proLékaře.cz | 29.4.2024

Další novinky na sympoziu ACC v Orlandu 6.–9. 3. 2005

S. Janoušek

Na kongresu proběhla celá řada důležitých sdělení ze všech oblastí kardiologie. Soustředím se především na nejvýznamnější sdělení charakteru „Hot Lines“.

Byly prezentovány nejaktuálnější údaje *o nových vyvíjených terapiích pro chronické srdeční selhání* (CHSS).

Profesor Gheorghiade zdůraznil *důležitost léčby městnání u CHSS* a poukázal na některá omezení diuretické léčby v této oblasti. Bylo uvedeno, že hyponatremie je v těchto případech běžná a je důležitým negativním prognostickým ukazatelem. Pacienti s CHSS mají zvýšenou hladinu vazopresinu, která může dále zhoršovat městnavé symptomy. Chronické zvýšení hladiny vazopresinu zvyšuje retenci vody a podporuje hyponatremii, a přispívá tak k progresi onemocnění. Dále zmínil studie 3 antagonistů vazopresinu, z nichž se jako nejnadějnější ukázal tolvaptan, který zlepšuje diurézu a umožňuje rychlé a trvalé snížení tělesné hmotnosti jak u hospitalizovaných pacientů, tak u pacientů propuštěných. Vede také k normalizaci sodíku v séru u pacientů s hyponatremií. Je důležité, že podání tolvaptanu nebylo spojeno se změnami krevního tlaku nebo srdečního rytmu ani neovlivňovalo sérový draslík. U pacientů léčených tolvaptanem byl zjištěn trend k příznivému ovlivnění mortality a tato hypotéza je právě studována ve studii (EVEREST – Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study with Tolvaptan). Bylo konstatováno, že tolvaptan je nadějným lékem srdečního selhání zvláště u pacientů s hyponatremií.

Dr. Amione popsal význam *využívání plazmaferézy v léčbě CHSS*. Tento postup se prokázal být prospěšným v léčbě celé řady jiných závažných stavů včetně myastenie gravis. V kardiologii jde o relativně zcela nový přístup, který se zatím využívá ve velmi omezené míře u posttransplantační kardiomyopatie. Bylo uvedeno, že plazmaferézu nelze redukovat pouze na proces, který pomáhá eliminovat nadbytečné tekutiny v organizmu, ale jedná se především o imunoregulační terapii. Zánět hraje v progresi CHSS důležitou roli a je zprostředkován buňkami, cytokiny, autoprotilátkami a aktivací komplementu. Ukazuje se, že myokardiální poškození pravděpodobně spouští prozánětlivou kaskádu. Dřívější studie s vysoce selektivními anti-tumor nekrotizujícími faktory v léčbě CHSS byly neúspěšné. Novější pokusy se širokospektrální protizánětlivou léčbou, která zahrnuje statiny, intravenózní imunoglobulin, imunoadsorpci, imunomodulační terapii a plazmaferézu, naznačily možný klinický užitek, a pravděpodobně tyto způsoby léčby mohou v budoucnosti poskytovat nadějné terapeutické možnosti.

Profesor Baughman popsal několik cest, jak využít *imunomodulaci u CHSS*. Hladina cytokinů je zde zvýšena a bylo prokázáno, že toto zvýšení má negativní dopad na prognózu, včetně mortality. Imunomodulace se snaží redukovat chronický zánět, který se podílí na vývoji a progresi CHSS aktivací fyziologické protizánětlivé odpovědi imunitního systému na apoptotické buňky. Imunomodulace se používá k iniciaci apoptózy krátkou expozicí pacientovy krve oxidativnímu stresu. Tento vzorek krve je poté intramuskulárně aplikován pacientovi. Shrnutí nedávných studií potvrdilo příznivý potenciál účinnosti imunomodulace na zpomalení zánětlivých procesů u CHSS. Nyní se snažíme definovat populaci pacientů, u kterých bude tento přístup nejvíce prospěšný.

Dr. Kaina popsal významnou *roli anémie v etiologii srdečního selhání*. 40–50 % pacientů s CHSS trpí anémií a vyhodnocení 56 studií s CHSS ukázalo, že v 54 studiích byla pozorována spojitost mezi zvýšenou mortalitou a přítomností anémie. Obecně lze říct, že pokles hemoglobinu o 10 g/l vede u těchto pacientů k 16% zvýšení mortality. Tento těsný nepříznivý vztah mezi srdečním selháním a anémií se začíná označovat jako kardiorenální anemický syndrom.

