

INFORMÁCIE SKS, PRACOVNÝCH SKUPÍN A SHS

Správy z vedeckých podujatí

Správa z kongresu ACC (American College of Cardiology) New Orleans, 7. – 10. marec 2004

Prelomové klinické štúdie, prezentované na Americkom kardiologickom kongrese v New Orleans v dňoch 7. – 10. marca 2004.

ChP Cannon a spol. (Boston, Massachusetts, USA) PROVE IT-TIMI 22 (Liečba pravastatínom alebo atorvastatínom u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom). K liečbe statínmi sa siahlo veľmi zavčasu po vzniku akútneho koronárneho syndrómu (AKS) a liečbou sa dosiahli dve úrovne poklesu LDL cholesterolémie (intenzívny pokles < 65 mg % a obvyklý pokles < 95 mg %). Do štúdie zahrnuli 4 162 pacientov v čase 1. – 10. deň od vzniku AKS. Všetci pacienti obdržali štandardnú liečbu a potom ich rozdelili do dvoch liečebných ramien: a) pravastatínového ramena (obvyklá redukcia sérového LDL-CH, t. j. pod 95 mg %, dávka 40 mg/d) a b) atorvastatínového ramena (redukcia LDL-CH pod 65 mg %, dávka 80 mg/d). Trvanie sledovania dva roky, kým nebude registrovaných > 925 kardiovaskulárnych príhod. **Primárny cieľ:** celková mortalita/výskyt infarktu myokardu/nestabilná angína pectoris s potrebou revaskularizácie/výskyt NCPM. Pri zaradení mali pacienti hladinu celkovej cholesterolémie < 240 mg % (prípadne pod 200 mg % v prípade už predtým prítomnej hypolipidemickej liečby). Pacienti museli byť v stabilnom hemodynamickom stave (nie s komorbiditami, nie s indikáciou pre revaskularizáciu, nie s indikáciou pre liečbu fibriláciou a podobne). Vstupné charakteristiky: 58 rokov priemerný vek, 78 % mužov a 22 % žien, 20 % diabetikov, 37 % fajčiarov, 37 % pacientov s ICHS, 26 % pacientov už predtým užívalo statíny. Liečba pri zaradení do sledovania: 93 % aspirín, 8 % warfarín, 72 % klopidogrel, betablokátory 85 %, 69 % ACE inhibítory, sartany 14 %. **Výsledky:** a) pokles LDL cholesterolémie (o 21 % pravastatín, hladina 95 mg %, o 49 % atorvastatín, hladina 62 mg %). b) Výskyt primárneho cieľa: pravastatínové rameno 26,3 % vs atorvastatínové rameno 22,9 % (pokles o 16 %, významný pre atorvastatínovú liečbu). Efekt prítomný už v 30. dni od randomizácie a pretrval na 90. i 180. deň. c) Pokles výskytu kardiovaskulárnej mortality/infarktu myokardu/urgentnej revaskularizácie o 25 % v prospech atorvastatínovej liečby. d) Pokles celkovej mortality o 28 %, mortality na ICHS o 30 %, pokles výskytov infarktu o 13 %, pokles výskytu revaskularizácie o 14 %, pokles výskytu nestabilnej angíny pectoris s potrebou hospitalizácie o 29 % – všetko v prospech liečby atorvastatínom. Neovplyvnený bol jedine výskyt NCPM a bol o 9 % nižší v pravastatínovom ramene liečených. e) Tento efekt sa týkal pacientov oboch pohlaví, diabetikov i nediabetikov, pacientov rôzneho veku, pacientov s rozličnou zostavou rizikových faktorov, s rozličnou hladinou HDL-CH a LDL-CH. Všade bol lepší efekt v ramene pacientov liečených atorvastatínom. f) Bezpečnosť liečby (hodnotená nárastom sérových transamináz a kreatínfosfokinázy) bola veľmi dobrá v oboch liečebných ramenách: nárast AST/ALT nad dvojnásobok normy u 3,3 % pacientov a CK nad trojnásobok u 1,5 % pacientov. **Záver:** intenzívnejšia statínová liečba (atorvastatín vs pravastatín) u pacientov s AKS vedie k zníženiu kardiovaskulárnej mortality/morbidity o 16 % a efekt je prítomný už na 30. deň liečby. Efekt dlhodobo pretrváva (2,5 roka).

R Doshi a spol. PAVE trial (prvá prospektívna randomizovaná klinická štúdia, hodnotiaca biventrikulárnu kardiostimuláciu po ablácii predsieňovej fibrilácie a pri začatí pacemakerovej liečby). Biventrikulárna kardiostimulácia zlepšuje výkon srdca ako pumpu (vhodná je najmä pre pacientov

