

## 77. výročné vedecké podujatie AHA (Americká kardiologická spoločnosť) 7. – 10. november 2004, New Orleans, USA

Prelomové štúdie, prezentované na 77. výročnom vedeckom podujatí AHA v New Orleanse v dňoch 7. – 10. novembra 2004.

**R. Diaz (Rosario, Argentína) a SR Mehta (Hamilton, Kanada).** *Vplyv infúzie GIK (glukóza-inzulín-kálium) na mortalitu a morbiditu pacientov (> 20 000) s akútnym infarktom myokardu: CREATE-ECLA štúdia.* Išlo o veľkú, ale jednoduchú štúdiu u pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM), kde jestvovali dve liečebné alternatívy: 1. Infúzia GIK vs infúzia placebo a 2. podanie nízkomolekulárneho heparínu (reviparín) vs jeho nepodanie. V tomto článku prezentujeme výsledky podania GIK. V roku 1962 Sodi-Pallares podával túto infúziu pacientom s AIM a v malej štúdii preukázal vplyv na prežívanie pacientov. Uvažuje sa o troch účinkoch: a) pridanie glukózy (energetického substrátu) oddiali zánik myocytov a zlepši metabolizmus ischemického myokardu, b) pridanie inzulínu zlepši prienik glukózy do myocytov a zníži toxický efekt voľných mastných kyselín, c) podanie kália zníži výskyt arytmií. Ďalšie menšie štúdie tiež naznačovali benefit GIK u AIM, ich metaanalýza preukázala 18 % (S) redukcii mortality, najmä ak sa podávali vyššie koncentrácie GIK (pokles mortality až o 30 %). V tejto štúdii (chce preukázať miesto liečby GIK v dnešnej dobe, kedy sú pacienti s AIM revaskularizovaní a následne obdržia intenzívnu farmakologickú liečbu: ACE inhibítory, betablokátoary, aspirín, statíny) sa podávali vysoké koncentrácie GIK: 25 % glukóza, 50 j inzulínu a 80 mmol/l KCl v infúzii počas 24 hodín hneď po vykonaní reperfúzie. Do štúdie zaradili 20 201 pacientov (Argentína: 3 804, India 8 060, Čína: 7 510, Pakistan: 827). Pacienti dostali pri prijatí aspirín, prebehla reperfúzna liečba (PTCA alebo trombolytická liečba). Zaradení boli pacienti, ktorí prišli s ťažkosťami do 12 hodín od ich vzniku. *Primárnym cieľom* bola celková mortalita na 30. deň od vzniku AIM. Jestvovala vynikajúca compliance s liečbou, takmer 100 % v priebehu mesačného sledovania. Vstupné charakteristiky zaradených: priemerný vek (59 rokov), diabetici (18 %), TK systolický (128 mmHg), srdcová frekvencia (80/min), Killip-Kimbalov stupeň > 1 (15 % zaradených), všetci mali STEMI infarkt. Randomizácia k liečbe nastala v priemere 4,6 hodín od vzniku infarktu (do štyroch hodín bolo randomizovaných 42 % pacientov a v období štyroch až osem hodín 37 % pacientov). Až 83 % osôb podstúpilo reperfúziu liečbu (trombolýza v 74 % prípadov a PTCA v 9 % prípadov). Ďalšia liečba: aspirín (97 %), klopidogrel/tiklopidín (49 %), betablokátoary (70 %), hypolipidemická liečba (69 %), ACE inhibítory (72 %). Infúziu GIK obdržalo 98 % zaradených (do jednej hodiny od prijatia 90 %) a plnú dávku 24 hodín obdržalo 84 % osôb zaradených v tomto ramene liečby. Osoby, ktoré obdržali GIK, dostali navyše aj volumovú záťaž (+ 1 018 ml), versus druhá skupina s volumovým zaťažením (+ 525 ml): nevedlo to k vzniku pľúcneho edému, ani k zhoršeniu srdcového zlyhania. V GIK skupine liečených versus druhá skupina bolo vyššie (pochopiteľne) sérové kálium (5,1 versus 4,4 mmol/l), častejšia flebitída (3,4 % vs 0,2 %) a nižší pokles glykémie (0,1 % vs 0,4 % pacientov). *Výsledky:* a) primárny cieľ (mortalita na 30. deň od vzniku infarktu) sa nedosiahol (RR: 1,03, NS rozdiel). b) Jednotlivé ďalšie ukazovatele (úmrtie, šok, výskyt reinfarktov) tiež neboli ovplyvnené rozdielne. c) Recidivujúcu ischémiu (hodnotenú na siedmy deň) významne a priaznivo ovplyvnila GIK infúzia: RR 0,85, S (5,6 % výskyt aktívne liečených versus 6,5 % výskyt bez GIK liečby). d) Výskyt komorovej tachykardie/

