

## 56. americký kardiologický kongres (ACC)

24. – 27. marec 2007, New Orleans, USA

Na kongrese bolo 25 000 účastníkov z celého sveta. Akcia prebiehala v Kongresovom centre Morial, rovnako ako aj po iné roky (toto centrum slúžilo pred 18 mesiacmi ako útočisko, respektíve hotel obetí hurikánu Katrina). Priamo v ňom, ako aj v centre New Orleansu, však neboli žiadne stopy po kalamite (všetky boli odstránené). Len okolie mesta zostáva ešte stále spustošené a asi pol milióna obyvateľstva sa späť nevrátilo.

**Manažment kardio-metabolických stavov. S. Haffner (San Antonio, Texas, USA) Vzťah medzi hypertenziou, zmiešanou dyslipidéiou a diabetom.** Osoba so zvýšeným kardio-metabolickým rizikom má obvykle tzv. aterosénu dyslipidéiu (nízky HDL-CH v sére, zvýšené triacylglyceroly, malé denzné LDL-CH častice, i bez zvýšenia sérového LDL-CH) a vtedy zistíme u nej aj inzulínovú rezistenciu, zvýšenie inzulínémie, obvykle hypertenziu, abdominálnu obezitu, prejavy zápalu v sére, intoleranciu glukózy a prípadne ďalšie prejavy (a rovnováha „trombóza a fibrinolýza“ v organizme je prevážaná prvým smerom, t. j. k trombóze). Takáto osoba je potom i kardiovaskulárne riziková. Na vlastnom súbore osôb dokladoval rozdielnosť zostavy rizikových faktorov (kardiovaskulárnych) u diabetikov a nediabetikov: BMI (28,2 vs 27,2), sérové triacylglyceroly (1,83 mmol/l vs 1,28 mmol/l), HDL-CH (0,92 mmol/l vs 1,15 mmol/l), systolický TK (116,8 vs 108,8 mmHg), glykémia nalačno (5,38 vs 5,0 mmol/l), inzulínemia nalačno (157 j vs 81 j) – teda mnohé faktory ich vzájomne oddeľujú a súčasne zvyšujú KV riziko diabetikov oproti nediabetikom. Metabolický syndróm (MS) má zložitú etiopatogenézu: a) významný je tu vplyv životných zvyklostí či návykov a vplyv okolia či prostredia (zlá diéta a nedostatok telesnej aktivity), b) genetické vplyvy (sú schované „pod pláštom inzulínovej rezistencie“) a c) prítomnosť „vaskulárneho“ (aj iného?) zápalu (sú zvýšené markery zápalu: CRP v sére, iné: zvýšené krvné leukocyty, neutrofilny a podobne). Od tohto poznania patogenézy MS sa odvíja aj liečba MS (býva nefarmakologická i farmakologická: ACE inhibítory, statíny a podobne). U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom preukázali škandinávski autori vysoký výskyt glukózovej intolerancie: asi tretina osôb má diabetes 2. typu (nie všetci však pred koronárnou príhodou o tom vedeli), asi tretina má prediabetes (buď zvýšenú glykémiu nalačno, alebo patologický oGTT) a len jedna tretina pacientov je v tomto metabolickom probléme bez poruchy. Lakka a spol. (Fíni, > 1 000 mužov, 12-ročné sledovanie, vek 45 – 60 rokov, iníciaľne bez kardiovaskulárneho ochorenia) preukázali, že osoby s „metabolickým syndrómom“ sú na tom horšie ako osoby bez tohto syndrómu – nárast kardiovaskulárnej morbidít/mortality bol až 3,55-násobný. Ide teda o dôkaz, že metabolický syndróm je „tichým zabijakom“. Iné sledovanie autora (klinická štúdia): 1. Osoby bez diabetu a bez metabolického syndrómu mali relatívne riziko KV morbidít/mortality rovné „1“. 2. Osoby bez diabetu, ale s metabolickým syndrómom mali RR: 1,96 (muži) a 2,07 (ženy) (boli na tom dvojnásobne horšie). 3. Diabetici bez metabolického syndrómu mali RR: 2,34 (muži) a 3,53 (ženy). 