Výsledky kontrolované studie 32 pacientů ukázaly, že z úpravy anémie erytropoetinem mají pacienti s CHSS prospěch. Zlepšení bylo patrné u ejekční frakce (EF) levé komory (LK) srdeční, v NYHA klasifikaci, počtu hospitalizací a dávek furosemidu. Hladina sérového kreatininu se nezměnila v léčené skupině, zatímco u kontrolní skupiny se během 9 měsíců zvýšila. Observační studie 126 nemocných s CHSS (u většiny na podkladě ICHS) a s renální insuficiencí po dobu 18 měsíců ukázala, že u pacientů, jejichž anémie byla léčena, došlo k ústupu dechových potíží.

Dr. Kaina dodal, že anémie je spojována i s dalšími kardiovaskulárními onemocněními. Například pokusy na zvířatech naznačily, že by anémie mohla přispívat k velikosti infarktu myokardu a že lidské ischemické srdce je k anémii velmi citlivé. Také u nemocných s anémií byla při perkutánní koronární intervenci pozorována vyšší mortalita. Úprava anémie vede u pacientů s CHSS ke zlepšení kardiálních funkcí, zátěžové funkční kapacity, zkrácení doby hospitalizace i ke zlepšení renálních funkcí.

Dr. Bourge prezentoval data ze *studie COMPASS-HF* (Chronicle® Offers Management To Patients with Advanced Signs and Symptoms of Heart Failure). Bylo konstatováno, že hodnocení symptomů (dušnost, otoky atd) má v odhadu zvýšených nitrosrdečních plnicích tlaků u nemocných se srdečním selháním jen omezenou hodnotu. Proto byla zahájena tato randomizovaná slepá studie, aby zhodnotila klinický význam jejich přesnějšího monitorování u nemocných s pokročilým CHSS. K monitorování plnících tlaků byl použit implantovaný monitor (Chronicle – o velikosti běžného kardiostimulátoru) u 274 pacientů se srdečním selháním ve stadiu NYHA III–IV standardně farmakologicky léčených. Tento přístroj používal elektrody měřící kontinuálně intrakardiální tlak, elektrody byly umístěny do výtokového traktu pravé komory. Po implantaci byli pacienti stratifikováni podle základní EF LK a randomizováni do skupiny, u které měli ošetřující lékaři přístup k hodnotám monitorování (skupina Chronicle), a do skupiny, u které tyto výsledky lékařům dostupné nebyly (kontrolní skupina). Obě skupiny byly sledovány po dobu následujících 6 měsíců. V obou skupinách byly dostupné všechny běžné léčebné strategie včetně denního mě-

proLékaře.cz | 29.4.2024

ření tělesné váhy, hodnocení symptomů a fyzikálních příznaků a byly prováděny vhodné laboratorní testy.

Při vyhodnocení se ukázalo, že ve skupině Chronicle bylo o 25 % více významných příhod (hospitalizace pro srdeční selhání nebo ambulantní léčba vyžadující intravenózní léčbu) oproti kontrolní skupině. Nadto kumulativní frekvence příhod byla během celé doby trvale nižší ve skupině Chronicle, což při Kaplan-Meierové analýze ukázalo signifikantně významné snížení rizika o 21 % (p = 0,029). Byl zde také statisticky významný rozdíl při hodnocení pacientů obou skupin, kteří se zlepšili a zhoršili během sledování ve prospěch nemocných s implantovaným měřičem intrakardiálních tlaků (o 31 % více zlepšených pacientů a o 33 % méně zhoršených pacientů, p = 0,035). Tento příznivý efekt byl pozorován ve všech podskupinách pacientů a nejvýraznější byl u nemocných s NYHA klasifikací III. st.

Bylo shrnuto, že tento monitorovací systém je bezpečný a spolehlivý a že tato léčebná strategie, založená na kontinuálním monitorování nitrosrdečních tlaků během běžných denních aktivit ve spojení s kvalitní léčebnou péčí, může podstatně snížit morbiditu nemocných. Otevírá se tak cesta k „preventivně“ signifikantní redukci kardiovaskulárních příhod u nemocných v pokročilém stadiu srdečního selhání.

V následné diskuzi bylo konstatováno, že by využití zmíněných technik mohlo výrazně snížit celkové hospitalizační náklady u těchto nemocných (v USA odhadnuto na roční pokles o 1,2 miliardy dolarů).