fibrilácie, blokády a elektromechanická disociácia neboli ovplyvnené. e) Nepreukázal sa priaznivý vplyv ani v podskupinách zaradených osôb: pohlavie, rôzny vek, čas podania GIK, diabetes (áno či nie) a pod. f) Iba v podskupine osôb podrobených PTCA a podaniu tPA (nie streptokinázy) bol priaznivý vplyv GIK infúzie (išlo o malú podskupinu osôb). g) U pacientov, kde bola vyššia sérová hodnota glukózy, bol vyšší výskyt komplikácií i mortality. *Záver:* U pacientov s AIM, ktorí sa podrobili štandardnej liečbe, nevedie podanie GIK (24-hodinová infúzia), neovplyvňuje mortalitu/morbiditu. Ovplyvňuje priaznivo reischémiu myokardu v období siedmeho dňa po vzniku ochorenia. Zdá sa, že u pacientov s AIM je pre lepší vývoj ochorenia priaznivejšia nižšia sérová hodnota glukózy.

**S. Yusuf (Hamilton, Kanada).** *Vplyv nízkomolekulárneho heparínu (reviparín) na mortalitu, výskyt reinfarktov a NCPM u > 15 500 pacientov so STEMI AIM: CREATE štúdia.* Išlo o iný cieľ štúdie, ktorá bola prezentovaná (pozri vyššie). AIM má napriek reperfúznej liečbe a dobrej následnej liečbe asi 10 % mortalitu na 30. deň od vzniku ochorenia. Sú údaje o tom, že antitrombotická liečba ovplyvňuje priaznivo morbiditu/mortalitu týchto pacientov. *Primárnym cieľom* bolo posúdiť „mortalitu – výskyt reinfarktov – výskyt NCPM“ na siedmy deň od vzniku AIM pomocou liečby reviparínom. Ďalším primárnym cieľom bolo posúdiť v tomto časovom období reischémiu myokardu. *Druhým cieľom:* Predchádzajúce parametre na 30. deň od vzniku ochorenia a jednotlivé ciele osobitne. Do tohto ramena štúdie zaradili 7 780 pacientov v reviparínovom ramene liečby a 7 790 pacientov v placebovom ramene liečby. Všetci obdržali aspirín. Charakteristiky zaradených: priemerný vek 59 rokov, 77 % muži, všetci STEMI AIM, medián času do randomizácie bol 4,9 hodín a 60 % pacientov bolo randomizovaných do šiestej hodiny. *Liečba:* 73 % trombolýza, 6,2 % PTCA (primárna), aspirín (97 %), tienopyridín (55 %), betablokátoary (66 %), ACE inhibítory (72 %), hypolipidemická (67 %). *Výsledky:* a) dávka reviparínu sa z bezpečnostných dôvodov dávala podľa hmotnosti tela (< 50 kg: 3 436 j, 50–75 kg: 5 153 j a > 75 kg: 6 871 j; vždy dvakrát denne počas sedem dní). Do 30 minút ju obdržalo 50 % liečených a do hodiny ďalších 20 % zaradených. b) Primárny cieľ významne ovplyvnil reviparín s RR: 0,87 (reviparínové rameno: 745 pacientov vs placebové rameno: 854 pacientov). Ak sa pridalo aj hodnotenie ischémie do siedmeho dňa, efekt bol stále priaznivý s RR 0,87 (významný rozdiel). c) Komponenty primárneho cieľa: mortalita (RR 0,89, rozdiel S), výskyt reinfarktov (RR 0,75, rozdiel S), výskyt NCPM (RR 1,24, rozdiel NS – teda nárast výskytu NCPM v liečebnom ramene), reischémia myokardu (RR 0,87, rozdiel S). d) Charakteristika týchto príhod na 30. deň: benefit pretrváva a má rovnakú intenzitu. e) Čím skôr v čase od vzniku AIM obdržali pacienti reviparín, tým to bolo pre nich lepšie: obdobie nula až dve hodiny (30 % pokles parametrov primárneho cieľa), obdobie dve až štyri hodiny (20 % pokles), obdobie štyri až osem hodín (15 % pokles) a obdobie > 8 hodín (bez efektu). f) Podskupiny zaradených pacientov: nebol rozdiel či (ne)podstúpili reperfúziu a akým spôsobom a akou chemickou látkou. g) Bezpečnosť liečby: malý vzostup hemorágií (závažných). *Záver:* Reviparín je užitočným liečebným prostriedkom u pacientov s AIM a jeho sedemdnňové podávanie priaznivo ovplyvnia mortalitu, reinfarkty, miokardiálnu ischémiu. Benefit je väčší, ak sa s liečbou začne skoro. Komplikáciou je hemorágia, ktorá však nie je klinicky závažná.