4. Osoby s diabetom i metabolickým syndrómom mali RR: 3,09 (muži) a 8,19 (ženy). Vidíme, že ženy sú na tom horšie a že riziko stúpa, ak sa „pridáva“ diabetes a/alebo metabolický syndróm k zostave už prítomných rizikových faktorov. Vzhľadom na predikciu ICHS sú rozdiely medzi USA (dominuje obezita ako hlavný rizikový faktor) a Európou (dominuje problém hypertenzie). V prvom prípade sa zvyšuje výskyt diabetu, v druhom prípade je jeho výskyt podstatne nižší. Ako zabezpečiť prevenciu diabetu 2. typu: sú to najmä nefarmakologické prístupy (diéta, telesná aktivita), až

potom skúsime farmaká: statíny tu nepomôžu, RAAS inhibítory (podľa štúdie DREAM) asi tiež nie, tiazolidindióny (možno, sú nádejné). **JL Leahy (Burlington, Vermont, USA) Nové prístupy pri liečbe diabetu 2. typu.** Asi dve tretiny diabetikov 2. typu nemá zabezpečenú tzv. kontrolu glykemického stavu v priebehu dňa. Asi 5 – 10 rokov pred rozpoznaním diabetu u postihnutého začne pomaly klesať produkcia inzulínu v pankrease a následne sa potom „ľahko“ vyvíja diabetický stav. U nediabetika v súvislosti s príjmom jedla sa uvoľní inzulín z pankreasu a súčasne klesne hladina sérového glukagónu, a preto sa hladina glykémie pri cirkulácii mení len minimálne. U diabetika sa ale po jedle glykémia prudko zvyšuje, uvoľní sa pomaly a málo inzulínu, a preto neklesne, ale naopak stúpne hladina sérového glukagónu – ide tu teda o významnú dysreguláciu glykémie. Zdá sa, že novou nádejou pre úpravu tejto dysregulácie by mohla byť osobitná skupina látok na liečbu diabetu – tzv. inkretíny. Sú to hormóny z gastrointestinálneho traktu, ktoré pri svojom uvoľnení potencujú inzulínovú sekreciu z beta-buniek pankreasu. Pôsobia len vtedy, keď je zvýšená glykémia. Prvým inkretínom je látka GLP-1 a ak sa podá v infúzii má tieto účinky: vyvoláva nauzeu a pokles črevnej motility, vyvolá pocit nasýtenia, zvýši produkciu/uvolnenie inzulínu, zníži uvoľnenie glukagónu, zvýši inzulínovú senzitivitu, podporí kontraktilitu. Produkcia inkretínu je u diabetikov porušená a tým klesá jeho účinok. Postprandiálne sa u (pre)diabetikov menej uvoľňuje (produkuje?) inkretín. Externé podanie inkretínu (infúzia GLP-1) však normalizuje u (pre)diabetika hladinu glykémie nalačno i postprandiálne. Nedávno vznikli analógy inkretínu (tzv. inkretínové mimetiká). Podávajú sa intravenózne a pôsobia na inkretínovom receptore. Takou je látka exenatid (natívne produkovaná a získaná od istého druhu jašteričky). Táto látka v závislosti od dávkovania znižuje koncentráciu glykovaného hemoglobínu v cirkulácii. Pri jej pôsobení nastáva istý pokles hmotnosti. Iným výskumným prístupom k produkcii „látok inkretínovného charakteru“ sú inhibítory enzýmu, ktorý degraduje inkretín. Týmto enzýmom je serínová proteáza (dipeptidyl peptidáza 4, DPP-4). A takou látkou je sitagliptin (výhoda: možno ho podať per os). Schopný je tiež normalizovať glykémiu nalačno, po jedle, normalizuje HbA1c – pôsobí samostatne a/alebo v kombinácii s metformínom či tiazolidindiónmi. Nemení hmotnosť tela človeka. Ďalšou látkou pri klinickom skúšaní je vildagliptin. Zdá sa teda, že pre zlepšenie metabolického stavu diabetikov sa niečo vo výskume pohlo. Uvidíme, či klinické štúdie potvrdia účinnosť i bezpečnosť tejto liečby. **TD Giles (New Orleans, Louisiana, USA) Manažment metabolických a vaskulárnych dôsledkov hypertenzie.