Výsledky *studie PEECH* (Prospective Evaluation of EECP in Congestive Heart Failure) uvedl dr. Fedlman. Cílem této studie bylo zhodnocení posílené zevní kontrapulzace (EECP) u nemocných s CHSS. EECP je neinvazivní postup, který používá dlouhé nafukovatelné rukávy obepínající obě pacientovy nohy. Ty jsou rychle nafukovány vysokým tlakem na počátku diastoly a rychle vyfouknuty na počátku systoly, což je postup podobný intraaortální kontrapulzaci. V předchozích studiích byla tato léčba ověřována u menších skupin nemocných se stabilní anginou pectoris (AP) a srdečním selháním, přičemž vykazovala klinický přínos spočívající ve zlepšení funkční kapacity, symptomů, tolerance zátěže a kvality života ve srovnání s nemocnými léčenými pouze léky. V PEECH studii bylo randomizováno 187 pacientů do 2 skupin. V 1. skupině byla kromě optimální farmakoterapie provedena opakovaně (průměrně 35krát) 1hodinová léčba EECP, 2. skupina byla léčena jen farmakoterapií. Po půlročním sledování dosáhlo 35 % nemocných z EECP skupiny primárního endpointu (zvýšení tolerance zátěže o víc než 60 s) ve srovnání s 26 % nemocných léčených jen farmakoterapií. Střední doba cvičení se zvýšila o 25 ± 15 s ve srovnání s 10 ± 13 s u kontrolní skupiny, ke zlepšení v NYHA klasifikaci došlo u 31 % u 1. skupiny oproti 16 % u kontrolní skupiny (p < 0,01). Kvalita života hodnocená minnesotským skóre se také zlepšila v EECP skupině, ale užití EECP u těchto nemocných nezlepšilo vrcholovou spotřebu kyslíku (VO_2). Obě skupiny byly srovnatelné po stránce závažných vedlejších účinků, EECP byla obecně dobře tolerována. EECP léčba se jeví jako nadějný podpůrný faktor léčby nemocných se srdečním selháním.

Studie CARE – HF se zabývala dlouhodobým hodnocením resynchronizační terapie (CRT) u srdečního selhání po stránce ohodnocení mortality a neplánovaných hospitalizací pro závažné kardiovaskulární příčiny u nemocných s pokročilým srdečním selháním na podkladě dysfunkce levé komory srdeční při desynchronizaci srdečních komor. Ve studii bylo randomizováno 833 pacientů s NYHA klasifikací III nebo IV srdečního selhání, kteří byli rozděleni jednak do skupiny s optimální farmakologickou léčbou a jednak léčeni navíc biventrikulární stimulací. Průměrná doba sledování byla 29,4 měsíce, při ukončení studie byl zjištěn u nemocných léčených CRT statisticky významný (p < 0,001) pokles o 37 % v mortalitě nebo nutnosti hospitalizace pro závažné kardiovaskulární příčiny. U pacientů s biventrikulární stimulací došlo ke snížení relativního rizika mortality o 36 % (p = 0,0019). Hospitalizační mortalita poklesla o 50 %. Výsledky této studie potvrdily, že CRT je významným léčebným přínosem u nemocných s těžším srdečním selháním na podkladě systolické dysfunkce LK při současné desynchronii komor, který redukuje morbiditu, prodlužuje délku života, zlepšuje srdeční funkce, zmírňuje symptomy a zlepšuje kvalitu života.

Studie VERITAS (Value of Endothelin Receptor Inhibition with Tezosentan in Acute Heart Failure) hodnotila účinky tezosentanu u nemocných s akutním srdečním selháním. Tezosentan je antagonista endotelinu I (který je velmi silným vazokonstriktorem, zvýšené hladiny jsou nepříznivým prognostickým faktorem u srdečního selhání). Této dvojitě slepé randomizované studie se účastnilo 1 760 pacientů, kteří byli rozděleni do skupiny léčené tezosentanem IV nebo placebem po dobu 7 dní. Přes příznivý hemodynamický efekt tezosentanu (snížení systolického tlaku v průměru o 6 mmHg) nebyl mezi oběma skupinami pozorován žádný rozdíl v mortalitě, změně tíže dušnosti nebo zlepšení srdečního selhání.

Byla zde identifikována pouze malá podskupina 80 pacientů, kteří z této léčby zjevně profitovali. Podání tezosentanu u nich vedlo k mírnému zvýšení srdečního indexu a výraznému snížení plicního tlaku v zaklínění (zhruba o 4 mm) i tlaku v plicní arterii (zhruba o 5–6 mm). Zůstává nejasné, proč tento obecně dobře tolerovaný lék, přes svůj pozitivní hemodynamický efekt, nevedl k významnému klinickému profitu nemocných s akutním srdečním selháním.