s chronickým srdcovým zlyhaním a pre pacientov s poruchou intraventrikulárneho vedenia vzruchov). Zaradení pacienti trpeli predsieňovou fibriláciou/flutterom a boli po átrioventrikulárnej ablácii, boli v NYHA triede I – III a šesťminútový test chôdzou absolvovali na menej ako 460 m. Pacienti mali stabilnú liečbu chronického srdcového zlyhania. Vylúčení zo štúdie: NYHA IV, náhrada chlopne, implantácia defibrilátora, vzdialenosť pri šesťminútovom teste > 460 m. **Primárny cieľ štúdie:** Záťažová kapacita, šesťminútový test chôdzou, peak spotreby kyslíka, dotazník o kvalite života. Hodnotili rozdiel medzi biventrikulárnou kardiostimuláciou a pravokomorovou stimuláciou (146 pacientov s biventrikulárnou stimuláciou a 106 pacientov s pravokomorovou stimuláciou). **Charakteristika pacientov:** 68 rokov priemerný vek, 67 % zaradených mužů, NYHA trieda I (20 % pravokomorová stimulácia vs 12 % biventrikulárna), II (40 % pravokomorová vs 54 % biventrikulárna) a III (39 % pravokomorová a 34 % biventrikulárna stimulácia). Obe skupiny sa od seba neodlišovali zostavou rizikových faktorov a liečbou. **Výsledky:** a) Šesťminútový test chôdzou: biventrikulárna (BV) stimulácia predĺžila vzdialenosť o 82,37 m a pravokomorová (PK) stimulácia o 56,82 m (rozdiel 25,5 m, významný). b) Maximálna spotreba kyslíka tiež vyššia v skupine BV stimulácie. c) Kvalita života významne lepšia pri spôsobe BV stimulácie. d) Ejekčná frakcia: BV stimulácia 45,6 % (začiatok) a 46 % (koniec štúdie) vs PK stimulácia 44,9 % a 40,7 % (pokles, rozdiel významný). e) Aj Kaplanove--Meierove krivky sa mierne odlišovali (ale nesignifikantne). **Záver:** Biventrikulárna stimulácia predčí pravokomorovú u pacientov s predsieňovou fibriláciou/flutterom, ktoré podstúpili átrioventrikulárnu abláciu, a to tak v kvalite života, ako aj vo výkonnosti srdca.

M. Koren a spol. ALLLANCE study: porovnanie klinických príhod u pacientov s ICHS, liečených agresívne atorvastatínom alebo obvyklou liečbou. Pohľad do reálneho sveta, alebo inak povedané, čo si v rutínnej klinickej praxi môžeme dnes dovoliť. Išlo o pacientov s chronickou ICHS. V jednej skupine podávali atorvastatín (10 – 80 mg/d) a v druhej obvyklú liečbu pacientov s ICHS (bolo možné použiť aj statín, ak lekár usúdil, že je potrebný). **Primárny cieľ:** Kardiovaskulárna mortalita, výskyt infarktov myokardu, potreba resuscitácie, potreba revaskularizácie, výskyt prípadov nestabilnej angíny pectoris s potrebou hospitalizácie. **Sekundárne ciele:** Predchádzajúce (osobitne). Do sledovania zahrnuli 2 442 pacientov a sledovanie trvalo štyri roky. Až dve tretiny pacientov pri vstupe do sledovania bralo statíny. Atorvastatínová liečba znížila LDL-CH v sére pod 80 mg % (priemerná dávka 40 mg/d) vs obvyklá liečba (lekár zohľadnil publikované odporúčania a mohol siahnuť aj po statínoch). Nábor pacientov v rokoch 1995 – 1996. Charakteristiky pacientov: 61 rokov priemerný vek, 82 % mužů, 23 % diabetici, 20 % fajčiari, TK 134/78 mmHg v priemere, prekonaný IM (60 %), revaskularizácia (PTCA 39 %, by-pass 49,5 %), nestabilná angína pectoris (21,5 %), srdcové zlyhanie (5,6 %), NCPM (6,8 %), periférne vaskulárne ochorenie (4,2 %). **Výsledky:** a) Pokles LDL-CH (atorvastatínové rameno zo 147 mg % na 95 mg %, vs obvyklá liečba zo 147 na 111 mg %), pokles celkového cholesterolu v sére o 56 % (atorvastatín) a o 36 % (obvyklá liečba), zvýšenie HDL-CH o 2 % (obe ramená), pokles triacylglycerolov o 27 % (atorvastatín) a o 15 % (obvyklá liečba). b) **Primárny cieľ** klesol o 17 % v atorvastatínovom ramene vs rameno s

obvyklou liečbou a efekt sa prejavil už po liečbe v trvaní jedného roka. c) Výskyt nefatálneho infarktu myokardu poklesol o 47 % (významne) v atorvastatínovom ramene. Priaznivo boli ovplyvnené aj ostatné čiastkové príhody (kardiálna mortalita, revaskularizácia/výskyt nestabilnej angíny pectoris). d) Liečba bola bezpečná (trvala v priemere 52 mesiacov), rovnako sa v oboch skupinách zvýšili AST a ALT, ako aj CK. Myopatia nebola hlásená. **Záver:** až 72 % pacientov v atorvastatínovom ramene dosiahlo cieľovú hladinu sérového LDL-CH a 40 % v druhom ramene. Až o 17 % poklesol aj výskyt kardiovaskulárnych príhod a mortality v atorvastatínovej skupine liečených. Má to vplyv na postup v rutinnej klinickej praxi.