** Epidemiologické údaje a klinické štúdie dávno preukázali, že liečba hypertenzie je užitočná: a) nastáva pri nej pokles NCPM o 20 – 40 %, b) ďalej pokles výskytu veľkých KV príhod o 15 – 30 % a c) pokles výskytu KV mortality o 30 – 40 %. Dnes sa nám však stále javí, že je to málo (chceme lepší liečebný benefit). Aby sa tak udialo, musí cieľom antihypertenzívnej liečby byť normalizácia TK (< 120/80 mmHg), treba zasiahnuť globálne KV riziko (teda riešiť i iné rizikové faktory: nadhmotnosť a obezitu, dyslipidéiu, fajčenie a ďalšie faktory). Žiada sa nám i nová definícia hypertenzie, pretože TK je len malou časťou ochorenia: ide vlastne o progresívny KV syndróm, ktorý pozostáva z pridružených komorbíd i rizikových (najmä metabolických) faktorov. Toto ochorenie je prítomné už dávno pred zistením zvýšeného tlaku (obvykle sú to osoby s istými parametrami metabolického syndrómu – osoby s nadhmotnosťou/obezitou, osoby s porušenou glukózovou toleranciou, osoby pochádzajúce z rodín hy-

pertonikov či diabetikov a podobne). Ochorenie sa potom demaskuje vekom, súčasťou sú isté metabolické zmeny: kvantitívna a kvalitatívna porucha sérových lipidov, porucha metabolizmu glycidov, prejavy zápalu v organizme, inzulínová rezistencia, zvýšená hladina sérových katecholamínov, angiotenzínu II, aldosterónu a ďalšie parametre. Ďalším dôležitým nezávislým epidemiologickým poznatkom bola skutočnosť o závislosti KV morbidita/mortality od úrovne TK, pretože s každým zvýšením TK o 20/10 mm Hg sa zvyšuje výskyt KV príhod (Lewington et al. Lancet 2002;360:1903–1913): ak je systolický TK 115/75, riziko KV mortality sa rovná 1,0, pri TKS 135/85 mmHg (čiže o 20/10 mm Hg viac) je to 2,0, pri TKS 155/95 mmHg (čiže o ďalších 20/10 mm Hg viac) je to riziko už 4,0 a pri TKS 175/105 je to riziko až 8,0 (teda osemnásobne vyššie než u osoby s TK 115/75 mmHg). Sipahi et al. (JACC 2006;48:833–838) publikovali sledovanie, kde analyzovali zmenu v aterosomovom plaku vzhľadom na úroveň TK: veľkosť plaku stúpala od normotonikov k prehypertonikom až k hypertonikom (teda hypertonici majú väčší vohom plakov ako normotonici). ASCOT štúdia zase preukázala, že hypertonici popri liečbe hypertenzie profitujú z prídavnej liečby statínmi (atorvastatín vs placebo) – pokles KV príhod v atorvastatínovej podskupine bol 36 % a týkalo sa to rovnakým spôsobom diabetikov i nediatbetikov. Štúdia LIFE zase preukázala, že losartan oproti atenololu pri liečbe komplikovaných hypertonikov priaznivo ovplyvnil aj výskyt nových prípadov predsieňovej fibrilácie (pokles výskytu o 33 %) (Wachtel et al. JACC 2005;45:712–719). Nie je to zanedbateľný efekt liečby. Hodno si ho zapamätat. Losartan v štúdií RENAAL (diabetici s hypertenziou a nefropatiou) oddialil výskyt terminálneho renálneho zlyhania o 28 % (čiže potrebu dialýzy). Ďalší doklad o užitočnosti liečby hypertenzie. V klinickej štúdií STE-NO-2 (diabetici 2. typu) sa preukázalo, že intenzívna viacozmerná intervencia rizikových faktorov, vrátane liečby hypertenzie, významne ovplyvnil prognózu diabetikov. Treba to preto skúsiť i v svojich pacientov. Treba nám hľadať účinnejšie antihypertenzíva a na dosiahnutie cieľových hodnôt TK hľadať pomoc v kombinovanej antihypertenzívnej liečby. Cieľom je asi TK < 120/80 mmHg. Súčasne treba zodpovedne riešiť i pridružené rizikové faktory a komorbidity. Úlohy sú to veľmi náročné, ale pre našich pacientov aj veľmi potrebné na zlepšenie ich prognózy (pre pokles ich KV mortality/morbidity).