Několik studií bylo věnováno *léčbě dysfunkce LK buněčnou terapií*, ale pouze 1 studie byla věnována léčbě časně po akutním srdečním infarktu (AIM). V ní byly prezentovány 4měsíční výsledky dvojitě slepé randomizované studie, srovnávající pacienty s intrakoronárně implantovanými autologními buňkami kostní dřeně (n = 32) s kontrolní skupinou léčenou pouze placebem (n = 34). Cílem bylo zjistit, zda transplantace těchto buněk u nemocných s AIM může zlepšit funkci LK srdeční. Do studie byli zařazeni pacienti s ST-elevacemi léčení direktní PCI a po ní jim byly odebrány buňky kostní dřeně. 24 hodin po direktní PCI byli pacienti randomizováni k implantaci buněk kostní dřeně nebo pouze placeba. Implantace buněk byla bezpečná, nebyly pozorovány žádné závažné arytmie ani zvýšení hodnot troponinu. Do kontroly po 4 měsících došlo pouze k 1 úmrtí v kontrolní skupině na podkladě reinfarktu. Při kontrole po 4 měsících nebyl žádný statisticky významný rozdíl v EF LK mezi oběma skupinami, i když autoři pozorovali signifikantní redukci indexu hmotnosti LK (p = 0,018) a velikosti CM (p = 0,036) u nemocných léčených transplantací buněk kostní dřeně. Největší efekt je pozorován u pacientů léčených do 6 hodin po vzniku infarktu. 6 pacientů léčených buněčnou terapií a 5 pacientů kontrolní skupiny mělo paroxyzmy SV-arytmií, 1 pacient léčený buněčnou terapií a 3 pacienti kontrolní skupiny měli zachyceny paroxyzmy komorové tachykardie. Transplantace buněk kostní dřeně intrakoronárně do infarktového ložiska se jevila jako bezpečná metoda, skutečné zhodnocení jejího klinického přínosu však bude vyžadovat další rozsáhlejší klinické studie.

Již tradičně zde bylo představeno mnoho novinek z oblasti bouřlivě se rozvíjející oblasti *intervenční kardiologie*.

Několik studií bylo věnováno studiím s potahovanými stenty (DES). Byly předneseny výsledky 2letého sledování ve studii *TAXUS IV*. Bylo zde sledováno celkem 1 324 nemocných, kteří podstoupili implantaci stentu na jediné stenóze koronární tepny. Pacienti byli randomizováni 1 : 1 k užití buď paklitaxelem potahovaného stentu nebo prostého nepotahovaného stentu. Mezi oběma skupinami nebyly žádné rozdíly v základních demografických ukazatelích včetně angiografického nálezu, přítomnosti diabetu, diametru a délky koronární stenózy atd. Závažné nepříznivé kardiální příhody (MACE) byly signifikantně méně časté ve skupině s DES (14,8 % vs 25,2 %, p < 0,0001). Byla také zaznamenána významná redukce vzniku klinických restenóz u diabetiků (8 %

proLékaře.cz | 29.4.2024

vs 22 %). Tyto rozdíly mezi oběma skupinami byly větší než rozdíly zaznamenané při předchozích kontrolách 1, 4 a 9 měsíců po PCI. Výsledky studie ukázaly, že klinický přínos DES se s dobou trvání v prvních 2 letech po implantaci stentu oproti prostým nepotahovaným stentům zvyšuje.

Obdobné výsledky přinesla prezentace 3letého sledování ve *studii SIRIUS*. Jednalo se o multicentrickou dvojitě slepou randomizovanou studii, která srovnávala stenty potahované sirolimem s prostými nepotahovanými stenty při léčbě léze de novo koronárních arterií. Příznivé výsledky DES, které byly zaznamenány po 2 letech sledování, pokračovaly i po 3 letech studie ve smyslu statisticky významné redukce významných nežádoucích vedlejších účinků (MACE) a s nutností revaskularizace. 3letý výskyt trombózy u DES byl velmi nízký (0,8 %). Jako v předchozí studii se příznivý efekt v DES s dobou trvání studie zvyšoval. Další hodnocení obou skupin je plánováno každoročně až do 5. roku po PCI.

Srovnáním údajů z reálného života se zabývalo srovnání registrů *SIRIUS* a *E-Cypher* při analýze 15 573 pacientů ze 41 zemí, registrovaných v letech 2002–2004. Bylo konstatováno, že na rozdíl od randomizovaných studií se jedná o podstatně rizikovější pacienty s více lézemi. Přesto výskyt MACE pro E-Cypher registr a pro SIRIUS byly statisticky srovnatelné (3,2 % vs 4,7 %). Obdobně tomu bylo s frekvencí nutnosti revaskularizace (1,3 % vs 1,9 %). Příznivý efekt pozorovaný u randomizovaných studií tedy přetrvával i v datech z reálného života.

Další studií byla *metaanalýza výsledků stentů potahovaných sirolimem u diabetiků*. Je známo, že DM je známým nezávislým rizikovým faktorem pro vznik restenózy po PCI. Dr. Abizaid ze Sao Paola provedl metaanalýzu 6 studií se sirolimem, srovnávajícími jej s nepotahovanými stenty u diabetiků (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, DIRECT a SVELTE). Celkově bylo srovnáno 292 pacientů se sirolimem vůči 233 pacientům s nepotahovanými stenty. Srovnání zahrnovalo angiografické výsledky po 6–8 měsících a klinické výsledky po 9 měsících. Obě skupiny se nelišily v základních demografických datech ani v angiografickém nálezu. Výsledky ukázaly, že implantace stentů byla spojena s významnou redukcí angiografických restenóz (89 %) a klinických restenóz (o 74 %) ve srovnání s nepotahovanými stenty. To jen potvrzuje příznivé výsledky při používání DES i v rizikové skupině nemocných s DM.