H Bardy a spol. Klinická štúdia u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním, zameraná na prevenciu/liečbu náhlejšej srdcovej smrti. Túto štúdiu sponzoroval americký ústav NHLBI (štátna organizácia). Zúčastnilo sa jej 148 pracovníkov v USA a zaradili do nej 2 521 pacientov (prebiehala náborom pacientov v období IX/1997 až VI/2001 a sledovanie skončilo v X/2003). Hypotéza štúdie: Vzhľadom na prežívanie porovnať u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (CHSZ) dve liečebné stratégie (liečbu amiodarónom versus defibrilátorom) v prevencii náhlejšej srdcovej smrti: Do štúdie zaradili pacientov v NYHA triede II – IV s EF < 35 % (ročná mortalita týchto pacientov býva asi 10 %). Hodnotili u nich šesťminútový test chôdzou a Holterovské vyšetrenie (definovalo to skupinu pacientov s CHSZ a potenciálom pre náhlu srdcovú smrť). Následne pacientov randomizovali do ramien: placebové (obvyklá liečba), amiodarónové (800 mg/d prvý týždeň, 400 mg/d druhý týždeň a potom podľa hmotnosti pacienta medzi 200 – 400 mg denne) a ramena implantácie defibrilátora (dodala firma Medtronic). Charakteristiky zaradených: 60 rokov priemerný vek, 23 % žien, srdcová frekvencia 73/min, TK 118/70 mmHg, priemerná hmotnosť 85 kg, priemerné trvanie CHSZ 24 mesiacov, priemerná EF 25 %, NYHA trieda II (70 %) a III (30 % pacientov). Ischemická etiológia v 52 %, neischemická v 48 % prípadov. Priemerná vzdialenosť pri šesťminútovom teste chôdzou (1 130 feet, asi 376 m). Komorbidity: diabetes (30 %), revaskularizácia (37 %), hypertenzia (56 %), hyperlipidémia (53 %), predsieňová fibrilácia (15 %), nepretrvávajúca komorová tachykardia (23 %). Šírka QRS v priemere 112 ms. **Liečba:** ACE inhibítory (85 % na začiatku a 72 % na konci sledovania), betablokátory (69 a 78 %), spironolaktón (19 a 31 %), furosemid (82 a 80 %), aspirín (56 a 55 %), statíny (38 a 47 %). **Primárnym cieľom** štúdie bola mortalita v období 45 mesiacov sledovania: a) Placebové rameno 36,1 %/päť rokov (7,2%/rok), teda menej než predpokladané v hypotéze (najskôr pre dobrú medikamentóznou liečbu a sledovanie pacientov). b) Amiodarón versus placebo (mortalita) s RR: 1,06 (0,86 – 1,30), teda amiodarón nebol lepší ako placebo. NYHA trieda II – RR: 0,85 (amiodarón lepší ako placebo) a trieda III – RR: 1,44 (amiodarón horší ako placebo). Ani v jednotlivých podskupinách pacientov nebol rozdiel (rôzny vek, EF, trvanie QRS, typ liečby) ani v etiológii ochorenia (ischemická vs neischemická srdcové zlyhanie). c) Implantácia defibrilátora viedla k potlačeniu výskytu náhlejšej srdcovej smrti (RR: 0,77, 95 % CI: 0,62 – 0,96), pričom v NYHA triede II to bolo RR 0,54, ale v NYHA triede III 1,16 (teda tu nedošlo k potlačeniu výskytu náhlejšej srdcovej smrti). Nebol rozdiel medzi ischemickou alebo neischemickou etiológiou ochorenia, ani v jednotlivých podskupinách pacientov. **Záver:** U pacientov s CHSZ bola ročná mortalita 7,2 % (nižšia než sa hypotézou predpokladalo). Implantácia defibrilátora túto mortalitu znížila o 23 % a efekt sa prejavil u menej závažne chorých (NYHA trieda II). Amiodarón ako antiarytmikum nebol účinný v ovplyvnení mortality v porovnaní s placebom.

SH Hohnloser a spol. Štúdia DINAMIT (randomizovaná klinická štúdia s profylaktickou implantáciou defibrilátora versus optimálnou medikamentóznou liečbou zväčša po vzniku akútneho infarktu myokardu). Sponzorom štúdie bola firma St Jude. Po prekonaní akútneho infarktu myokardu (AIM) je vysoký výskyt mortality (najmä arytmickej) (až u 40 % pacientov). Zatiaľ sa nevykonala randomizovaná klinická štúdia, ktorá by odpovedala, ako optimálne treba týchto pacientov liečiť, najmä vzhľadom na prevenciu celkovej a náhlejšej srdcovej smrti. Aby sa zvýšilo vstupné riziko týchto chorých, tak do štúdie DINAMIT zaradili pacientov s poruchou funkcie ľavej komory, čo zvyšuje riziko mortality pacientov asi štvornásob-