**Prelomové štúdie. GM de Ferrari a spol. (Alfa štúdia) Prognostická cena elektrického alternansu vlny T u pacientov s neischemickou formou chronického srdcového zlyhávania.** Išlo o multicentrickú, prospektívnu a observačnú štúdiu (9 centier, Taliansko, sponzor Guidant Taliansko) u pacientov s kardiomyopatiami (srdcové zlyhávanie v štádiu NYHA II a III) so sledovaním ich KV mortality a výskytu život ohrožujúcich arytmií. Skrínovali 3 513 pacientov, ale do sledovania zaradili len 446 z nich: 154 pacientov malo normálny EKG nálež (bez patológie „T“ vlny) a 292 osôb malo patologický nálež pri elektrickom vyšetrení „T“ vlny. Vylúčili osoby v štádiu srdcového zlyhávania I a IV (NYHA), osoby s ICHS, osoby s EF  $\geq$  40 %, osoby s pacemakerom či implantáciou ICD, osoby s predsieňovou fibriláciou. V dlhodobom sledovaní porovnali vzájomne osoby s poruchou „T“ alternansu a bez nej. **Cieľové parametre:** I° cieľ (kardiálna mortalita/život ohrožujúce arytmie) a II° cieľ (celková mortalita, arytmiická smrť, život ohrožujúce arytmie, hospitalizácia). **Vstupné parametre:** vek (59 rokov), muži 78 %, osoby s prítomným alternansom „T“ vlny boli o 2,5 roka staršie, mali o málo viac komorbidity a málo vyšší výskyt blokády ľavého ramienka, mali o 2 % nižšiu ejekčnú frakciu (EF) ľavej komory, pri liečbe dostávali častejšie digoxín a ACE inhibítory (teda boli o málo viac rizikovejšie). **Výsledky:** a) výskytlo sa 28 úmrtí (25 úmrtí v podskupine osôb s abnormálnym „T“ alternansom versus tri úmrtia v „normálnej“ v skupine zaradených), b) úmrtia: 18 pacientov (kardiálne), 7 pacientov na arytmiu a 11 pacientov malo život ohrožujúce arytmie, c) hospitalizácie: 61 pacientov (osoby s prítomným „T“ alternansom) vs 24 pacientov (osoby bez poruchy elektrickej aktivity T vlny). d) **Primárny cieľ** sa dosiahol výrazne viac u osôb v podskupine s „T“ alternansom (RR: 4,0). **Druhohné ciele:** celková mortalita (RR: 4,6), zohľadnenie demografie a iných rizikových faktorov primárny cieľ „mierne“ upravilo a RR bolo potom „len“ 3,21 (stále však signifikantné), u osôb s EF  $\leq$  35 % bolo RR až 4,28 (štatisticky významné), život ohrožujúce arytmie (výskyt) bol

s RR až 5,53. Negatívna prediktívna hodnota bola vynikajúca, t. j. negatívny nálež „T“ alternansu vylúčil u danej osoby ohrozenie KV úmrtím (osoba nepotrebuje vtedy implantáciu ICD). Diskusia k problému: nevieme ako sa „T“ alternans vyvíja v čase (krátke sledovanie), nevieme či jeho objavenie sa znamená hneď zlú prognózu. Ide však o ľahké a neinvazívne vyšetrenie. **MA Konstam et al. (EVEREST štúdia) Vplyv tolvaptanu (receptorový inhibítory vazopresínu pre V<sub>2</sub> receptor) na klinický stav a na morbiditu/mortality pacientov hospitalizovaných s akútnym srdcovým zlyháváním.** U pacientov s akútnym srdcovým zlyháváním sa pri liečbe diuretikami asi v 50 % prípadov nedarí dosiahnuť dobrú diurézu s poklesom telesnej hmotnosti. Vieme z klinických štúdií, že významnú úlohu v tomto klinickom probléme má upregulácia arginín-vazopresínu. Hľadajú sa teda ďalšie (lepšie?) možnosti ako priaznivo ovplyvniť ťažký stav týchto pacientov. Štúdia EVEREST mala za úlohu zodpovedať viaceré otázky/problémy: 1. Ako sa liečbou antagonistom arginín-vazopresínu (Tolvaptan, blokátory receptorov V<sub>2</sub> arginín-vazopresínu) ovplyvnia symptómy a prejavy akútneho srdcového zlyhania. 