

NOVINKY V DIAGNOSTICE A TERAPII CHRONICKÉHO SRDEČNÍHO SELHÁNÍ

MUDr. Filip Málek, doc. MUDr. Ivan Málek, CSc.

Kardiocentrum FN Královské Vinohrady a 3. LF UK, Klinika kardiologie IKEM, Praha

Diagnóza srdečního selhání je založena na přítomnosti symptomů a objektivních známek srdeční insuficience s objektivním průkazem poruchy srdeční funkce.

Výzkum přinesl řadu novinek v diagnostice a terapii srdečního selhání. V poslední době je věnována pozornost biochemické diagnostice srdečního selhání pomocí stanovení koncentrací natriuretických peptidů. Pro průkaz poruchy srdeční funkce je nejdostupnější neinvazivní metodou echokardiografie, která zhodnotí tíži srdeční dysfunkce a přináší i významnou prognostickou informaci. Kromě hodnocení rozměrů srdečních oddílů a stanovení ejekční frakce levé komory při dvourozměrné echokardiografii má velký význam i neinvazivní hodnocení hemodynamiky pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie.

Léčba srdečního selhání pokročila v posledních deseti letech především díky znalostem o patofyziologické úloze neurohormonálních faktorů. Na principu blokady neurohumorální aktivace je založena současná moderní farmakoterapie. Z nefarmakologických léčebných postupů si zasluhuje pozornost metoda modifikace aktivační sekvence pomocí biventrikulární stimulace, která slouží k úpravě poruchy synchronizace srdečních komor u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním a prodlouženým trváním QRS komplexu.

Klíčová slova: chronické srdeční selhání, natriuretické peptidy, dopplerovská echokardiografie, farmakoterapie, biventrikulární stimulace.

NEW PERSPECTIVES IN DIAGNOSIS AND THERAPY OF CHRONIC HEART FAILURE

The diagnosis of heart failure is based upon the presence of symptoms and objective signs of heart insufficiency and upon the proof of impaired heart function. The research has brought lots of novelties in diagnosis and therapy of heart failure. Lately our attention has been shifted towards the biochemical diagnosis of heart failure with help of natriuretic peptides plasma levels. The most accessible noninvasive method for determination of an impaired heart function is echocardiography, which enables the assessment of severity of heart dysfunction and renders the important prognostic information. Besides two-dimensional echocardiography, which is capable of providing us with measurements of heart diameters and determination of ejection fraction, pulsed-wave Doppler echocardiography enables noninvasive evaluation of heart hemodynamics.

The therapy of heart failure has made progress during last ten years mainly thanks to advances in knowledge of pathophysiologic role of neurohormonal factors. Current modern pharmacotherapy is based upon blockage of neurohumoral activation. Another nonpharmacological therapeutical option consists of modification of activation sequence by means of biventricular stimulation, which can restore synchronization of heart chambers in patients with advanced heart failure and prolonged QRS complexes.

Key words: chronic heart failure, natriuretic peptides, Doppler echocardiography, pharmacotherapy, biventricular stimulation.

Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je klinický syndrom, který se vyskytuje u nemocných se srdeční dysfunkcí různé etiologie a manifestuje se symptomy, jako jsou dušnost, únava a nevykonnost a v pokročilých stádiích přítomností otoků. Tento syndrom nemá jednotnou etiologii. Hlavní příčinou srdeční dysfunkce je ischemická choroba srdeční (ICHS), u starších nemocných ICHS spolu s hypertenzí. CHSS je z epidemiologického hlediska charakterizováno stoupající incidencí a prevalencí. Odhad prevalence je 0,4–2 % a incidence 0,4 % populace ročně. Výskyt srdečního selhání je vyšší u starších jedinců, ve věkovém rozmezí 50–80 let je odhad prevalence 2–5 % a u nemocných nad 80 let dokonce 10 %.

Za vzestup prevalence a incidence srdečního selhání je odpovědné stárnutí populace a pokles mortality na ischemickou chorobu srdeční. Snižuje se rovněž úmrtnost hypertoniků na cévní onemocnění mozku, a tak stoupá počet pacientů s chronickou arteriální hypertenzí s rizikem rozvoje srdečního selhání.