ne. Zaradovanie nastalo medzi 6. – 40. dňom po vzniku AIM. EF mala byť nižšia ako 35 %. Analyzovali aj variabilitu srdcovej frekvencie (SDNN ≤ 70 ms). Zo zaradenia vylúčili pacientov v NYHA triede IV, s revaskularizáciou a s trojcievnym ochorením. Zúčastnilo sa ho 73 centier z 10 krajín. Všetci mali optimálnu medikamentóznou liečbu. Zaradenie pacientov bolo v období IV/98 – IX/02. **Primárny cieľ:** Celková mortalita. **Druhové ciele:** Arytmická mortalita, kvalita života (dotazník). Skrútovali 2 348 pacientov a zaradili nakoniec 332 pacientov s defibrilátorom a 342 pacientov slúžilo ako kontrola. **Výsledky:** a) Vstupné charakteristiky – 61,5 roka priemerný vek, 76 % muži, prekonaný infarkt (37 % osôb), stav po revaskularizácii (by-pass 7,5 % a PTCA 15 %), predný infarkt 72 %, Q infarkt 72 %, prejav srdcového zlyhania 52 % pacientov. Reperfúzna liečba u 64 %, PTCA 42 % a trombolýza u 42 % (obe modalítity u 16 % pacientov), bez reperfúzie bolo 36 % pacientov. Priemerná EF 28 %, SDNN 61 ms. b) Vstupná liečba pacientov: betablokátory 87 %, ACE inhibítory 93 %, statíny 75 %, aspirín 85 %. Bradykardia nebola dôvodom implantácie pacemakera. c) Celková mortalita bola 6,1 % za rok a nebola rozdielna v podskupinách s implantovaným defibrilátorom a bez neho. Arytmická mortalita bola o 58 % nižšia v podskupine pacientov s implantáciou defibrilátora (rozdiel štatisticky významný). Nearytmická mortalita bola vyššia v podskupine pacientov s implantáciou defibrilátora (RR 1,75). Počty zomrelých však boli nevelké. **Záver:** Implantácia defibrilátora pacientom s AIM a prejavmi dysfunkcie LK/srdcového zlyhania neovplyvnila celkovú mortalitu. Významne ovplyvnila arytmickú mortalitu (znížila ju), a „presunula“ túto mortalitu do oblasti nearytmickej (srdcové zlyhanie a podobne).

N. Dib a spol. Dlhodobé sledovanie možnosti liečby a najmä jej bezpečnosti – autolónna transplantácia skeletových myoblastov u pacientov podstupujúcich by-passovú operáciu srdca. Mnohé centrá sa dnes touto problematikou zapodievať. Na pracovisku autora preskúšali u 12 pacientov viaceré dávky – 10 miliónov myoblastov v infúzii, 30 miliónov, 100 miliónov aj 300 miliónov. Do tohto sledovania zahrnuli 21 osôb (priemerné sledovanie dva roky, niektorí až tri roky) s prekonaným infarktóm, nízkou EF (< 30 %) a s potrebou koronárneho by-passu. Priemerná EF bola 28 %. Viabilitu myokardiálneho tkaniva v oblasti jazvy (kde podali myoblasty) testovali pomocou PET vyšetrenia. U pacientov výkon transplantácie skeletových myoblastov prebehol bez problémov. V priebehu času sa mierne zvýšila EF a klesla NYHA trieda. Liečba bola bezpečná. Zdá sa teda, že tento spôsob liečby je v budúcnosti možný.

BM Massie a spol. WATCH study. Warfarín a antiagregačná liečba u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním. Od tejto štúdie sa veľa očakávalo. Venovala sa dôležitej skupine osôb – osobám s chronickým srdcovým zlyhaním (CHSZ). Do štúdie zaradili pacientov s CHSZ v NYHA triede II – IV, s EF < 35 % a všetci pacienti podstúpili štandardnú liečbu CHSZ. Vylúčení boli pacienti s kontraindikáciou pre skúšané lieky, pacienti ktorí vyžadovali antikoagulačnú liečbu a pacienti s nedávno prekonaným akútnym infarktóm/nestabilnou angínou pectoris (pre nestabilný stav). Pacienti boli randomizovaní do troch liečebných ramien: warfarínové (cieľom bolo INR: 2,0 – 3,0, malo tu byť 1 500 pacientov, ale bola len tretina z nich pre nedobrý nábor pacientov do sledovania), aspirínové (aspirín: 162 mg/d, taktiež len tretina z počtu pacientov z pôvodného plánu 1 500) a klopidogrelové (75 mg/d, taktiež len tretina z pôvodného počtu 1 500). Sledovanie pacientov sa plánovalo v priemere na päť rokov (minimálne dva roky). **Primárny cieľ štúdie:** Výskyt celkovej mortality, nefatálneho infarktu, náhlejšej cievej mozgovej príhody v jednotlivých ramenách liečby. **Druhové ciele:** Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie, nestabilná angína pectoris, embolické príhody, farmakoekonomika liečby. Nedostatkom štúdie bol malý (len tretinový) nábor pacientov (napokon do štúdie vstúpilo len 1 587 pacientov v období X/1999 – VI/2000). Štúdia trvala priemerne dva roky, adherencia osôb s testovanou medikáciou bola dobrá (93 %). Vo warfarínovej skupine liečených bol INR v priemere 2,6 (veľmi dobrá hodnota). Charakteristiky pacientov: 63 rokov priemerný vek, 85 % zaradených boli muži, 12 % bolo Afroameričanov, ICHS trpelo 72 % osôb, prekonaný infarkt malo 60 % pacientov. Diabetom trpelo 34 % a hypertenziou 48 % pacientov. Liečba pacientov (najmä CHSZ): ACE