2. Ako sa krátkodobu (týždň) a 3. dlhodobu (v priebehu šiestich mesiacov) ovplyvní KV morbidita a mortalita postihnutých. **Zaradovacie kritéria:** prijatie do 48 hodín od vzniku akútneho srdcového zlyhania, EF  $\leq$  40 %, prevodenie. **Liečba:** tolvaptan raz denne v infúzii vs placebo (štandardná dnešná liečba, ktorú obdržia všetci pacienti). Do štúdie zaradili v mnohých centrách 4 133 pacientov, 1 065 ich zomrelo. Charakteristiky: 66 rokov priemerný vek, NYHA III (60 % osôb), IV (40 %), 65 % zaradených (ICHS), predsieňová fibrilácia (43 % osôb). Pacienti obdržali dobrú liečbu (97 % diuretiká, 84 % ACE inhibítory, 71 % betablokátory, spironolaktón 54 % a ďalšiu liečbu). U 8 % zaradených bola prítomná hyponátriémia. **Výsledky:** a) krátkodobé obdobie: tolvaptan významne (proti placebo) ovplyvnil skóre dyspnoe a zapríčinil zníženie hmotnosti (o 0,6 kg) (rozdiel významný), b) v dlhodobom režime bolo zníženie hmotnosti ešte výraznejšie (o 0,9 kg) a tiež priaznivo bolo ovplyvnenie skóre dušnosti. c) Efekt sa významne prejavil už v prvý deň liečby. d) V dlhodobom režime však tolvaptan neovplyvnil celkovú mortalitu (RR: 0,98). Dosiahol však naplnenie „noninferiority“ (neškodil). Neovplyvnil priaznivo ani KV mortalitu a rehospitalizácie. e) Zlepšil stav ionogramu hyponátriémických pacientov. f) Bola to liečba bezpečná. **Diskusia:** Možno, že treba okrem receptora V<sub>2</sub> (arginín-vazopresínu) blokovať súčasne i receptor V<sub>1</sub> (skúma sa to, ide tu o ďalšie liečivo, tzv. conivaptan). Možno, že len istá podskupina pacientov bude z tejto liečby profitovať (takáto podskupina sa teraz hľadá). To je ale iste ďalší krok k poznaniu patofyziológie akútneho srdcového zlyhávania. Od tohto poznania sa však odvíja i etiopatogenetická liečba a veríme, že i lepšia prognóza týchto ťažko chorých pacientov. **CW Yancy et al. (FUSION II štúdia) Manažment pacientov so srdcovým zlyháváním pomocou i. v. liečby neseritidom.** Išlo o skupinu pacientov s ťažkým srdcovým zlyháváním. Predtým v inej štúdií (FUSION I) sa zistilo, že u osôb s ťažkým srdcovým zlyháváním (štádium D podľa americkej klasifikácie) neseritid priaznivo ovplyvnil hemodynamiku, morbiditu aj rehospitalizáciu. FUSION II bola randomizovanou, dvojito slepou klinickou štúdiou vo fáze II, zahrnula 900 pacientov s randomizáciou „neseritid: placebo = 2,1“. Vyhodnocoval sa tu benefit liečby v prvej fáze (12 týždňov) a v druhej fáze (24 týždňov). **Vstupné kritéria:** Ťažké srdcové zlyhávanie, EF  $\leq$  40 %, minimálne dve hospitalizácie pre kardiálnu dekompenzáciu v uplynulom roku, NYHA III a IV (ak NYHA III, tak súčasne glomerulárna filtrácia  $\leq$  60 ml/min). **Kritéria na nezaradenie:** Hypotenzia (systolický TK pod 90 mmHg), potreba vazopresorickej liečby, potreba dialyzačnej liečby. **Ciele:** a) primárny – celková mortalita, ale aj kardiovaskulárna + renálna hospitalizácia, b) sekundárne: KV a renálna rehospitalizácia osobitne, skóre kvality života, KV mortalita. **Vstupné charakteristiky pacientov:** vek 