**P. Dorian (Toronto, Kanada). Štúdia SHIELD: inhibícia defibrilačných výbojov pomocou Azimilidu u pacientov s implantovaným defibrilátorom.** Do tejto štúdie zaradili 121 centier z deviatich krajín (USA, Kanada, Európa). Defibrilátory dávajú pacientom s náchylnosťou pre náhlu srdcovú smrť v dôsledku vzniku arytmií (najmä komorovej tachykardie a fibrilácie). Títo pacienti i vtedy vyžadujú antiarytmickú liečbu, aby arytmie potlačili a chránili ich pred neprijemnými defibrilačnými šokmi. Obvykle dávajú amiodaron alebo sotalol (obidve látky majú však veľa nežiaducich účinkov). Novou látkou je teraz azimilid (blokuje K-kanály:  $I_{kr}$  a  $I_{ks}$ , patrí tiež do III. antiarytmickej skupiny látok). Do štúdie zaradili pacientov buď s primárnou implantáciou defibrilátora (ICD), alebo s „dávnu“ implantáciou ICD. Primárnym cieľom bolo sledovať dve ramená liečby pacientov: s podaním azimilidu a bez jeho podania. Azimilid sa podával v dvoch dávkach: 75 mg/d a 125 mg/d. Všetci pacienti mali pred implantáciou ICD dokladovaný výskyt komorovej tachykardie/fibrilácie. Sledovanie súboru bolo časté: druhý, štvrtý, šiesty, ôsmy a desiaty týždeň po randomizácii a potom tretí, šiesty, deviaty a dvanásť mesiac. Vykonalo sa klinické (anamnéza) vyšetrenie a analyzoval sa záznam pamäte v ICD. Charakteristika súboru: vek 62 rokov, 7 % ženy, EF 34 %, stav po infarkte (66 %), NYHA triedy (I. 48 %, II. 43 %, III. 8 %, IV. 1 %). **Liečba:** Betablokátory (77 %), aspirín (40 %), ACE inhibítory (75 %) statíny (60 %), spironolaktón (14 %), digoxín (37 %), diuretiká (62 %). V štúdiu zaznamenali 8 986 príhod (17 % šokov, 14 % pacing pre závažnú komorovú arytmiu, 64 % asymptomatické arytmie). **Výsledky:** a) Výskyt elektrického šoku a asymptomatických arytmií priaznivo ovplyvnil azimilid: pri dávke 75 mg/d pokles významný o 57 % a pri dávke 125 mg/d tiež významný o 47 %. b) Výskyt šokov klesol liečbou: 75 mg dávka o 28 % (nevýznamne) a 125 mg dávka o 17 % (nevýznamne). c) Výskyt všetkých arytmií klesol významne: 75 mg/d (o 48 %) a 125 mg/d (o 62 %). d) Kaplanove-Meierove krivky divergovali veľmi rýchlo (do 20. dňa od liečby) a ich divergencia pretrvávala celú štúdiu (jeden rok). Zdá sa, že vyššia dávka azimilidu je o málo účinnejšia. e) Arytmie sa „zhromaždili“ v krátkom období po implantácii ICD (do siedmich dní). Liečba bola bezpečná a nežiaduce účinky minimálne. Dokonca azimilid znížil výskyt prípadov srdcového zlyhania (placebové rameno: 16 % výskyt, azimilid 75 mg/d: 9 % výskyt a azimilid 125 mg/d: 11 % výskyt). g) Potreba hospitalizácie bola tiež významne a priaznivo ovplyvnená: bez azimilidu (index 105) a s azimilidom (index 62), rozdiel významný. **Záver:** Azimilid je účinným antiarytmikom a u pacientov s implantovaným defibrilátorom znižuje výskyt arytmií, výskyt defibrilačných výbojov. Efekt rastie s dávkou. Arytmie sa „zhromažďujú“ do krátkych časových úsekov. Liečba je bezpečná.