inhibítory 88 %, betablokátoary 70 %, furosemid 99 %, spironolaktón 30 % pacientov, digoxín užívalo 52 % osôb. Priemerná EF v súbore bola 24 % a NYHA III – IV predstavovala 58 % pacientov. **Výsledky:** a) Porovnanie efektu aspirínu versus warfarínu – primárny cieľ bol podobne ovplyvnený (po 20 % v oboch skupinách liečených); b) Porovnanie efektu aspirínu a klopidogrelu – primárny cieľ bol podobne ovplyvnený (po 21 % v oboch skupinách), len o málo menej bolo hospitalizácií pre srdcové zlyhanie v klopidogrelovej skupine liečených (nevýznamný rozdiel). c) Ovplyvnenie mortality bolo podobné vo všetkých troch skupinách (warfarín vs aspirín: RR 0,98, klopidogrel vs aspirín: 1,04). d) Ovplyvnenie mortality/nefatálnych infarktov a NCPM bolo podobné (warfarín vs aspirín: RR 0,99, klopidogrel vs aspirín: 1,10). e) Ovplyvnenie predchádzajúcej zostavy príhod + potreby hospitalizácie dopadlo podobne (warfarín vs aspirín: RR 0,94 a klopidogrel versus aspirín: 1,03). f) Jedine ovplyvnenie hospitalizácie pre srdcové zlyhanie bolo rôzne v troch liečebných ramenách: najviac prípadov v aspirínovej skupine, menej v klopidogrelovej skupine a najmenej (až o 27 %) vo warfarínovej skupine. g) Bezpečnosť liečby: výskyt veľkých krvácaní bol nasledovný – aspirínová skupina (19 %), klopidogrelová (13 %) a warfarínová (30 %). **Záver:** Primárny cieľ (celková mortalita, výskyt nefatálneho infarktu a NCPM u pacientov s CHSZ) bol rovnako ovplyvnený aspirínom, klopidogrelom a warfarínom. Nedostatkom štúdie bol len tretinový nábor pacientov. Rozhodnutie pre liečbu je teda na ošetrovacom lekárovi, ktorý zohľadní u pacienta všetky potenciálne riziká a potom sa rozhodne pre liečbu.

KW Mahaffey a spol. SYNERGY trial: Význam enoxaparínu, revaskularizácie a podávania inhibítorov GP IIb/IIIa u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Do sledovania zaradili 10 027 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom a týchto randomizovali v pomere 1 : 1 do liečebnej enoxaparínovej skupiny versus i. v. heparínovej. Ostatná liečba pacientov bola štandardná. Mnohí podstúpili následne revaskularizáciu. **Primárny cieľ:** Mortalita alebo vznik infarktu myokardu na 30. deň od zaradenia do štúdie. Vstupné charakteristiky pacientov: 68 rokov priemerný vek, 34 % žien, 68 % hypertonikov, 29 % diabetikov, hyperlipidémii malo 58 % zaradených. Liečba pacientov: Aspirín 95 %, betablokátoary 86 %, ACE inhibítory 69 %, statíny 70 %, klopidogrel 62 % pacientov. Až 96 % pacientov postúpilo PTCA a 20 % pacientov aortokoronárny by-pass. **Výsledky:** a) Primárny cieľ (úmrtie a infarkt do 30 dní od zaradenia do štúdie): 14 % (enoxaparín) vs 14,5 % (i. v. heparín), rozdiel nesignifikantný. Mortalita: 3,2 % (enoxaparín) vs 3,1 % (heparín), rozdiel NS. Teda účinnosť enoxaparínu versus heparínu mala RR 0,96 (preukázala sa noninferiorita oboch látok). b) Krvácanie: 9,1 % (enoxaparín) versus 7,6 % (heparín), rozdiel významný. Avšak potreba transfúzií bola v oboch skupinách podobná. c) Neboli rozdielne trombotické komplikácie. d) V jednotlivých podskupinách pacientov boli výsledky podobné (podľa pohlavia, veku, pri zohľadnení rizikových faktorov a podobne). **Záver:** Vysokoriziková populácia pacientov (starší s mnohými rizikovými faktormi pri veľkej predhospitalizačnej liečbe) s AKS môže byť liečená rovnako úspešne i. v. heparínom aj s. c. enoxaparínom. Liečba je v oboch prípadoch bezpečná a rovnako účinná.