Diagnóza srdečního selhání je založena na přítomnosti symptomů a objektivních známek srdeční insuficience,

průkazu poruchy srdeční funkce a v případě sporné diagnózy pozitivní odpovědi na terapii srdečního selhání. Stupeň funkční deteriorace nemocných lze hodnotit na základě subjektivních obtíží pacientů pomocí funkční klasifikace do čtyř stádií podle New York Heart Association (NYHA). Tato klasifikace umožňuje zjednodušeně i prognostickou stratifikaci nemocných. Před érou inhibitorů ACE a betablokátorů byla prognóza pacientů s chronickým srdečním selháním srovnatelná s prognózou pacientů s některými maligními nádory: polovina pacientů s CHSS umírala do osmi let od stanovení diagnózy. Jednoroční riziko úmrtí pacientů ve funkčním stadiu NYHA I–II bylo 25 % a u pacientů ve stadiu NYHA IV 50 %. Díky pokrokům v terapii nemocných se syndromem CHSS a se zavedením nových léčebných přístupů je situace v současné době lepší (31, 32, 35).

Novinky v diagnostice srdečního selhání

Srdeční dysfunkce je provázána nadměrnou aktivací neurohormonů, jejichž působením dochází k vazokonstrikci, retenci sodíku a vody, k nadměrnému buněčnému růstu a rozvoji srdeční fibrózy. Tyto jevy pak souhrně přispívají k progresi srdeční dysfunkce a rozvoji srdečního

ho selhání. V lidském organismu jsou vyvinuty systémy, které jsou protiváhou efektu nadměrné aktivity vazokonstrikčních neurohormonů. Jsou to endogenní vazodilatační systémy, které zahrnují: systém natriuretických peptidů (NP), oxidu dusnatého a prostaglandinů. Tyto peptidové systémy podporují diurézu, natriurézu a inhibují buněčný růst. Již před více než 20 lety de Bold ukázal, že intravenózní podání extraktu se srdečních předsíní vede u potkanů k významnému zvýšení natriurézy (12). Tato práce zahájila intenzivní výzkum endokrinní aktivity srdce, který vedl k objevu skupiny strukturálně podobných, ale geneticky rozdílných peptidů, které se účastní kardio-renální homeostázy.

Skupinu těchto peptidů tvoří: atriální natriuretický peptid (ANP – atrial natriuretic peptide), mozkový natriuretický peptid (BNP – brain natriuretic peptide), které jsou produkovány kardiomyocyty, a C-natriuretický peptid (CNP – C-type natriuretic peptide), který je produkován buňkami endotelu cév a renálního epitelu.

Natriuretické peptidy ANP a BNP jsou syntetizovány v kardiomyocytech srdečních předsíní a komor a přispívají významně k udržení elektrolytové a volumové homeostázy.

Hemodynamický, renální a endokrinní efekt těchto peptidů je předmětem základního a klinického výzku-

mu v posledních přibližně 15 letech. Zájem o natriuretické peptidy vzrostl v poslední době proto, že zvýšení koncentrací cirkulujících natriuretických peptidů bylo prokázáno u pacientů se srdeční dysfunkcí a se srdečním selháním. Tento projev neurohormonální aktivity u pacientů se srdeční dysfunkcí je obdobný zvýšení cirkulujících koncentrací vazokonstrikčních neurohormonů, jako jsou noradrenalin, renin, angiotenzin II, endotelin a vazopresin, které hrají klíčovou úlohu v progresi srdeční dysfunkce a přispívají k rozvoji srdečního selhání. Na rozdíl od vazokonstrikčních hormonů má systém natriuretických peptidů příznivý kompenzatorní účinek vedoucí k systémové vazodilataci, zvýšení natriurézy, diurézy, k inhibici buněčného růstu a k inhibici renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Stanovení plazmatických koncentrací natriuretických peptidů u pacientů se srdeční dysfunkcí po infarktu myokardu a u nemocných se srdečním selháním má podle posledních poznatků diagnostický a prognostický význam a umožňuje monitorovat efekt terapie. Poznání fyziologického účinku a výzkum metabolismu natriuretických peptidů přispělo k možnosti léčebného použití jak těchto peptidů, tak látek, které inhibují jejich degradaci (18).

