %
3.	Karcinóm pľúc, trachey a bronchov	3,9 %
4.	Infekcie dolných dýchacích ciest	3,0 %
5.	Chronická obštrukčná pľúcna choroba	2,8 %
6.	Kolorektálny karcinóm	2,5 %
7.	Samovraždy	1,9 %
8.	Karcinóm žalúdka	1,9 %
9.	Hepatálna cirhóza	1,8 %
10.	Hypertenzné poškodenie srdca	1,6 %

Krug EG, World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s

penie v prospech ICHS a karcinóm pľúc postúpil z 10 na 4 miesto, 5 miesto zaujíma diabetes mellitus, (vo svete sa nedostal do prvej desiatky) ktorý síce patrí medzi endokrinné ochorenia, ale pacienti ním trpiaci zomierajú na KVS komplikácie. Prvú desiatku uzátvárajú poškodenia srdca následkom hypertenzie.

Aká je situácia na Starom kontinente? Platia doposiaľ získané údaje aj v Európe? Aké je poradie v celkovej mortalite (pozri tabuľky 5 a 6)?

KVS ochorenia tvoria v európskej mortalite dominujúci 41,3 % podiel (pre pripomenutie: celosvetový priemer 21,6 %, v Amerike 25,6 %.) **Karcinóm pľúc** postúpil už na 3. miesto, na 6. miesto kolorektálny karcinóm a na 8. miesto karcinóm žalúdka.

Aj v Európe je vyššia KVS mortalita žien ako mužov. *Výška príjmu pôsobí opačne*, krajiny s nižším príjmom trpia na KVS viac ako krajiny bohaté. (1)

Slovensko a KVS mortalita

Ako sme už uviedli, podľa SZO sa **Slovensko** zaradilo v úmrtnosti na KVS ochorenia na 2. miesto v Európe za Rusko. (2) Čiastočnou odpoveďou prečo je postavenie Slovenska tak nepriaznivé, dal rozsiahly, päť rokov trvajúci prieskum uskutočnený v r. 1999 – 2004 v 49 mestách na celom Slovensku. (2) V prieskume bolo nerandomizovane vyšetrených 16 907 dobrovoľníkov, prevažne aktívne sa zaujímajúcich o vlastné zdravie. Až 1/3 tvorili muži s vysokoškolským vzdelaním. Napriek tomu nadváha až obezita bola u 2/3, hladina celkového cholesterolu bola nad 5,2 mmol/l u polovice vyšetrených, optimálny TK mala len 1/4 vyšetrených, fajčila viac ako pätina súboru. Aktuálne postavenie Slovenska v KVS mortalite odráža súčasnú nedostatočnú úroveň KVS prevencie a veľmi závažné nedostatky v liečbe KVS ochorení. (2) V júni 2006 boli publikované Odporúčania ESC na liečbu stabilnej anginy pectoris. Vzhľadom na uvedené postavenie Slovenska v KVS mortalite sú odporúčania viac ako aktuálne. V odporúčaní sa objavuje **po 20 rokoch nový terapeutický princíp**

Tabuľka 6. Vplyv pohlavia a výšky príjmu na KVS ochorenia v Európe.

Vplyv pohlavia				Výška príjmu			
Muži	1.	ICHS	23,4 %	Krajiny s vyšším príjmom	1.	ICHS	18,4 %
	2.	CRVS	11,6 %		2.	CRVS	11,3 %
Ženy	1.	ICHS	25,2 %	Krajiny s nižším príjmom	1.	ICHS	28,3 %
	2.	CRVS	19,3 %		2.	CRVS	18,1 %

Krug EG, World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s

v liečbe SAP – **špecifický inhibitor sínusového uzla ivabradín**. (3)

Ako vznikala „referenčná“ hodnota srdcovej frekvencie v pokoji

Pokojný pulz mladého, zdravého, dobre naladeného muža, popoludní (*po dobrom obede*) slúžil ako „metronóm“ komponistom, dirigentom a interpretom, a bol vzorom mierneho hudobného tempa (*tempo di moderato: 72 – 80/min*), pričom roky slúžil aj lekárom ako „norma“ pulzu v pokoji. (4) (*Na spresnenie: prvý mechanický metronóm skonštruoval Mälzel až v r. 1816.*) V súčasnosti sa lekári prikláňajú, k pokojnejšej norme pulzu medzi 50 – 60/min. Dôvod je jednoduchý: *tachykardia skraca život*. Jedným z prvých dôkazov bol r. 1945 dôkaz vzájomného prepojenia tachykardie s výskytom hypertenzie. (5) U nás Widimský, Fejfar a Fejfarová dokumentovali *hyperkinetickú cirkuláciu* so zvýšeným srdcovým výdajom ako marker juvenilnej hypertenzie, ktorá, ako ukázalo ďalšie sledovanie, asi v 37 % pretrváva aj po 20 – 28 rokoch. (6, 7)