65 rokov v priemere, 72 % muži, ICHS ako príčina srdcového zlyhávania v 64 %, priemerná EF 25 %, NYHA III (46 % pacientov) a IV (54 % pacientov), komorbidity – hypertenzia (77 %), prekonaný infarkt myokardu (55 %), diabetes (24 %), sérový kreatinín (1,62 mg/dl, t. j. asi 150 – 160 umol/l), Na<sup>+</sup> v sére (138 mmol/l), systolický TK 118 mmHg v priemere, glomerulárna filtrácia (podľa rovnice MDRD): 53 ml/min. Tieto charakteristiky sa vzájomne v oboch podskupinách neodlišovali. Podobne sa vzájomne neodlišovala ani liečba (diuretiká 94 %, ACE inhibítory 62 %, betablokátory 50 %, antagonizy aldosterónu

40 %). *Výsledky:* a) primárny cieľ (celková mortalita a kardiovaskulárne/renálne rehospitalizácie) boli nevýznamne priaznivo ovplyvnené (RR: 0,79) nesiritidom. b) Aj samotná celková mortalita a samotné KV aj renálne rehospitalizácie neboli štatisticky významne rozdielne ovplyvnené. Podobne i KV mortalita a hodnotenie skóre kvality života. c) Bezpečnosť liečby dobrá, podobná v placebovej i nesiritidovej podskupine chorých (v každej asi 87 % výskyt nežiaducich účinkov). Systolický TK o málo viac klesol v nesiritidovej skupine liečených (nevýznamne). Renálne nežiaduce príhody boli podobné (a nezávažné) v oboch podskupinách. *Záver:* Pacienti zaradení v štúdiu FUSION II sú ťažko chorí a sú podobní pacientom v reálnej klinickej praxi. V tejto štúdiu bolo menej vaskulárnych/renálnych príhod ako sa predpokladalo (podľa štúdie FUSION I). Liečba nesiritidom bola bezpečná (kardiovaskulárne i renálne). Neovplyvňovala celkovú/kardiovaskulárnu mortalitu, ale ani rehospitalizácie. V diskusii bola zmienka o tom, že oproti štúdiu FUSION I bolo v štúdiu FUSION II oveľa viac pacientov liečených karvedilolom (teda bazálna „placebová“ liečba tu bola oveľa intenzívnejšia). Vzhľadom na počet klinických príhod bola štúdia „počtom poddimenzovaná“ a mala mať nie 900 ale až 2 500 zaradených pacientov. **Solomon DS (Boston, Massachusetts, USA) Štúdia VALIDD – Vplyv valsartanu a zníženiu TK na diastolickú funkciu pacientov s hypertenziou a diastolickou dysfunkciou.** Arteriálna hypertenzia je časté a závažné ochorenie. Vedie často k srdcovému zlyhávaniu a medzistanicou tu obvykle býva hypertrofia ľavej komory (LK) a fibróza ľavej komory. Tieto zmeny vedú často k prejavom diastolickej dysfunkcie/zlyhaniu. Pri ECHOKG vyšetrení nachádzame tieto prejavy diastolickej dysfunkcie: pokles rýchlosti plnenia LK, pokles distenzibility LK, poruchu relaxácie LK a ďalšie (menej známe) poruchy. Asi 50 % hypertonikov trpí diastolickou dysfunkciou (teda mnohí), a preto je tento problém vhodné skúmať aj z praktického hľadiska. Možno predpokladať, že liečbou hypertenzie spomalíme/zabráňame vývoj diastolickej dysfunkcie, zabránime hypertrofii LK a snáď tým priaznivo zabezpečíme prevenciu srdcového zlyhávania a pokles KV morbidity i mortality. Nevieme však, ako antihypertenzívna liečba ovplyvňuje prejavy diastolickej dysfunkcie (t. j. „len“ poklesom TK alebo prípadne aj prostredníctvom blokády RAAS). Možno predpokladať, že antihypertenzívny prístup, kde je aj blokáda RAAS, bude priaznivejší pre ovplyvnenie diastolickej dysfunkcie (keďže blokáda tvorby alebo účinku angiotenzínu