Koncentrace natriuretických peptidů ANP, N-ANP a BNP jsou zvýšeny u pacientů s chronickým srdečním selháním (CHSS) mimo akutní fázi infarktu myokardu

a i u pacientů se srdečním selháním na podkladě neischemické srdeční dysfunkce. Vzestup koncentrací cirkulujících natriuretických peptidů ANP a BNP je vždy v závislosti na pokročilosti chronického srdečního selhání (funkční klasifikace NYHA) a byl nalezen významný vztah mezi koncentrací cirkulujícího BNP a prognózou pacientů se srdečním selháním. Koncentrace BNP se ukázaly být významnějším prognostickým ukazatelem u pacientů se srdečním selháním než koncentrace ANP. BNP je primárně syntetizován a uvolňován z levé komory. ANP se ukazuje být hormonem akutní odpovědi, BNP se uvolňuje až při déletrvajícím komorovém přetížení, kdy koncentrace BNP dokonce koncentrace ANP převyšují. Hlavní úlohou natriuretických peptidů je při akutní dysfunkci levé komory s předčasnou aktivací systému renin-angiotenzin-aldosteron udržení kompenzované dysfunkce a oddálení rozvoje manifestního srdečního selhání (14, 21, 24).

Klinické práce prokázaly, že stanovení koncentrací cirkulujících NP přináší u pacientů po infarktu myokardu a u nemocných s CHSS významnou prognostickou informaci. To se týká zejména stanovení koncentrací BNP. Koncentrace BNP jsou významným prediktorem mortality nemocných nezávislým na ejekční frakci levé komory, jejíž hodnota byla dosud nejčastěji používaným ukazatelem rizika úmrtí pacientů po infarktu myokardu a s CHSS. Současná technologie umožňuje stanovení koncentrací BNP přímo u lůžka lékařské pohotovosti nebo jednotky intenzivní péče. To má velký význam pro diagnózu srdeční dysfunkce a srdečního selhání v situacích, kdy není možno stanovit funkci levé komory například pomocí echokardiografie. Koncentrace BNP mají vysokou negativní předpovědní hodnotu (98 %), nízké koncentrace BNP tedy prakticky vylučují přítomnost srdečního selhání.

Významnou a nezávislou prognostickou informaci přináší i vývoj koncentrací BNP při optimální terapii srdečního selhání. U pacientů s CHSS jsou změny koncentrací BNP během léčby významným prediktorem mortality a opětovné hospitalizace pro srdeční selhání a přetrvávající zvýšení koncentrací BNP po optimální terapii srdeční insuficience identifikuje nemocné s vysokým rizikem rehospitalizace pro srdeční selhání a nebo úmrtí bez ohledu na zlepšení symptomatologie a ejekční frakce levé komory (11, 16, 19).

Podle současných poznatků přináší neinvazivní prognostickou informaci u pacientů po infarktu myokardu a u nemocných s chronickým srdečním selháním kromě stanovení koncentrací B-natriuretického peptidu také dopplerovská analýza plnění levé komory. Analýza diastolického mitrálního toku pomocí pulzní dopplerovské

echokardiografie je používána řadu let k posouzení časných změn diastolických vlastností levé komory u různých patologických stavů (4, 30). Recentní práce obnovily zájem o problematiku hodnocení diastolického mitrálního toku u pacientů po infarktu myokardu a s chronickým srdečním selháním při systolické dysfunkci levé komory. Je známo, že nemocní s CHSS na podkladě těžké systolické dysfunkce se i při stejné ejekční frakci levé komory liší stupněm tolerance zátěže a tíží symptomů. Studie z posledních let prokázaly, že právě charakter diastolického transmitrálního toku hodnocený pomocí pulzní dopplerovské echokardiografie je významným a nezávislým ukazatelem snížené tolerance zátěže a pokročilé symptomatologie (funkční třídy podle NYHA) (37). Restriktivní typ plnění levé komory, který je vyjádřen poměrem rychlosti časného diastolického plnění (vlna E) a rychlosti síňové kontrakce (vlna A) $E/A \geq 2,0$ a snížením rychlosti síňové kontrakce $A \leq 35$ cm/sec byl nezávislým prediktorem krátkodobé mortality u pacientů s těžkou systolickou dysfunkcí levé komory, a to bez ohledu na ejekční frakci (36). Pokud je tento typ plnění reverzibilní při optimální terapii srdeční insuficience, mají nemocní lepší prognózu než jedinci, u nichž restriktivní charakter průtoku přetrvává (34).