Spojitosť zvýšenej pulzovej frekvencie a zvýšenej KVS morbidity a mortality na ICHS definitívne potvrdila **Framinghamská srdcová štúdia**. (8) Zistilo sa, že stredná dĺžka života je v inverznej semilogaritmickej korelácii so srdcovou frekvenciou. Redukcia pokojovej srdcovej frekvencie sa ukázala ako významný prognostický ukazovateľ. (9, 10) Otázka, do akej miery možno spomalením srdcovej frekvencie ovplyvniť dĺžku života, zostávala otvorenou. Experimentálny dôkaz existencie tohto vzťahu demonštroval Coburn, ktorý myšiam od narodenia pridával *digoxin* do potravy v takej dávke, aby spomalil srdcovú frekvenciu na polovicu. Výsledkom bolo u myši *mužského* pohlavia signifikantné 29 % predĺženie života a 14 % (nesignifikantné) u *ženského* pohlavia. (11)

Beta-blokátory preukázali veľmi priaznivý účinok v liečbe srdcového zlyhania (napriek negatívne inotropnému účinku) a v liečbe pacientov po prekonaní IM, napr. pokles rizika nového IM a KVS dosiahol 30 %. Protektívny efekt preukázali beta-blokátory však len vtedy, ak *spomaľovali srdcovú frekvenciu minimálne o 14 úderov/min*. Beta-blokátory s vnútornou sympatikovou aktivitou (ISA), ktoré frekvenciu srdca nespomaľujú, tento protektívny účinok nepotvrdili. (12) Ako

overené preto slúžia β_1 selektívne beta-blokátory bez ISA, Metoprolol CR/XL, bisoprolol, nebivolol a neselektívny carvedilol, ktorý má zároveň aj alfa blokujúci účinok. Kardioselektivita, znamenajúca preferenciu β_1 receptorov nachádzajúcich sa v myokarde oproti β_2 receptorom, ktoré sú v stenách bronchov, je však len relatívna. Čím je použitá dávka vyššia, tým je selektivita nižšia. Preto je vždy *potrebná opatnosť u pacientov s anamnézou obštrukčnej bronchopulmonálnej choroby, pacientov s alergiami najmä počas desenzibilizácie, u pacientov s Raynaudovým syndrómom, ťažkou formou obliterujúcej aterosklerózy, s vazospastickou, variantnou (Prinzmetalovou) anginou pectoris, s erektilnou dysfunkciou, depresívnou symptomatológiou a poruchami spánku*.

Beta-blokátory môžu zvyšovať hladinu triglyceridov a maskovať príznaky hypoglykémie, ktorá prostredníctvom endotelovej dysfunkcie môže navodiť pocity celkovej slabosti, ale aj koronarspazmus. Štúdia *ASCOT realizovaná vo Veľkej Británii a Škandinávii zaznamenala v ramene atenolol + tiazidové diuretikum oproti ramenu amlodipín + perindopril 30 % vzostup novozisteného diabetu*. Výsledky štúdie *ASCOT sa stali podnetom, aby sa beta-blokátory v britských odporúčaní na liečbu arteriovej hypertenzie presunuli spomedzi liekov prvej voľby u novozistenej arteriovej hypertenzie až na 4 líniu*. (13)

Prítomnosť nežiaducich účinkov vytvára profil pacienta, ktorý by mal profitovať z nahradenia beta-blokátorov selektívnym inhibítorom I_f prúdu priamo v sínusovom uzle.

Čo znamená I_f prúd?

I_f prúd objavil Brown a spol. v r. 1979 v izolovanom sínusovom uzle. (14) Vzhľadom na jeho zvláštne vlastnosti – aktiváciu hyperpolarizáciou (preto aj I_h prúd) bunkovej membrány v diastole (pri hodnote depolarizačného prúdu – 50mV) a neselektívny prenos zmesi kationov Na^+ a K^+ – dostal pomenovanie podľa prvého písmena anglického slova *funny* (f): *čudný, zvláštny*. Aktivovaný je sympatikom a blokovaný acetylcholínom. (14)