F. Messerli a spol. (New Orleans, Louisiana, USA). INVEST štúdia – nízky TK je asociovaný so zvýšenou mortalitou a kardiovaskulárnou morbiditou (J krivka) pri liečbe hypertonikov s ICHS. Problematika tzv. J krivky pri liečbe hypertenzie zaujíma bádateľov dlhý čas. Klinická štúdia HOT sa interpretuje tak, že nepreukázala existenciu J krivky (avšak ischemické príhody boli vyššie zastúpené v tej skupine pacientov, kde bol diastolický TK ≤ 80 mmHg). V klinickej štúdií INVEST boli zaradení veľmi vysoko rizikovití hypertonici, pretože všetci súčasne trpeli aj ICHS. Cieľom liečebného prístupu bolo dosiahnutie hodnoty TK pod 140/90 mmHg (a tento cieľ sa dosiahol až u 72 % pacientov). Bol to veľký výkon investigátorov, ale aj použitie kombinovanej antihypertenzívnej liečby. Autor sa venoval doteraz nepublikovaným výsledkom štúdie: a) Výskyt nového diabetu bol nižší vo verapamilovej skupine liečených (569 pacientov) než v atenololovej skupine (665 pacientov) a rozdiel bol štatisticky významný. b) Vzhľadom na bezpečnosť liečby hypertenzie bola najnižšie položená hodnota

TK 119,2/84,1 mmHg. c) Pri hodnote diastolického TK 82,7 mmHg (a menej) vzrastal výskyt prípadov infarktov myokardu (fatálnych aj nefatálnych). d) V prípade výskytu NCPM nebol nárast prípadov ani pri poklese diastolického TK na hodnotu 76,4 mmHg. e) Ak pacienti trpeli popri hypertenzii aj hypercholesterolémiou alebo diabetom, oproti skupine bez týchto rizikových faktorov mali vyšší výskyt kardiovaskulárných príhod. f) Revaskularizačná liečba chránila pacienta pred vznikom koronárných príhod v súvislosti s výraznejším poklesom TK. Zlepšenie koronárnej perfúzie bolo zrejme rozhodujúcim faktorom. Teda u rizikových hypertonikov (t. j. s mnohými prídavnými rizikovými faktormi, ale najmä pri súčasne prítomnej ICHS) možno významným poklesom TK (pod hodnotu 119/84 mmHg) zvýšiť u pacienta výskyt koronárných príhod. Predchádzajúca koronárna revaskularizácia pacienta v tomto smere chráni.

CJ Pepine (Gainesville, Florida, USA) INVEST štúdia – zaoštréné na ženy. V klinickej štúdií INVEST bolo > 50 % žien (11 770 osôb). Porovnanie ženy versus muži: vek (66 rokov vs 65,5 roka), belosi (40 % vs 57,5 %), BMI (29,5 vs 28,8), stav po infarkte (23,5 % vs 41,5 %), angína pectoris (75,7 % vs 56,8 %), revaskularizácia (17,5 % vs 38 %), diabetes (29,4 % vs 27,3 %), fajčenie (30 % vs 63,5 %). Ženy mali v štúdií stále o 2 – 3 mmHg vyšší systolický TK (hoci užívali v priemere viac antihypertenzív ako muži, užívali tiež vyššie liekové dávky). Klinický výstup štúdie bol u žien podobný výstupu u mužov (liečba bola priaznivá). Avšak výskyt príhod (mortalita, morbidita) bol u žien vyšší ako u mužov (šťasti vysvetliteľné predchádzajúcim rozborom demografie a rizikových faktorov/ochorení).

KM Fox a spol. Kardiovaskulárna mortalita/morbidita u diabetikov v štúdií EUROPA: podštúdia PERSUADE. Analýza sa týka pacientov s diabetom 2. typu a ICHS súčasne (všetci mali štandardnú liečbu a navyše boli randomizovaní na placebovú liečbu alebo liečbu 8 mg/d perindoprilu). **Primárnym cieľom** bol zložený výstup (kardiovaskulárna mortalita, nefatálny infarkt myokardu a kardiálna zástava). **Druhotné ciele:** Výskyt infarktov myokardu, výskyt NCPM, hospitalizácia pre srdcové zlyhanie, renálne zlyhanie. Na vstupe sa pacienti liečili štyri týždne 4 – 8 mg perindoprilu a potom nastala randomizácia liečby. Diabetikov bolo v štúdií 1 502 (bez prejavov srdcového zlyhania, s ICHS). Charakteristiky diabetikov: 62 rokov priemerný vek (v EUROPE: 60 rokov) 83 % mužov, 83 kg, TK 140/81 mmHg (v EUROPE 137/82 mmHg), stav po infarkte myokardu 65 % (aj v hlavnej štúdií), aortokoronárny by-pass 30 % (v hlavnej štúdií 32 %), PTCA 27 % (v hlavnej 29 %), st. p. NCPM 6 % (v hlavnej 3 %), periférne vaskulárne ochorenie 14 % (v hlavnej 7 %), hypertenzia 38 % (v hlavnej 27 %), hyperlipidémia 61 % (v hlavnej 63 % osôb). Liečba pacientov: aspirín 92 %, hypolipidemická liečba 77 %, betablokátoary 65 %. **Výsledky:** a) Najprv hodnota príhod v % u diabetikov a potom v celej štúdií EUROPA: zložený primárny cieľ (14 % vs 8,9 %), celková mortalita (11,1 % vs 6,5 %), kardiovaskulárna mortalita (7,1 % vs 3,8 %), výskyt infarktov myokardu (8,9 % vs 6,0 %), výskyt NCPM (2,7 % vs 1,6 %). b) V podštúdií PERSUADE (diabetici) viedol perindopril oproti placebo k 19 % redukcii zloženého primárneho cieľa (v hlavnej štúdií to bolo 20 %) a rozdiel bol štatisticky významný. Výskyt infarktov myokardu klesol v perindoprilovej skupine liečených o 23 % (v hlavnej štúdií o 22 %), hospitalizácie pre srdcové zlyhanie klesli v perindoprilovej skupine o 46 % (v hlavnej štúdií o 39 %). c) Pacientov rozdelili podľa hodnôt TK pri vstupe do štúdie do troch podskupín: > 145 mmHg systolického TK, 132 – 145 mmHg a < 132 mmHg – všade efekt perindoprilu prítomný a rovnaký. d) V priebehu štúdie nenastalo výrazné ovplyvnenie krvného tlaku a teda efekt liečby nie je prostredníctvom redukcie krvného tlaku. **Záver:** U diabetikov v klinickej štúdií EUROPA bol efekt liečby perindoprilom podobný ako u nediabetikov (dokonca pri prevencii hospitalizácie pre srdcové zlyhanie bol ešte lepší). Liečba bola bezpečná. Ak u týchto pacientov kontrolujeme dobre krvný tlak, nedochádza k vývoju renálnej insuficiencie. Efekt liečby nie je sprostredkovaný poklesom krvného tlaku.