Při hodnocení globální srdeční funkce se podle některých autorů ukazuje být výhodnější stanovení takzvaného kombinovaného dopplerovského indexu, než samostatné hodnocení systolických a diastolických parametrů. Tento index je jednoduchý, reprodučibilní a nezávislý na tepové frekvenci a krevním tlaku na rozdíl od jiných dopplerovských parametrů, jako jsou parametry diastolického mitrálního toku a času izovolumické relaxace (IRT). Kombinovaný dopplerovský index, který je v literatuře označován častěji jako index myokardiální funkce (myocardial performance index – MPI), je definován jako součet času izovolumické kontrakce a izovolumické relaxace dělený ejekčním časem (ICT + IRT): ET . Tento index byl navržen Teiem v roce 1995, a proto je nazýván i Teiův (Tei) index (23, 33). Tei index v sobě zahrnuje informaci jak o systolické tak i diastolické funkci levé komory, přináší další neinvazivní diagnostickou informaci u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. Tento index koreluje s invazivně změřenými parametry systolické a diastolické funkce levé komory jak u pacientů s ischemickou chorobou srdeční, tak u nemocných s idiopatickou dilatační kardiomyopatií. Koreluje významně s enddiastolickým tlakem levé komory (13). Diagnostický význam tohoto indexu spočívá v tom, že u jedinců s hodnotou Tei indexu $\geq 0,47$ byla pro stanovení diagnózy srdečního selhání jeho senzitivita 86 % a specifická 82 %

(7). Hodnota Tei indexu má vztah k bazálním koncentracím BNP u pacientů se srdečním selháním opět bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce. U jedinců s hodnotou Tei indexu $<0,45$ byly koncentrace BNP signifikantně vyšší, než u pacientů s Tei indexem $<0,45$, a naopak u jedinců s bazální koncentrací BNP ≥ 73 pg/ml byly hodnoty Tei indexu vyšší než u pacientů s koncentrací BNP < 73 pg/ml (25). Prognostický význam Tei indexu byl dosud prokázán u nemocných s dilatační kardiomyopatií, srdeční amyloidózou a primární plicní hypertenzí.

Novinky ve farmakoterapii srdeční insuficience

Za rozvoj symptomů a progresi srdeční dysfunkce do stadia srdečního selhání je odpovědná zvýšená aktivace několika vazokonstrikčních a antinatriuretických neurohumorálních systémů. Neuroendokrinní aktivace se objevuje časně po infarktu myokardu a u pacientů s již rozvinutým srdečním selháním. Stupeň neurohormonální aktivity hodnocený podle koncentrací noradrenalinu, angiotenzinu II, plazmatickou reninovou aktivitou, koncentrací aldosteronu a endotelinu přináší významnou prognostickou informaci.

Za hlavní systémy, jejichž aktivace je nutná u akutního srdečního selhání k udržení kardiovaskulární homeostázy, jsou považovány tři: systém sympatoadrenální, systém renin-angiotenzin-aldosteron a systém endotelinový. U chronického srdečního selhání je aktivace těchto systémů trvalá a nežádoucí.

Léčba srdečního selhání pokročila v posledních deseti letech především díky rozvoji znalostí o patofyziologické úloze neurohormonálních faktorů. Na principu blokady neurohumorální aktivity je založena současná moderní farmakoterapie. Máme dostatek důkazů pro to, že inhibice systému renin-angiotenzin-aldosteron pomocí inhibitorů angiotenzin-konvertujícího enzymu a beta-blokáda jsou hlavními terapeutickými principy, které prokazatelně zlepšují prognózu a snižují morbiditu nemocných se srdečním selháním.

Pokračuje výzkum účinku léků, které zasahují do dalších humorálních systémů. Léčebně se používají natriuretické peptidy, klinický výzkum probíhá s antagonisty vasopresinu, kalcium senzibilizujícími látkami a s léky, které modifikují imunitní a zánětlivou odpověď. V letošním roce byly dokončeny klinické studie s inhibitory degradace natriuretických peptidů, antagonisty endotelinu a anticytokinovými látkami (28, 35).