Sínusový uzol je vretenovitá štruktúra šírky 2 – 3 mm a dĺžky 10 – 20 mm, umiestnený len 1 mm (aj menej) od epikardu, pri vstupe hornej dutej žily laterálne od pravého atriálneho zárezu (sulcus

terminalis). Sínusový uzol je zložený z niekoľkých druhov buniek a obsahuje 3 x vyššiu koncentráciu muskarínových (cholinergných) a beta-adrenergických (sympatikových) receptorov ako okolitý myokard. Stredom sínusového uzla prechádza, k jeho veľkosti neúmerne veľká vetvička častejšie pravej koronárnej artérie, zabezpečujúca zároveň spätnoväzbové hemodynamické prepojenie. (15, 16) V sínusovom uzle boli identifikované viaceré prúdy: prúd viazaný na výmenu Na/Ca, sodíkový prúd, oneskorený káliový kanál, kalciový kanál L, kalciový kanál T, muskarínový receptor pre acetylcholin a beta-receptor pre noradrenalin. Dôkaz, že rozhodujúci prúd určujúci srdcovú frekvenciu je If kanál, potvrdili mimo iného aj genetické štúdie s rybou *Danio rerio* („Zebra fish“). Jeden z recesívnych mutantov tejto ryby sa vyznačoval pri stabilnej teplote vody 28,5 °C významným poklesom pokojovej frekvencie srdca z pôvodných 78,7 ± 6,2 úderov za min na 46,9 ± 3,7 úderov. Metódou tkanivových kultúr sa potvrdilo, že významný pokles frekvencie sínusového uzla je spôsobený výlučnou poruchou I_f prúdu, zatiaľ čo kanály I_K a $I_{Ca,T}$ sa neporušili. (17)

Po zistení, že aj v ľudskom srdci pri kontrolovanej srdcovej frekvencie rozhoduje I_f prúd, bolo potrebné overiť, či selektívny inhibitor ivabradín dokáže spomaliť srdcovú frekvenciu aj u človeka. Prvou fázou bolo porovnanie účinku ivabradínu oproti placebo na srdcovú frekvenciu v pokoji a počas fyzickej záťaže. Podanie ivabradínu v porovnaní s placebo významne znížilo srdcovú frekvenciu v pokoji a v nezmenenom rozsahu aj na vrchole fyzickej záťaže, čím sa potvrdila vysoká selektivita jeho účinnosti. V ďalšom sa sledovala hypotéza, či poklesom frekvencie srdca sa predlži čas do vzniku AP a čas do vzniku depresie ST-segmentu o 1 mm pri podávaní dvoch dávok (2 x 5 mg a 2 x 10 mg) ivabradínu opäť v porovnaní s placebo. Výsledky potvrdili významný antiischemický účinok, a to aj počas podávania po dobu 3 mesiacov. Priaznivý účinok ivabradínu teda nebol prechodným a na liečivo nevznikala tolerancia.

Nakoniec bola nezodpovedanou otázkou tzv. rebound fenoménu (spätný návrat zhoršeného stavu) po náhlom vynechaní liečby, ktorý bol pozorovaný u neselektívnych beta-blokátorov. Zaslepeným spôsobom bol ivabradín nahradený placebo. Náhle vynechanie liečby nemalo za následok vznik fenoménu opätovného zhoršenia. Z hľadiska nežiaducich účinkov ako jediný sa popisoval vznik väčšinou prechodných zrakových porúch ako svietiacich bodov, alebo zábleskov (tzv. fosfény) svedčiaci o prítomnosti If prúdov aj v sietnici. (18)

Otvorenou otázkou bolo aj porovnanie účinnosti ivabradínu s beta-blokátormi. Beta-blokátory popri bradykardizujúcom účinku vykazujú významný negatívny inotropný účinok, znižujú tlak v stene komôr a tak komplexne znižujú nároky myokardu na spotrebu kyslíka. Dvojito slepá štúdia pacientov so stabilnou anginou pectoris v počte 939 chorých, z nich 1/3 užívala ivabradín 5 mg 2 x denne, po 4 týždňoch zvýšený na 2 x 7,5 mg ivabradínu. 1/3 užívala ivabradín 5 mg, neskôr zvýšený na 2 x 10 mg a nakoniec 1/3 užívala atenolol 50 mg, po 4 týždňoch zvýšený na 100 mg. Symptómami limitovaná ergometria a počet spotrebovaných tabliet nitroglycerínu boli východiskom pre hodnotenie, spolu so snahou o vyhodnotenie vzájomnej superiority, resp. inferiority oboch liečiv. Výsledky preukázali rovnocennosť ivabradínu oproti atenololu u pacientov so SAP. Limitovanie štúdie spočíva v tom, že chýbala placebo skupina. Pri použitej dávke vykazoval ivabradín pri tolerovaní záťaže nominálne väčšie zlepšenie ako atenolol. Ivabradín na základe štatistického vyhodnotenia nepreukázal žiadne známky inferiority v porovnaní s atenololom. Cieľom štúdie nebola titrácia na maximálnu tolerovanú dávku, preto superiorita nebola vyhodnotená. Z vedľajších účinkov sa objavili už spomínané fosfény, ktoré mali vždy reverzibilný charakter. (19)