T. Pearson a spol. Ezetimib pridaný k liečbe statínmi redukuje LDL cholesterolémiu a zlepšuje dosiahnutie cieľových hladín sérových lipidov – štúdia EASEL. V rutínnej klinickej praxi zriedkavo dosahujeme cieľové hladiny sérových lipidov (podľa amerických NCEP ATP III odporúčaní) u našich

pacientov. Tým si vysvetľujeme neúčinnosť hypolipidemickéj liečby pri prevencii kardiovaskulárnej mortality a morbidity. Ezetimib je novou látkou (redukuje absorpciu cholesterolu z čreva, tým prispieva k poklesu sérových hladín lipidov) a testovala sa jeho účinnosť a bezpečnosť. Ezetimib sa podáva v dávke 10 mg/d a pridáva sa k statínu alebo placebo. *Primárnym cieľom* EASE štúdie bol percentuálny pokles hladiny LDL-CH v sére a druhotným cieľom bolo percento liečených pacientov s dosiahnutím želateľnej úrovne LDL cholesterolémie. Do štúdie zahrnuli 3 030 pacientov a v pomere 2 : 1 ich randomizovali na liečbu statín + ezetimib (2 020 pacientov) alebo placebo + ezetimib (1 010 pacientov). Kontrola lipidov sa uskutočnila pri vstupe do štúdie a o šesť týždňov neskôr. Do sledovania zaradili pacientov, ktorí pri šesťtýždňovej liečbe statínom nedosiahli cieľovú hladinu lipidov. Pacienti nesmeli mať sérové triacylglyceroly vyššie než 350 mg %. Zo sledovania vylúčili pacientov s kontraindikáciou liečby statínmi, diabetikov s glykozylovaným hemoglobínom > 9 % a pacientov so zvýšenými transaminázami (> dvojnásobok normy) a kretínkinázou (> dvojnásobok normy). Sledovalo sa 50 % mužov a 50 % žien, priemerný vek bol 62 rokov (25 % osôb bolo ≥ 70 rokov). 80 % belochov, ICHS malo 80 % osôb, viac ako dva rizikové faktory 17 %, menej ako dva rizikové faktory 4,6 % osôb. Užívané statíny: atorvastatín (40 % osôb), simvastatín (30 %), pravastatín (22 %) a fluvastatín (8 %). *Výsledky:* a) Pokles LDL-CH v mg % a v percentách – v celej štúdií (ezetimib + statín vs len ezeti-

mib) 2,7 mg % (o 25,8 %), u pacientov s ICHS 1,1 mg % (o 25,1 %), u pacientov s ≥ dvoma rizikovými faktormi 4,1 mg % (o 23,8 %) a u pacientov s < dvoma rizikovými faktormi 5,8 mg % (o 25,7 %). b) Dosiahnutie cieľových hladín sérových lipidov (% pacientov na liečbe statínom versus statínom a ezetimibom): všetci 20,6 % a 71,0 %, ICHS pacienti 17,3 % a 69,5 %, pacienti s ≥ dvoma rizikovými faktormi: 32,7 % a 75,1 %, pacienti s dvoma rizikovými faktormi 52,4 % a 90,7 %. c) Úprava ďalších lipidov séra (statín versus statín + ezetimib, v %): triacylglyceroly (1,6 % vs 12,8 %), HDL-CH (0,8 % vs 1,3 % zvýšenie), non-HDL-CH (2,9 % vs 23,5 %), apolipoproteín B (3,1 % vs 19,4 %). d) Tieto zmeny nezáviseli od veku, pohlavia a rasy pacientov. Nezáviseli od toho, či bol/nebol pacient diabetikom a či mal/nemal metabolický syndróm. e) Všetky statíny sa správali v kombinácii s ezetimibom podobne. f) Liečba kombináciou bola bezpečná (neboli hlásené významné nežiaduce účinky a neprejavil sa výraznejší vzostup sérových transamináz ani CPK). *Záver:* Ezetimib v dávke 10 mg/d spolu so statínom znížil o 23 % sérovú hladinu LDL-CH (oproti placebo). Kombinácia významne zvýšila podiel pacientov s dosiahnutou želateľnou hladinou LDL-CH (z 21 % statín na 71 % osôb statín + ezetimib). Efekt nezávisel od typu statínu, veku, pohlavia, rasy alebo od prítomnosti/nepřítomnosti komorbidít. Kombinácia je vhodná na liečbu rizikových pacientov, ktorí len liečbou statínom nedosahujú želateľné cieľové sérové hladiny LDL-CH.