**AL Taylor a JN Cohn (Minneapolis, Minnesota, USA). Štúdia A-HeFT: srdcové zlyhanie u Afroameričanov.** Pred 30 rokmi sa v oblasti liečby pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním „zrodil“ koncept vazodilatačnej liečby (prvým preparátom bol venózný nitroprusid). Liečba bola úspešná, ale vyžadovala perorálny prípravok. Hľadáním sa prišlo ku kombinácii „hydralazín – izosorbiddinitrát“ (ISDN) (jeho účinnosť bola podobná účinnosti nitroprusidu). Nasledovala klinická štúdia V-HeFT I (pacienti mali bazálnu liečbu srdcového zlyhania: diuretikum, digoxín), v ktorej sa vytvorili tri ramená (hydralazín – izosorbiddinitrátové, prazosínové a placebové). Efekt preukázalo rameno „hydralazín – ISDN“. V prazosínovom ramene bol vyšší výskyt mortality (a predčasne ho zatvorili). Neskorším výskumom sa potvrdilo, že „hydralazín – ISDN“ je donorom NO (vtedy to ešte nebolo známe o NO) a hydralazín je antioxidantom (obe látky sú i vazodilatačnými látkami). V tejto V-HeFT I štúdiu bol efekt liečby „hydralazínom a ISDN“ najmä u Afroameričanov (RR 0,53, post hoc analýza). Tieto skúsenosti viedli k vzniku štúdie A-HeFT (podávať hydralazín-ISDN Afroameričanom ako NO dodávateľ aj buditeľ, tzv. NO enhancer: ISDN je dodávateľ NO a hydralazín je buditeľ NO, pretože má antioxidantné vlastnosti). U Afroameričanov v porovnaní s bielou rasou je pri vývoji CHSZ viac prítomný deficit NO (endotelová dysfunkcia) než neurohormonálna aktivácia (u belochov opačne). V štúdiu A-HeFT bolo zaradených 1 050 pacientov v 170 centrách. Liečba trvala 18 mesiacov, štúdiu predčasne ukončili pre prítomný benefit. Zaradení boli Afroameričania, stabilná forma CHSZ

v NYHA III/IV triede, mali stabilnú doterajšiu liečbu (ak užívali betablokátory, tak aspoň tri mesiace). EF < 35 % (alebo < 45 % plus diameter EK > 6,5 cm). **Primárny cieľ:** Mortalita – hospitalizácia pre srdcové zlyhanie – kvalita života. **Druhotné ciele:** Predchádzajúce parametre každý osobitne. Charakteristika osôb: Vek 57 rokov, 56 % muži, 93 kg hmotnosť, NYHA III (97 %) a IV (3 %), ICHS (23 %), hypertenzia (40 %), idiopatická kardiomyopatia (24 %), chlopňové ochorenie (3 %), iné (10 %). Hodnota TK pri vstupe 127/78 mm Hg, EF 24 %, rozmer diametru ľavej komory (65 mm), diabetici (45 %). **Liečba:** ACEI (70 %), sartany (17 %), betablokátory (74 %), spironolaktón (40 %), digoxín (60 %), diuretiká (88 %). Aktívna liečba 518 pacientov versus placebo (532 pacientov). **Výsledky** (efekt liečby sa meral skórovacím spôsobom parametrov srdcového zlyhania): a) liečba významne ovplyvnila primárny cieľ a príslušné RR činilo 0,57 a dosiahlo sa po 200 dňoch liečby. b) Mortalita (placebo 10,2 % vs aktívna liečba 6,2 %) a hospitalizácie (placebo 24,4 % vs aktívny liek 16,4 %) sa znížili o 33 %, kvalita života (placebo 2,7 versus aktívny liek 5,6). c) Nežiaduce účinky: bolesť hlavy (placebo 19 % vs aktívny liek 47 %), závrat (placebo 12 % vs aktívny liek 29 %). **Záver:** Fixná dávka „hydralazínu – izosorbiddinitráta“ je užitočná pri liečbe pacientov (Afroameričanov) s CHSZ (ak sa pridá k štandardnej liečbe). Zníži mortalitu, hospitalizácie pre srdcové zlyhanie a zlepši kvalitu života. Nežiaduce účinky nie sú závažné.