Léčebné použití natriuretických peptidů

Krátkodobé infuze farmakologických dávek natriuretických peptidů vedly u pacientů se srdečním selháním

k příznivým hemodynamickým účinkům. Došlo k poklesu tlaku v pravé síni, tlaku v zaklínění a k vzestupu srdečního výdeje. Došlo k poklesu koncentrací aldosteronu a plazmatické reninové aktivity a k vzestupu diurézy a natriurézy. Podobného účinku bylo dosaženo pomocí rekombinantně připraveného B-natriuretického peptidu (BNP) nesiritidu. Šestihodinová infuze nesiritidu vedla u pacientů s těžkým dekompenzovaným srdečním selháním ke zlepšení hemodynamických ukazatelů a k odstranění symptomů (2, 9).

Antagonisté vasopresinu

Zvýšené koncentrace vasopresinu byly pozorovány u pacientů s těžkým srdečním selháním a hyponatrémií. Studie prokazují, že použití antagonistů vasopresinu je spojeno se zvýšením diurézy a korekcí diluční hyponatrémie. Klinické zkušenosti jsou s neselektivním antagonistou receptorů vasopresinu V1 a V2 a výzkum probíhá i se selektivními antagonisty V2-receptoru (1, 3).

Kalcium senzibilizující látky

Naděje jsou vkládány do preparátu levosimendanu, jehož pozitivně inotropní účinek je nezávislý na adrenergním systému, a proto v terapeutických dávkách nezhoršuje ischemii myokardu, nepůsobí proarytmogenně a nezvyšuje spotřebu kyslíku (1).

Modulátory imunitní a zánětlivé odpovědi

Ukazatele nespecifické zánětlivé a imunitní odpovědi jsou u pacientů se srdečním selháním zvýšeny zejména v pokročilých stadiích onemocnění. Například koncentrace tumor necrosis faktoru alfa (TNF α), cytokinu, který ovlivňuje buněčný růst a diferenciaci, koreluje u nemocných se srdečním selháním s tíží symptomů a přítomností kardiální kachexie. Potlačení chronického zánětu je další možností terapie srdeční insuficience. Klinické zkušenosti jsou podáním blokátoru receptoru TNF α etanerceptu. Zatímco menší klinické práce pro-

Tabulka 1. Nové léky pro léčbu srdečního selhání

látka	účinek
B-natriuretický peptid (nesiritide)	vazodilatace, natriuréza, inhibice RAA
omapatrilat	duální inhibice ACE a vazopeptidázy*
conivaptan	blokádá receptoru vasopresinu
etanercept, infliximab	inhibice receptoru TNF α **
bosentan	inhibice receptoru endotelinu**
imunoglobulin	imunomodulace
*nebyla prokázána větší účinnost léčby než standardní terapie inhibitory ACE	
**nebyla prokázána větší účinnost léčby ve srovnání s placebem	

kázaly bezpečnost a účinnost inhibice TNF α , letos publikované placebem kontrolované lékové studie s antagonisty receptoru TNF α etanerceptem (studie RENEWAL) a infliximabem (pilotní studie ATTACH) zjistili u pacientů s chronickým srdečním selháním horší efekt aktivní léčby ve srovnání s placebem (6, 8). Jiným přístupem je intravenózní aplikace imunoglobulinu IgG, která vedla v menších studiích u pacientů se srdečním selháním ke zlepšení funkční kapacity, zlepšení hemodynamických parametrů a ukazatelů neurohumorální aktivity (15).

Inhibitory degradace natriuretických peptidů

Poznatky o účinku natriuretických peptidů jsou výzvou k použití inhibitorů degradace natriuretických peptidů, tzv. inhibitorů neutrální endopeptidázy, v prevenci progresu srdeční dysfunkce do stadia srdečního selhání a v terapii již rozvinutého srdečního selhání. Protože inhibitory neutrální endopeptidázy snižují degradaci angiotenzinu II, jeví se perspektivní buď jejich kombinace s ACEi, nebo s antagonisty receptoru angiotenzinu II, anebo použití takzvaných inhibitorů vaso-peptidázy, které mají vlastnosti duálních inhibitorů jak neutrální endopeptidázy, tak angiotenzin-konvertujícího enzymu. Zkušenosti jsou již s inhibitorem vaso-peptidázy omapatrilátem, který měl některé výhody v terapii nemocných s chronickým srdečním selháním ve srovnání s ACEi (29). Podle aktuálních výsledků studie Overture u 5 770 pacientů s CHSS NYHA II-IV a ejekční frakcí levé komory <30 % však nemá použití inhibitorů vaso-peptidázy větší dopad na snížení mortality než léčba ACEi (8).