Diskusia

Fenomén globalizácie našiel výraz aj v celosvetovej mortalite. Hlavnou príčinou úmrtnosti vo svete sa stala ICHS. Poradie platí pre mužov aj ženy, krajiny s vyšším i nižším príjmom. *Celosvetovo, ale aj v Amerike nie je vyšší ekonomický príjem ochranou pred KVS chorobami, ale pôsobí opačne. Kuba a Mexiko majú významne nižšiu KVS mortalitu ako USA. V Európe je situácia odlišná, krajiny s nižším príjmom, napr. transformujúce sa ekonomiky bývalých socialistických krajín majú významne vyššiu KVS mortalitu. Tieto krajiny charakterizuje nevyvážená strava s energetickým nadbytkom s nadspotrebou jednoduchých cukrov a tukov (hlavne rastlinných) a významným deficitom strukovín, zemiakov, čerstvej zeleniny, ovocia, rýb a deficitom fyzickej aktivity. Príkladom, že aj v Európe nerozhoduje len ekonomický stav, ale štruktúra potravín sú Dáni, patriaci v Európe k najbohatším. Najchudobnejšia európska krajina Albánsko má významne nižšiu KVS mortalitu ako Dánsko a Grónski Inuiti žijúci za Severným polárnym kruhom, majú oproti Dánom KVS mortalitu 10-násobne nižšiu. Slovensko sa zaradilo v mortalite na ICHS na 2. miesto v Európe. (2)*

Táto nepriaznivá skutočnosť vyžaduje energetickú reakciu v primárnej i sekundárnej prevencii. V sekundárnej prevencii sa ponúka po 20 rokoch

nový terapeutický princíp na liečbu stabilnej formy ICHS ivabradín, zakotvený v nových odporúčaniach ESC na liečbu SAP, pôsobiaci vysokoselektívne na základný patofyziologický mechanizmus vzniku ischemie: zvýšenú srdcovú frekvenciu (3). Zvýšená pulzová frekvencia v pokoji sa spája so zvýšeným napätím sympatikového systému a je prognosticky nepriaznivým ukazovateľom, napr. s rizikom ruptúry AS plátu. Počet úderov srdca je v negatívnom semilogarytmickom vzťahu k predpokladanej dĺžke života. Spomalenie srdcovej frekvencie v pokoji napr. pravidelným fyzickým tréningom, alebo pomocou medikamentov sa stalo terapeutickým cieľom. Každá kontrakcia a relaxácia srdca vyžaduje asi 300 mg ATP. Spomalením srdcovej frekvencie sa znižuje spotreba energie priamo v srdcovom svale, klesá riziko ruptúry AS plátu a tým riziko akútnych koronárnych príhod. Nie každý liek pôsobiaci bradykardizujúco je pre pacientov s ICHS vhodný a prináša prospech. Niektoré Ca antagonisty, ale aj beta-blokátory spomaľujúce srdcovú frekvenciu sú napr. u pacientov so srdcovým zlyhaním, hypotenziou, anamnézou alergie, polynózy (napr. pri desenzibilizácii), ťažkej bronchiálnej astme, Raynaudovom fenoméne či depresívnych stavoch, kontraindikované. Nie bezvýznamným je diabetogénny potenciál beta-blokátorov.

Záver

Po 20 rokoch sa ponúka na liečbu SAP nový terapeutický princíp ivabradín, znižujúci nároky myokardu na spotrebu kyslíka výlučným poklesom srdcovej frekvencie. Prednosťou ivabradínu je jeho špecifita a selektivita, vďaka ktorým v situáciách, keď sú ostatné bradykardizujúce lieky kontraindikované, nie sú proti jeho podaniu žiadne námietky. Spoľahlivosť, účinnosť, nepotvrdenie inferiority oproti beta-blokátorom, dobrú toleranciu s minimom nežiaducich účinkov potvrdili a potvrdzujú klinické štúdie. Z nežiaducich účinkov sa popisuje výskyt tzv. fosfény, svetelných fenoménov vyjadrených ohraničeným zvýšením ostrosti zorného poľa, ktoré sú väčšinou prechodného rázu a sú dôvodom prerušenia liečby menej ako v 1 % (18, 19). Nie je vylúčené, že ivabradín nájde svoje uplatnenie aj v ďalších indikáciách: pri liečbe srdcového zlyhania a pri liečbe niektorých porúch rytmu. (20) Treba len dúfať, že z podávania ivabradínu budú profitovať aj naši pacienti.

prof. MUDr. Viliam Bada, CSc.