**SD Yusuf (Hamilton, Kanada). Ako prenášať výsledky klinických štúdií do každodennej praxe.** Pri arteriálnej hypertenzii nejde len o krvný tlak, ale aj o riešenie (liečbu) pridrúžených rizikových faktorov (dyslipidémia, diabetes, komorbidity). V uplynulých 100 rokoch nastali vo výskyte kardiovaskulárnych rizikových faktorov tieto zmeny (posuny): a) ischemická choroba srdca vo výskyte významne narástla, b) hodnota celkového cholesterolu v sére (v roku 1900 3,5 mmol/l a v roku 2000 5,5 mmol/l), c) systolický krvný tlak (v roku 1900 110 mmol/l a v roku 2000 145 mmHg), d) BMI (v roku 1900 20 a v roku 2000 25 – 27), e) telesná aktivita (v roku 1900 vysoká a v roku 2000 nízka), f) fajčenie (v roku 1900 zriedkavé a v roku 2000 časté) – tieto zmeny v rizikových faktoroch s istotou významne vysvetľujú prítomnosť (nárast výskytu) ICHS. Podobná informácia pochádza aj z nedávnej štúdie INTERHEART: a) fajčenie prispieva k vzniku ICHS veľmi významne (RR 9,0), b) dyslipidémia taktiež (vyjadrené pomerom ApoB: ApoA, s RR asi 3,5), c) systolický TK je taktiež významným faktorom vo vývoji ICHS. Pre tieto tri rizikové faktory nepoznáme „prahovú hodnotu“, pod ktorou by rizikový faktor nepôsobil. Teda aj jedna cigareta je zlá a podobne zlé je i malé zvýšenie krvného tlaku a sérových lipidov. Väčšina našich pacientov má kumuláciu viacerých rizikových faktorov, a preto si vieme vysvetliť, že trpia kardiovaskulárnym ochorením (najmä ICHS). Veľmi významný a strmý je vzťah medzi krvným tlakom a výskytom NCPM (dobrou správou je poznanie, že úpravou hypertenzie predchádzame veľkou mierou výskytu NCPM). Ak sa nám darí v dlhom časovom období priaznivo ovplyvniť u pacienta súčasne viaceré rizikové faktory, podstatnou mierou znižíme kardiovaskulárnu morbiditu/mortalitu (najmä v dôsledku ICHS). Máme k tomu nefarmakologický prístup (pokles hmotnosti, nárast telesnej aktivity) a prístup farmakologický. Nasledovný príklad je užitočný pre klinika. Ak má pacient bez liečby 8 % absolútne riziko pre kardiovaskulárnu príhodu, možno ho farmakoterapiou podstatne ovplyvniť: a) aspirínom riziko znižíme asi o 25 % (bude 6 %); betablokátormi tiež o 25 % (bude 4,5 %), hypolipidemickou liečbou o 30 % (bude 3,0 %) a ACE inhibítormi o 25 % (bude nakoniec len 2,3 %). Sila farmakoterapie je teda vysoká a čím rizikovejší je pacient, tým väčší benefit u neho zaznamenáme. Podobne možno kalkulovať s fajčením, obezitou, telesnou aktivitou. Dlhodobé zníženie sérového LDL-CH (o 0,5 mmol/l) sa prejaví 23 % redukciami príhod ICHS, pokles o 1,0 mmol/l až o 41 % a pokles o 1,6 mmol/l až o 57 %. Vplyv antihypertenzívnej liečby je tiež mohutný: monoterapia (pokles výskytu NCPM je o 29 % a ICHS – príhod o 19 %), užívanie dvoch antihypertenzív (pokles NCPM o 49 % a príhod ICHS o 34 %), užívanie troch liečiv (pokles NCPM o 63 % a ICHS o 46 %). Ak už normalizujeme (obvykle kombináčnou

---

liečbou) krvný tlak, tak ďalší benefit už nedosahujeme. V zostave anti-hypertenzív u pacienta siahame po takom lieku, aby sme riešili súčasne „pridružené“ problémy: betalokátor (arytmia, ischemia), ACE inhibítor (diabetes, metabolický syndróm), diuretikum (srdcové zlyhanie) a pod. Zdá sa, že mnohí hypertonici trpia pridruženou ICHS, nefropatiou, srdcovým zlyhaním a tak použitie ACE inhibítorov/sartanov je potrebné a táto liečba prináša asi 20 % benefit navyše pri redukcii vaskulárnych príhod. Veľa sa dnes diskutuje aj o ďalšom liečebnom prístupe – pomocou „polypilu“ (v jednej tabletke viac liečiv) – napríklad ACE inhibítor, aspirín, statín, prípadne betablokátor súčasne. Ak by sa to podarilo, zjed-

nodušila/zlacnela by liečba mnohých pacientov. Či sa bude koncept realizovať, zatiaľ nevieme. Vhodný by bol najmä pre obyvateľov rozvojových krajín. Liečba by sa poskytovala „vysoko rizikovým osobám“ pre vznik kardiovaskulárnych príhod (osoby s prítomným kardiovaskulárnym ochorením, diabetici, osoby s mnohými rizikovými faktormi). Blízka budúcnosť ukáže, či je táto cesta realizovateľná.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.  
II. interná klinika LFUK a FN, Bratislava