II a aldosterónu znižujú fibrózu v myokarde i vo vaskulárnom systéme). V súčasnosti sa vzhľadom na ďalší technický vývoj zlepšili naše možnosti hodnotiť (ECHOKG) diastolickú dysfunkciu – do popredia sa dostala metóda DTI (Doppler Tissue Imaging), ktorá je schopná kvantifikovať aj ľavokomorovú relaxáciu. Hypotéza štúdie VALIDD: Pomocou úpravy TK u hypertonikov priaznivo ovplyvníme diastolickú funkciu ľavej komory, ale bude asi rozdielny liečebný efekt, a to podľa toho, či pacienta liečime pomocou antihypertenzíva bez ovplyvnenia RAAS aktivity alebo antihypertenzívom s ovplyvnením RAAS aktivity. Štúdia bola randomizovaná multicentrická (41 centier), dvojito zaslepená. *Vstupné kritériá:* osoby  $\geq 45$  rokov, hypertonicí v štádiu I a II hypertenzie, osoby dobre echovateľné a s dobrým zberom krvíek charakterizujúcich funkciu LK (DTI vyšetrenie bolo overené pred štúdiou). Najdôležitejším parametrom diastolickej dysfunkcie pomocou vyšetrenia DTI bol kmit „E“ (u osôb 45–55-ročných má byť  $< 10$  cm/s, u osôb 56–65-ročných pod 9 cm/s a u osôb  $> 65$ -ročných pod 8 cm/s). Vylučovacie kritériá: ťažká hypertenzia, EF  $< 50$  %, kreatinínemia  $\geq 2,5$  mg/dl, nekontrolovaný diabetes. Pacienti (skrining 482 pacientov, kritériá splnilo 384 pacientov): 180 osôb (valsartan 320 mg/d) vs 198 osôb (placebo, nie RAAS inhibítor) a 38 týždňov priemerné trvanie liečby. *Cieľom* bolo upraviť TK  $< 135/80$  mmHg (v kontrolnej, t. j. placebovej skupine, sa použili diuretiká, alfablokátory, betablokátory a kalciové blokátory). V priemere po deviatich mesiacoch sa opakovalo ECHOKG vyšetrenie. Charakteristiky zaradených pacientov: vek 61 rokov v priemere, 53 % ženy, vstupný priemerný TK 143/85 mmHg, srdcová frekvencia 70/min, glomerulárna filtrácia 88,7 ml/min. Komorbidity – diabetes (12 %), hyperlipidémia (50 %), antihypertenzívna liečba (75 % osôb). ECHOKG parametre pri začatí štúdie boli podobné v oboch ramenách liečby (kmit „E“: 7,5 cm/s, kmit „S“: 6,2 cm/s, deceleračný čas 220 ms, IVRT 100 ms, pomer E/A bol

1,02, masa LK 136 g/m<sup>2</sup>, 4 % osôb malo hypertrofiu LK). *Výsledky:* a) úprava TK (kontrolné rameno: úprava TK z úrovne 144/87 na 134/82 mmHg, valsartanové rameno: 143/84 na 129/78 mmHg). Pokles TK v oboch ramenách nebol štatisticky rozdielny. b) Ovplyvnenie „kmitu E“ bolo priaznivé (zvýšenie) v oboch skupinách liečby, ale o málo viac (o 0,15 cm/s) sa upravilo vo valsartanovej skupine (toto bol hlavný ukazovateľ štúdie a zlepšenia diastolickej funkcie LK), rozdiel však bol štatisticky nevýznamný. c) Valsartan významnejšie ovplyvnil aj iné parametre: „kmit S“, hodnotu IVRS, ďalšie parametre, ale rozdiel ani tu nebol štatisticky významný. d) Zmenšila sa masa LK a hrúbka stien LK (nevýznamný rozdiel efektu oboch liečebných prístupov). e) Osoby v kontrolnej skupine liečených vyžadovali na úpravu TK viac „komedikácie“ (najmä diuretikum a kalciový blokátor). g) Najvýraznejšie sa zlepšila diastolická funkcia (kmit E) u tých pacientov, ktorým priemerný TK klesol o vyše 10 mm Hg. *Záver:* Antihypertenzívna liečba u hypertonikov mierneho a stredného stupňa hypertenzie vie priaznivo ovplyvniť diastolické vlastnosti LK (o málo lepší bol