I další 2 studie demonstrovaly výhodu při implantaci DES oproti nepotahovaným stentům. *Studie ENDEAVOR II* zjistila na souboru 1 200 pacientů 40% redukci výskytu restenóz. *Studie TAXUS V* demonstrovala přednost paklitaxelem potahovaných stentů nad nepotahovanými stenty u nemocných s komplexními lézemi. I když MACE po 30 dnech byly v obou skupinách srovnatelné, po 9 měsících zde byla významná redukce ve prospěch potahovaných stentů (8,6 % vs 15,7 %). Vše ukazuje na to, že se potahované stenty stávají definitivním zlatým standardem intervenční léčby.

Dále byly prezentovány 3 studie (*REALITY*, *ISAR-DIABETES* a *SIRTAX*) porovnávající mezi sebou stenty Cypher (potahované sirolimem) a Taxus (potahované paklitaxelem). Ve všech 3 studiích byla pozorována tendence k lepším výsledkům u Cypher-stentů. V multicentrické studii *REALITY* (n = 1 386) byl zjištěn zvýšený výskyt trombóz u Taxus-stentů (1,8 % vs 0,4 %, p = 0,0196). Ve studii *SIRTAX* byly Cypher-stenty lepší než Taxus stenty v prevenci MACE a restenóz po 9 měsících od PCI. Nebyl ale zjištěn významný rozdíl v mortalitě nebo vzniku IM. Studie *ISAR-DIABETES* ukázala, že nemocní s diabetem měli při použití Cypher stentu méně restenóz než při TAXUS stentech při vyšetření po 6 měsících od PCI (6,9 % vs 16,5 %, p = 0,03).Tyto výsledky ukazují, že zřejmě existují rozdíly mezi oběma hlavními skupinami potahovaných stentů, i když zatím nelze vyslovit definitivní závěr.

Studie PROMISE se zabývala aktuální otázkou distální protekce u nemocných s AIM léčených PCI. Do studie bylo zařazeno 200 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1 : 1 buď k použití intrakoronárního filtru (FilterWire EX) nebo do kontrolní skupiny. Všichni pacienti dostávali kyselinu acetylsalicylovou, abciximab, heparin a clopidogrel. Mezi skupinami nebyly žádné statistické rozdíly v základních vstupních demografických ukazatelích, včetně doby od vzniku potíží do provedení PCI a lokalizace infarktu. Během 30denního sledování nedošlo k žádnému reinfarktu ani nebylo zapotřebí provést další PCI, nebyl také zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl v mortalitě mezi oběma skupinami, stejně jako ve velikosti infarktového ložiska vyjádřeného jako maximální hodnota kreatinkinázy (CK), ani ve výsledném TIMI flow. K vysvětlení minimálního přínosu distální protekce na klinický průběh nemocných s AIM léčených PCI budou nutné další rozsáhlé studie.

Studie ARMYDA-II zhodnotila efekt vysoké úvodní dávky clopidogrelu podané před provedením PCI. Zařazeni byli pacienti s typickou námahou AP nebo s akutním koronárním syndromem (KAS) bez ST-elevací. Nemocní byli randomizováni do 2 skupin, obě dostávaly clopidogrel 4–8 hodin před koronografickým vyšetřením, 1. skupina v dávce 600 mg, 2. část v dosud běžně užívané dávce 300 mg, po vyloučení nemocných indikovaných ke konzervativní léčbě nebo aortokoronárnímu bypassu (CABG) byla provedena PCI. V 1. skupině zůstalo zařazeno 126 nemocných, ve druhé 125 nemocných. Primárním endpointem byla 30denní mortalita, vznik postprocedurálního AIM nebo nová revaskularizace (PCI nebo CABG) již předtím ošetřené koronární tepny. Výskyt primárního endpointu byl statisticky významně nižší ve skupině s vysokou dávkou clopidogrelu (4 % vs 12 %, p = 0,041). Žádný nemocný nezemřel, avšak u nemocných léčených vyšší dávkou vzniklo pouze 5 AIM oproti 15 AIM při standardní dávce clopidogrelu. Také ve skupině s vyšší dávkou clopidogrelu došlo pouze u 14 pacientů ke zvýšení CK-MB nad normální hodnoty oproti 26 % ve skupině s běžnou dávkou, obdobně tomu bylo i u troponinu I a myoglobinu. Multivariační analýza ukázala, že vyšší dávka clopidogrelu byla spojena s 52% redukcí rizika IM (p = 0,044). Současné podávání statinu dále potencovalo příznivý efekt vyšších dávek clopidogrelu a při této kombinaci došlo dokonce k 80% snížení relativního rizika vzniku IM (p = 0,017). Nebyl pozorován žádný statisticky významný rozdíl ve výskytu závažných komplikací, jako je krvácení nebo trombocytopenie.