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

XXIV. výročný kongres Medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc San Francisco, 21. – 24. apríl 2004

XXIV. vedecké stretnutie Medzinárodnej spoločnosti pre transplantáciu srdca a pľúc (The International Society for Heart and Lung Transplantation, ISHLT) sa tento rok konalo v zámorí v dňoch 21. až 24. apríla 2004 v kongresových priestoroch hotela Hilton v San Franciscu. Činnosť a odborné zameranie ISHLT je orientované na problematiku transplantácií srdca, pľúc, srdca a pľúc, a všetkých oblastí klinickej a experimentálnej medicíny s tým súvisiacich. ISHLT združuje lekárov a vedcov rôznych medicínskych odborov, z čoho vyplýva jej multidisciplinárny charakter.

Tohto roku sa zasadnutia ISHLT zúčastnilo približne 2 000 odborníkov z celého sveta, ktorí prezentovali viac ako 400 prác. Takmer polovica z nich odznela vo forme orálnych vystúpení, druhú polovicu tvorili moderované postery. Štyri plenárne zasadnutia a deväť satelitných sympózií bolo zameraných na viaceré „horúce“ témy, ktoré prednášali vyzvaní renomovaní predstavitelia ISHLT.

Prvé, úvodné sympóziu kongresu sa zaoberalo problematikou dlhodobého manažmentu pacientov po transplantácii srdca (HTx). Výskyt hemodynamicky významnej akútnej rejeckie v prvom roku po HTx je prediktorom dysfunkcie štepu a zvýšenej mortality v ďalšom potransplantačnom priebehu (Kirklin JK, et al., Birmingham, USA). Dvojročné prežívania recipientov s akútnou rejeckiou, sprevádzanou hemodynamickou kompromitáciou, predstavuje 50 % v porovnaní s 90 % prežívaním pacientov, u ktorých sa takáto rejeckná epizóda nevyskytla. Avšak aj ľahké formy akútnej rejeckie, ak sú recidivujúce alebo perzistujúce, čiže nedostatočne kontrolované, zvyšujú pravdepodobnosť systolickej a diastolickej dysfunkcie trans-

plantovaného srdca a vaskulopatie štepu (cardiac allograft vasculopathy, CAV). CAV je najčastejšou príčinou neskorej mortality po HTx. Pri opakovaných rejeckách v prvom roku po HTx sa zvyšuje riziko angiograficky potvrdenej CAV 1,6-násobne, čo podporuje úlohu imunopatologických mechanizmov v etiopatogenéze CAV. Ďalšími rizikovými faktormi sú: recipient čiernej rasy, ischemická etiológia kardiomyopatie a vyšší vek darcu. Najmä pri donoroch mužského pohlavia vzrastá pravdepodobnosť vzniku CAV u recipienta 1,7-násobne na každých 10 rokov veku darcu. Účinná prevencia a adekvátna liečba rejeckie od okamžiku transplantácie má významný vplyv na ďalší osud pacienta po HTx.

Intravaskulárny ultrazvuk (IVUS) je v súčasnosti najsenzitívnejšou metódou diagnostiky CAV. Dokáže odhaliť proliferatívne zmeny cievnej steny vencových tepien oveľa skôr ako angiografia a umožňuje sledovať dynamiku týchto zmien v jednotlivých úsekoch koronárnej vaskulatúry. Maximálne zhrubnutie intímy o 0,5 mm a viac v priebehu prvého roka po HTx sa považuje za nepriaznivý marker dlhodobej prognózy. Túto vyšetrovaciu metódu s meraním dynamiky intimálnej proliferácie v konkrétnych úsekoch koronárnych artérií bezprostredne po operácii (výhodisková hodnota) a rok po HTx použili v štúdiu zaoberajúcej sa vplyvom rozličných imunosupresív na výskyt a progresiu CAV. U pacientov liečených preparátom mykofenolát-mofetil sa v porovnaní s azatiopriénom zistila signifikantne nižšia progresia zhrubnutia intímy počas prvého roka po HTx. Obidve skupiny pacientov zároveň užívali aj cyklosporín a prednizón. Zdá sa, že antiproliferatívne a imunosupresívne vlastnosti mykofe-