Antagonisté endotelinu

Endotelinový systém hraje klíčovou úlohu v kontrole cévního tonu. Endotelin 1 (ET1) je mohutný vazokonstriktor a přispívá také k rozvoji srdeční a cévní hypertrofie.

U nemocných s chronickým srdečním selháním jsou koncentrace ET1 zvýšeny dvakrát až třikrát ve srovnání se zdravými jedinci. Zvýšení koncentrací endotelinu bylo pozorováno u pacientů se srdečním selháním bez ohledu na etiologii srdeční dysfunkce a vždy v korelaci s tíží symptomů, stupněm hemodynamické deteriorace a se stupněm plicní hypertenze. Endotelin se při sr-

dečním selháním uplatňuje nepříznivě tím, že kromě arteriální a žilní vazokonstrikce usnadňuje konverzi angiotenzinu I a na aktivní angiotenzin II, zvyšuje syntézu adrenalinu a aldosteronu v nadledvinách a zvyšuje plazmatickou reninovou aktivitu. Efekt endotelinu je zprostředkován pomocí receptorů ETA a ETB. (19, 20). Ve stadiu klinického výzkumu jsou jak neselektivní ETA/ETB antagonisté receptoru a selektivní blokátory receptoru ETA, tak inhibitory endotelin-konvertujícího enzymu, který podobně jako v případě systému renin-angiotenzin má významnou úlohu v přeměně neaktivních prekurzorů na účinný endotelin (5). V letošním roce byly prezentovány výsledky studie ENABLE 1&2 s neselektivním antagonistou endotelinu bosentanem u pacientů s pokročilým CHSS a EF LK <30 %. Z předchozích studií (studie REACH 1) bylo známo, že léčba vyššími dávkami bosentanu je spojena s významně častějším výskytem nežádoucích účinků. Aktivní léčba nižšími dávkami bosentanu ve studii ENABLE byla bezpečná, ale nepřinesla u těchto nemocných očekávaný příznivý účinek ve srovnání s placebem (8, 26) (tabulka 1).

Biventrikulární kardiostimulace

Pozornost je v poslední době věnována metodě modifikace aktivační sekvence pomocí biventrikulární stimulace, která slouží k úpravě poruchy synchronizace srdečních komor u pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním a prodlouženým trváním QRS komplexu (17, 22, 27). Stimulace levé komory se dosahuje většinou cévkou zavedenou cestou koronárního sinu do vhodně umístěné srdeční žíly. Lze doložit, že při současné stimulaci obou komor (ale i při samostatné stimulaci komory levé) dojde ke zvýšení srdečního výdeje, které je způsobeno zlepšením podmínek pro kontrakci svaloviny komor. Při dlouhodobém sledování nemocných zaznamenáme zlepšení klinického stavu, zvýšení tolerance zátěže a pokles B-natriuretického peptidu v krvi. Probíhají nyní velké studie, které mají za cíl ukázat, zda metoda resynchronizace srdce zlepšuje také prognózu nemocných. Důležitým přínosem může být i zlepšení tolerance beta-blokátorů, kde titrace do účinných dávek by mohla efekt resynchronizace dále podporovat. U nemocných vysoce ohrožených náhlou smrtí se tato stimulace s výhodou kombinuje s implantací automatického defibrilátoru.

Literatura

1. Abraham WT, Ghazi F, Suresch DP, et al. Pharmacotherapy for hyponatremia in heart failure: effects of a new combined vasopressin V1A/V2 receptor antagonist, conivaptan. *Acta clin Croat* 2001; 40(Suppl): 88.
2. Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 37-44.
3. Abraham WT, Oren RM, Crisman TS, et al. Effects of an oral, nonpeptide, selective V2 receptor antagonist in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(suppl A): 169A.
4. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 426-440.
5. Benigni A, Remuzzi G. Endothelin antagonists. *Lancet* 1999; 353: 133-138.
6. Bozkurt B, Torre-Amione G, Soran OZ, et al. Safety and efficacy of ENBREL (Etanercept) in the treatment of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(suppl A): 240A.
7. Bruch C, Schermund A, Marin D, Katz M, Bartel T, Schaar J, Erbel R. Tei-Index in patients with mild-to-moderate congestive heart failure. *Eur Heart J* 2000; 22: 1888-1895.
8. Colleta A, Thackray S, Nikitin N, Cleland JGF. Clinical trials update: highlights of the scientific sessions of The American College of Cardiology 2002. *EJHF* 2002; 4: 381-388.
9. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *New Engl J Med* 2000; 343: 264-253.
10. Cowburn PJ, Cleland JGF. Endothelin antagonists for chronic heart failure: do they have a role? *Eur Heart J* 2001; 19: 1772-1784.

11. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis of Congestive Heart Failure in an Urgent-Care Setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-385.
12. de Bold A. Heart atria granularity: effects of changes in water-electrolyte balance. *Proc Soc Exp Biol Med* 1979; 161: 508-511.
13. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic Value of a Doppler Index Combining Systolic and Diastolic Performance in Idiopathic - Dilated Cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-1076.
14. Grantham JA, Burnett JC. BNP: Increasing Importance in the Pathophysiology and Diagnosis of Congestive Heart Failure. *Circulation* 1997; 2: 388-390.
15. Gullestad L, Aass H, Fjeld J, et al. Effect of immunomodulating therapy with intravenous immunoglobulin in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(supplA): 240A.
16. Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, et al. A Rapid Bedside Test for B-Type Peptide Predicts Treatment Outcomes in Patients Admitted for Decompensated Heart Failure: A Pilot Study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391.
17. Kautzner J. Biventrikulární stimulace: nová léčebná metoda chronického srdečního selhání. V: Widimský J. Srdeční selhání. Triton 2001: 227-234.
18. Levin ER, Gardner D, Samson WK. Natriuretic Peptides. *New Engl J Med* 1998; 339:321-328.
19. Maisel AS, Koon J, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point of care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141: 367-374.
20. McMurray JJ, Ray SG, Abdullah I, et al. Plasma endothelin in chronic heart failure. *Circulation* 1992; 85: 1374-1379.
21. Morita E, Yasue H, Yoshimura M, et al. Increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1993; 88: 82-91.
22. MUSTIC Trial Investigators. Multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *NEJM* 2001; 344: 873-880.
23. Nehyba S, Elbl L, Chaloupka V. Index myokardiální funkce. *Kardiologická revue* 2000; 3: 35-39.
24. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93: 1963-1969.
25. Ono M, Kazuaki T, Toshihiko A, et al. Doppler Echocardiography-Derived Index of Myocardial Performance (Tei Index) - Comparison With Brain Natriuretic Peptide Levels in Various Heart Diseases. *Jpn Circ J* 2001; 65: 637-642.
26. Packer M, Caspi A, Charlon V, et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of long term endothelin blockade with bosentan in chronic heart failure-results of the REACH-1 trial. *Circulation* 1998; 98(Suppl): I-3.
27. PATCH-CHF Trial Investigators. Pacing Therapies for Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 1999; 83: 130D-5D7.
28. Rodeheffer RJ, Redfield MM. Congestive Heart Failure: Diagnosis, Evaluation, and Surgical Therapy. In: Murphy JG. *Mayo Clinic Cardiology Review*, 2nd Ed. 1997, 2000. Lippincott Williams & Wilkins: 55.
29. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopectidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-620.
30. Špaček R, Niederle P. Klinická interpretace charakteru mitrálního vtoku ve vztahu k diastolickým vlastnostem levé komory srdeční. *Vnitřní Lék* 1992; 1: 6-13.
31. Špinar J, Hradec J, Málek I, Toman J. Doporučení pro diagnostiku a léčbu chronického srdečního selhání. Česká kardiologická společnost 2001.
32. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guide-lines for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560.
33. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-Derived Myocardial Performance Index: Correlation with Simultaneous Measurements of Cardiac Catheterization Measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 2: 169-178.
34. Temporelli PL, Corra U, Imparato A, et al. Reversible Restrictive Left Ventricular Diastolic Filling With Optimized Oral Therapy Predicts a More Favorable Prognosis in Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1591-1597.
35. Widimský J. Srdeční selhání. Triton 2001; 51: 277-285.
36. Xie GY, Berk MR, Smith MD, DeMaria AN. Relation of Doppler transmitral flow patterns to functional status in congestive heart failure. *Am Heart J* 1996; 4: 766-771.
37. Xie GY, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic Value of Doppler Transmitral Flow Patterns in Patients With Congestive Heart Failure. *JACC* 1994; 1: 132-139.