Studie ARMYDA-II je první multicentrická randomizovaná studie ukazující příznivý klinický efekt 600 mg clopidogrelu oproti 300 mg clopidogrelu podaným 4–6 hodin před plánovaným intervenčním zákrokem a pravděpodobně v této indikaci povede v brzké době k doporučení vyšších dávek clopidogrelu.

Studie GIP II byla provedena na podkladě předchozí metaanalýzy (Circulation 1997; 96: 1152–1156), podle které podávání infuze glukózy s inzulinem a kaliem (GIK) významně snížilo u takto léčených mortalitu (16 % vs 21 % v kontrolní skupině). Dalším podkladem byla studie GIP I, která u nemocných bez srdečního selhání při podání infuze s GIK prokázala významné snížení mortality u nemocných s AIM bez srdečního selhání léčených PCI. Studie GIP II byla randomizovaná multicentrická slepá studie. Vstupními kritérii byl akutní srdeční infarkt do 6 hodin od vzniku, ST-elevace větší než 1 mm minimálně ve 2 svodech a indikace k reperfuzní léčbě (trombolýze nebo PCI). Vylučovacími kritérii byly jednak známky srdečního selhání (Killip ≥ 2, tepová frekvence > 90/min, systolický TK < 100 mmHg u předního IM). Druhým vylučovacím kritériem bylo další závažné onemocnění, jehož životní prognóza byla kratší než 6 měsíců. Podle protokolů byla podávána 20% glukóza s 80 mmol/l kalia fixní rychlostí 2 ml/kg/hod po dobu 12 hodin. Dávka inzulinu byla upravována podle aktuálních hodnot glykemie, normoglykemičtí pacienti dostávali 5 j za hodinu. Primárním endpointem ve studii byla 30denní mortalita, sekundárním byla enzymatická velikost srdečního infarktu stanovená jako vrcholová hodnota kreatinkinázy (CK). Pacienti byli randomizováni v poměru

proLékaře.cz | 29.4.2024

1 : 1 do skupiny s GIK léčbou a do kontrolní skupiny. Studie se účastnila 3 centra s dostupností PCI a 4 centra bez její dostupnosti. Studie byla ukončena po měsíční analýze provedené po zařazení 889 pacientů. Mezi oběma skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl po stránce základních vstupních demografických dat (věk, pohlaví, lokalizace IM, DM, předchozí IM a doby trvání ischemie). Reperfuzní léčbou bylo léčeno 94 % resp. 96 % pacientů. Enzymaticky stanovená velikost IM jako vrcholové hodnoty CK byla 1932 U/l u kontrolní skupiny a 2009 U/l u GIK skupiny (p = 0,57). Obdobná čísla u předních infarktů byla 2118 U/L vs 2343 U/l (p = 0,32). Faktorová analýza ukázala, že tyto faktory nepříznivě ovlivňovaly velikost IM: věk, mužské pohlaví, zařazení do GIK skupiny a přední IM. 30denní mortalita ve skupině léčené GIK byla 2,9 %, v kontrolní skupině 1,8 %, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný (p = 0,25). Bylo uzavřeno, že podávání infuze glukózy s inzulinem a kaliem v časné fázi IM nevedlo ani ke snížení 30denní mortality ani ke zmenšení enzymaticky stanovené velikosti AIM. Studie byla kritizována proto, že jako hlavní primární endpoint byla vybrána mortalita, která byla velmi nízká, jak se dalo u těchto nemocných bez srdečního selhání předpokládat, takže nemohla přinést statisticky významný rozdíl. Také infuze s GIK nebyla zřejmě podávána dostatečně dlouho, aby mohla ovlivnit klinický průběh nemocných s AIM.

Dr. Bertadia prezentoval výsledky *studie CACAF* (Randomized and Controlled Study on Effect of Catheter Ablation for the Cure of Atrial Fibrillation Study). Úvodem bylo konstatováno, že od roku 1998 je radiofrekvenční ablace považována za nadějný prostředek v léčbě atriální fibrilace (AF). Avšak přesto nebyla zařazena do společných guidelines (ACC/AHA/ESC) pro léčbu AF. Proto byla uspořádána multicentrická a randomizovaná studie CACAF k zhodnocení významu katetrové ablace jako doplňku k antiarytmické léčbě v prevenci recidivy AF u nemocných s paroxyzmální nebo perzistující AF, kteří nemají dobrou odezvu na antiarytmickou léčbu. Celkově bylo randomizováno 137 pacientů buď k ablaci a antiarytmické léčbě (n = 68), nebo jen k pouhé farmakoterapii (n = 69). Endpointem studie byla úplná absence síňových tachyarytmií během 1ročního sledování. Během tohoto období mělo pouze 44 % nemocných z ablační skupiny oproti 91 % kontrolní skupiny evidovanou SV tachyarytmii (p < 0,001). Bylo konstatováno, že pacienti léčení pouze farnakologicky měli 3,2krát vyšší riziko vzniku AF než ti, u kterých byla provedena radiofrekvenční ablace.