III. interná klinika LF UK a FNsP akad. L. Déreera
Limbová 5, 833 05 Bratislava
e-mail: 3interna@fnderera.sk

Literatúra

1. Krug EG, Dahlberg LL, Mercy JA, Zwi AB, Lozano R. World report on violence and health. World Health Organization, Geneva, 2002, 346 s.
2. Jurkovičová J. Vieme zdravo žiť? Zdravotný stav slovenskej populácie 1999 – 2004 a prevencia kardiovaskulárnych a civilizačných ochorení. Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, 2005, 166 s.
3. Fox K, Garcia MAA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris : executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341 – 1381.
4. Quantz JJ. Versuch einer Anweisung die Flöte traversière zu spielen. Voss, Berlin, 1752, 261 s.
5. Levy RL, White PD, Stroud WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. JAMA 1945; 129: 585–588.
6. Widimský J, Fejfarová MH, Fejfar Z. Changes of cardiac output in hypertensive disease. Cardiologia 1957; 31: 381-389
7. Jandová R, Widimský J. Long-term prognosis in juvenile hypertension – a 20 and 28 year experience. Cor Vasa 1987; 25: 339–348.
8. Kannel WB, Kannel C, Paffenberger RS, Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: The Framingham study. Am Heart J 1987; 113: 1489–1494.
9. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: Impact of reduced heart rate. J Cardiovasc Therapeut 2001; 6: 313–321.
10. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26: 967–974.
11. Coburn AF, Grey RM, Rivera SM. Observations on the relation of heart rate, life span, weight and mineralization in the digoxin-treated A/J mouse. John Hopkins Med J 1971; 128: 169–193.
12. Packer M, Bristow MR, Cohn JN. For the US Carvedilol heart failure study group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure, N Engl J Med 1996; 334: 1349–1355.
13. Dahlhög B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, et al. Prevention of cardiovascular events with antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) Lancet 2005; 366: 895–906.
14. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? Nature 1979; 280: 235–236.
15. Boyett MR, Honjo H, Kodama I. The sinoatrial node a heterogenous pacemaker structure. Cardiovasc Res 2000; 47: 658–687.
16. Shattock MJ, Rosen MR. The control of heart rate: the physiology of the sinus node and the role of the If current. Dial Cardiovasc Med 2006; 11: 5–17.
17. Baker K, Warren K, Yellen G, Fishman MC. Defective pacemaker current (Ih) in a zebrafish mutant with a slow heart rate. Proc Nat Acad Sci USA, 1997; 94: 4554–4559.
18. Borer JD, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of ivabradine, an If inhibitor in stable angina. Circulation 2003; 107: 817–823.
19. Tardif JC, Ford I, Tendera M, Bourassa MG, Fox K for the INITIATIVE investigators Efficacy of ivabradine, a new selective If inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. Eur Heart J 2005; 26: 2529–2536.
20. Mulder P, Barbier S, Chagraoui A, Richard V, et al. Long-term heart rate reduction induced by selective If current inhibitor ivabradine improves left ventricular function and intrinsic myocardial structure in congestive heart failure. Circulation 2004; 109: 1674–1679.

**Predplaťte si
časopis
na rok 2007**

**a získajte
atraktívne výhody!**

Viac informácií na strane 497.

VIA PRACTICA
MODERNÝ ČASOPIS PRE LEKÁROV PRVÉHO KONTAKTU

/ SRDCOVÉ ZLYHÁVANIE

Patofyziológia zlyhania srdca

Epidemiologické aspekty vzostupného trendu chronického srdcového zlyhávania. Aká je realita v našich podmienkach?

Chronické srdcové zlyhávania – vybrané klinické aspekty
Liečba pacienta s chronickým srdcovým zlyháváním (prístup v roku 2006)

Metabolizmus srdcového svalu v podmienkach chronickej srdcovej nedostatočnosti

Majú statíny miesto v liečbe pacientov s chronickým srdcovým zlyháváním?

Transplantácia srdca – konečné riešenie pre pacientov s pokročilým srdcovým zlyháváním