valsartanový prístup, t. j. prístup s blokovaním RAAS) prostredníctvom úpravy TK, ale asi i blokovaním účinkov angiotenzínu II a aldosterónu. Veríme, že to prispeje k prevencii vzniku hypertrofiie LK a srdcového zlyhávania. Tieto informácie treba ešte potvrdiť a prípadne vo veľkej klinickej štúdiu tiež preukázať, že sa priaznivo ovplyvní KV mortalita i morbidita. Takáto štúdia sa plánuje. **SE Nissen et al. (ILLUSTRATE štúdia) Vplyv torcetrapibu na progresiu koronárnej aterosklerózy.** Dávno je známe z epidemiologických sledovaní, že hladina HDL-CH v sére je inverzne asociovaná s výskytom KV príhod. Túto hladinu treba zvýšiť s cieľom redukcie KV príhod. V decembri 2006 ukončili štúdiu ILLUSTRATE (analyzovala ovplyvnenie koronárnej aterosklerózy pomocou dvoch liečebných prístupov: monoterapia atorvastatínom versus kombinácia atorvastatín a torcetrapib – látka blokujúca enzým CETP, čo spôsobuje zvýšenie HDL-CH v sére), a to pre zvýšený výskyt KV príhod v kombinovanom ramene liečby. V štúdiu bolo zahrnutých 1 188 pacientov (137 centier) s ICHS (symptomatická forma) a  $> 20$  % koronárnou obštrukciou pri vyšetrení koronárnou angiografiou. Všetkých pacientov pri vstupe do štúdie a pri jej ukončení vyšetřili ultrazvukom (IVUS – 40 mm segment bol podrobne analyzovaný). Štúdia bola plánovaná na dva roky a boli do nej zaradení 446 pacienti. *Vstupné charakteristiky:* 57 rokov priemerný vek, 70 % muži, BMI 30,0 hypertenzia (77 %), fajčenie (19 %). Charakteristiky pacientov, ich konkomitantná liečba, hladiny sérových lipidov boli v oboch podskupinách podobné. *Výsledky* po dvoch rokoch: a) v kombinovanej (liečba torcetrapibom plus atorvastatínom) skupine pacientov klesla hladina sérových lipidov pod 70 mg/dl (LDL-CH) a hladina HDL-CH sa zvýšila na 72 mg/dl. V ramene monoterapie atorvastatínom klesli sérové hladiny LDL-CH na 87 mg/dl a sérová hladina HDL bola 43,9 mg/dl. Teda rozdiel bol pri LDL-CH poklese 19,9 % pri HDL-CH vzostupe až 60,8 %. b) Zmena systolického TK: v kombinovanom ramene liečby bol o 4,6 mmHg vyšší (hodnotený ako nežiaduci účinok). c) *Primárny cieľ* (zmena aterómového objemu, IVUS vyšetrenie) bol podobne ovplyvnený v oboch ramenách liečby: kombinované rameno (+0,12 j) a atorvastatínové rameno (+0,19 j) – teda nedošlo k regresii aterómového objemu v kombinovanom ramene liečby. d) Ani v najhoršom segmente koronárnej artérie sa nepreukázal benefit liečby. e) Jednotlivé podskupiny pacientov (ženy, osoby s vyšším vekom, diabetici, osoby s rôznou úrovňou sérových lipidov, ďalšie podskupiny) neprofitovali z kombinovanej liečby. *Záver:* Napriek dramatickému zvýšeniu sérového HDL-CH (o 61 %) a dobrému zníženiu sérového LDL-CH (o 20 %) sa kombinovaná liečba neprejavila benefitom pri liečbe týchto pacientov (ICHS). Predpokladá sa, že najmä zvýšenie TK (systoly, až o 4,6 mmHg) by mohlo byť jedným z vysvetlení, prečo sa očakávaný benefit nedostavil. Uvažuje sa, že torcetrapib nie je vhodná molekula. Ešte sa úplne nezavrhol koncept, žeby liečba blokovaním CETP bola nevhodná. Uvidíme ďalej. Ide o fascinujúce sledovanie.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSc.  
I. interná klinika FN Bratislava, Nemocnica Staré mesto