Dr. Gaal analyzoval 2letá data ze *studie RIO-Europe* (Metabolic Effects of Rimonabant In Overweight/Obese Patients), která potvrdila příznivý efekt rimonabantu, prvního selektivního blokátoru kanabisových receptorů u obézních pacientů.

Z pohledu v současnosti probíhající světové pandemie obezity ve vyspělých zemích byl zdůrazněn příznivý význam redukce tělesné váhy o 5–10 % v prevenci kardiovaskulárních i dalších zdravotních komplikací.

RIO-Europe byla 3. fází dvojité slepé studie, ve které byli nemocní randomizováni do 3 skupin. 1. skupina dostávala rimonabant v denní dávce 5 mg, 2. sk. 20 mg a 3. sk. jen placebo. Všichni pacienti měli doporučení týkající se zdravého životního stylu a redukci 600 kcal denně odpovídající předchozímu energetickému příjmu a potřebám. Po 2 letech sledování pacienti léčení rimonabantem ztratili 7,3 kg ve srovnání s 2,5 kg u nemocných léčených placebem. Změny v obvodu pasu dosáhly 7,5 cm. Ukázalo se, že 39,4 % nemocných léčebných rimonabantem ve srovnání s 12,4 % léčených placebem bylo schopno dosáhnout a udržet 10% redukci tělesné váhy.

Co se týče rizikových kardiovaskulárních faktorů, bylo dosaženo 28,2% zvýšení HDL-cholesterolu (o 10 % lepší výsledek než u léčených placebem). U pacientů léčených placebem došlo ke zvýšení hodnot triglyceridů, zatímco u léčených rimonabantem došlo k jejich snížení o 8,8 %. Bylo zajímavé, že 45–50% zlepšení lipidového spektra se objevilo nezávisle na poklesu tělesné váhy. Bylo uvedeno, že vedlejší účinky rimonabantu byly mírné a většinou přechodné a nejčastěji se objevovaly při zahájení léčby.

Tyto výsledky podporují používání rimonabantu jako podpůrného léčebného prostředku k redukci tělesné váhy a snížení kardiovaskulárního rizika u obézních pacientů.

Několik významných studií bylo věnováno *problematice agresivní hypolipidemické léčby*. Dr. Brukert se zabýval rizikem svalových komplikací při léčbě statiny. Obecně je léčba statiny dobře tolerována, hlavní významnou komplikací je svalová symptomatologie. V současnosti není zcela přesně definována její prevalence a riziko vzniku, je pouze známo, že riziko narůstá se zvyšujícími se dávkami statinů. To nabývá na významu v současnosti, kdy jsou v léčbě doporučovány vysoké dávky statinů. V této epidemiologické studii bylo sledováno celkem 7 924 pacientů, kteří byli léčeni vysokými dávkami statinů francouzskými praktiky (denní dávky: > 40 mg atorvastatinu, simvastatinu nebo pravastatinu, > 80 mg fluvastatinu) v období posledních 3 měsíců, nebo ti, kteří během tohoto období přerušili léčbu pro svalovou symptomatologii. Průměrný věk pacientů byl 58 let, 64 % z nich byli muži a průměrná hodnota BMI byla 27 kg/m^2. U 832 pacientů byly popsány svalové potíže (10,5 %), což ukazuje na jejich vyšší výskyt v klinické praxi, než je běžně udáváno v klinických studiích. Potíže se objevily v 70 % případů během prvních 3 měsíců po zahájení léčby. Nemocní s těmito symptomy byli fyzicky aktivnější, měli menší tělesnou hmotnost a bylo mezi nimi méně kuřáků. Spouštěcím faktorem byla často neobvyklá fyzická aktivita, dalším rizikovým faktorem byla zvýšená hodnota kreatinkinázy při zahájení léčby nebo již dříve popsané svalové bolesti při jiné hypolipidemické léčbě. Pozitivní anamnéza svalových bolestí byla také spojena se zvýšeným rizikem svalových symptomů, což ukazuje i na význam vrozených faktorů. Také snížená funkce štítné žlázy byla řídkým, ale významným prediktorem svalových potíží. Byla zachycena tendence častějšího výskytu této symptomatologie u nemocných léčených atorvastatinem a simvastatinem oproti pravastatinu. Závěrem lze shrnout, že mírné až středně závažné svalové potíže při léčbě statiny se objevují častěji, než se obecně očekává. Rizikové faktory pro svalové potíže u pacientů léčených vysokými dávkami statinů vyžadují další přesnou identifikaci, monitorování a jejich léčebnou minimalizaci.

Problematice myopatií při léčbě statiny bylo také věnováno sdělení dr. Phillipse. Ten v úvodu konstatoval, že doposud byla věnována teoretickému podkladu myotoxicity statinů poměrně malá pozornost. Výsledky pozorování ukazují na to, že se jedná o defekt oxidace mastných kyselin. Dále byla také prokázána akumulace neutrálních lipidů v kosterním svalstvu u nemocných s myotoxickým působením statinů. Poté se věnoval analýze výsledků studie, která srovnávala oxidaci mastných kyselin u nemocných se statinovou myopatií s kontrolami na materiálech získaných biopticky z kosterního svalstva. Z těchto bioptických vzorků byly vykultivovány myotubuly, které byly následně vystaveny zvyšujícím se koncentracím lovastatinu (nebo v kontrolní skupině nebyly vystaveny statinům). Oxidace mastných kyselin byla studována na palmitové kyselině. Oxidace palmitové kyseliny se zvyšovala u vzorků nemocných vystavených působení statinů u kontrolní skupiny, ale nikoliv u nemocných se statinovou myopatií. Tento nález byl shrnut jako přítomnost defektu v oxidaci mastných kyselin u nemocných s intolerancí statinů, který se podáváním statinů dále posiluje. Naskýtá se tak cesta k preventivnímu odhalení nemocných, u kterých je vysoká pravděpodobnost vývoje myopatie (rabdomyolýzy) při léčbě statiny.

Dr. Vogel přednesl výsledky *studie REVERSAL* (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering), která se zabývala hodnocením vlivu snížení cholesterolu na zlepšení endoteliálních funkcí. Byl srovnáván vliv intenzivní hypolipidemické léčby (atorvastatin 80 mg) se středně intenzivní (pravastatin 40 mg) na progresi koronární arteriosklerózy, posuzované intervaskulárním ultrazvukem.

proLékaře.cz | 29.4.2024

Byla také vytvořena podskupina 214 pacientů, ve které byla endoteliální funkce hodnocena měřením průtoku brachiální arterií. Obě základní skupiny byly srovnatelné v základních demografických ukazatelích, pouze nemocní léčení pravastatinem měli lehce nižší vstupní krevní tlak ve srovnání s nemocnými léčenými atorvastatinem. Atorvastatin snížil LDL-cholesterol (LDL-C) více než pravastatin ($p < 0,0001$). V obou léčebných skupinách byl zjištěn zlepšený průtok brachiálními arteriemi, příznivější trend byl zaznamenán u léčených atorvastatinem. Byla ale zjištěna pouze slabá korelace mezi redukcí LDL-cholesterolu a změnami v průtoku. Bylo konstatováno, že endoteliální dysfunkce byla příznivě ovlivněna oběma léky, i když ve skupině léčených agresivně byla tendence k příznivější odpovědi.

Zhodnocením intenzivní léčby statiny ve stáří se věnovala *subanalýza studie PROVE IT – TIMI 22*. Dr. May konstatoval, že již předchozí studie (CARE a LIPID) demonstrovaly příznivý efekt léčby statiny u nemocných > 65 let na redukci kardiovaskulárních (CV) příhod, plně srovnatelný s mladšími pacienty. To také potvrdily studie PROSPER, ale léčba statiny byla cílena na dosažení cílové hodnoty LDL-cholesterolu mezi 2,55–2,95 mmol/l. Zatím nebyla dostatečná evidence, že by i další snížení hodnot LDL-cholesterolu mohlo být benefitem pro starší nemocné. Z toho také vyplývá, že starší nemocní jsou méně často a méně agresivně hypolipidemicky léčeni než mladší. Dr. Ray demonstroval analýzu výsledků studie PROVE-IT (Pravostatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) u podskupiny 634 nemocných s akutními koronárními syndromy ≥ 70 let. Tito nemocní měli obecně nižší vstupní hodnoty LDL-cholesterolu než mladší (zhruba o 0,26 mmol/l), tento trend se udržoval po celé 2leté období trvání studie. Přestože tito starší nemocní měli mnohem vyšší riziko vzniku kardiovaskulárních příhod než mladší, vedla u nich agresivní léčba dávkou 80 mg atorvastatinu k obdobné redukci primárních endpointů (smrt, AIM, nestabilní AP) jako u mladších. U nemocných, kteří touto léčbou dosáhli snížení hladiny LDL-cholesterolu pod 1,82 mmol/l, došlo k 40% redukci těchto CV příhod oproti ostatním. Lze uzavřít, že u rizikových starších nemocných je léčba vysokými dávkami statinů bezpečná a dobře tolerovaná a je pro ně významným klinickým benefitem.

doc. MUDr. Stanislav Janoušek, CSc.

Interní kardiologická klinika,
FN Brno-Bohunice