

55. výročný kongres Americkej kardiologickej spoločnosti

11. – 14. marec 2006, Atlanta, USA

Atlanta, hlavné mesto Georgie, USA, privítala účastníkov pomerne príjemným počasím a atmosférou. Na kongrese bolo 30 000 účastníkov z celého sveta. Bolo si z čoho vyberať.

Podujatie otvorila prezidentka Prof. MUDr. PS. Douglas za účasti asi 5 000 ľudí v obrovskej hale. V otváracom príhovore sa venovala „Zobrazovacím diagnostickým metódam“ v kardiológii, ktoré sú veľmi užitočné v každodennej praxi. Mnohokrát sa však zdá, že vývoj tejto diagnostiky napreduje ani nie tak samotnou kvalitou zobrazovania, ale najmä technologickým vývojom v tejto oblasti. Prof. Douglas so spolupracovníkmi vyvinuli prístup k definovaniu kvality, keďže nedávno sa na dvojdnovom podujatí na ich pracovisku stretli zástupcovia výroby, profesionáli z nemocníc, zástupcovia poisťovní, výskumníci. Išlo o podujatie typu „think-tank“. Definovali pravidlá na hodnotenia kvality zobrazovacích metód. Tento krok sa aj u nás na Slovensku pokúšajú spracovať poisťovne, je však nad sily jednej organizácie túto úlohu splniť. Aj u nás by bola výhodná cesta prostredníctvom diskusie zainteresovaných (lekárov, riaditeľov nemocníc, zástupcov poisťovní, výrobcov technológií), iste by sme sa dostali ďalej v kvalite zdravotnej starostlivosti. Nasledovala prednáška E. Nabelovej, riaditeľky Ústavu NHLBI (Bethesda, Maryland, USA). Venovala sa „genomike a kardiovaskulárnym ochoreniam“. Genóm bol len nedávno preskúmaný u človeka v projekte HUGO. Z týchto informácií možno očakávať závažný vývoj aj v oblasti kardiovaskulárných ochorení. V projekte Framingham heart study sú skúsenosti so sledovaním troch generácií obyvateľov (spolu 9 000 ľudí). Všetkým odobrali krvné vzorky na vyšetrenie DNK. Vznikla tak databanka genetickej informácie, ktorú možno korelovať s výsledkami výskytu klinických príhod u sledovaných osôb. Ďalej sa očakáva v tejto oblasti prudký vývoj vedomostí. Z genomovej informácie sa očakáva predpoveď prognózy kardiovaskulárných príhod (snáď aj následne možnosť, ako im predísť, či im zabrániť). Druhou oblasťou výskumu NHLBI v najbližšom období bude problematika kardiovaskulárných ochorení u žien (ide tu predovšetkým o projekt Women's Health Initiative). Začiatkom 90. rokov spustili preto viaceré klinické štúdie a nedávno tieto štúdie boli ukončené aj so spracovaním výsledkov: hormonálna substitučná liečba sa neuplatnila, prevencia osteoporózy pomocou substitúcie kalcia a vitamínu D ostala tiež s negatívnym výsledkom a beží ešte analýza vplyvu diéty na výskyt onkologických príhod. Boli to prekvapivé výsledky, ale napovedali, ako môžeme zlepšiť kardiovaskulárny a iný status žien. Prezentovala čiastočné výsledky z genetiky kardiovaskulárných ochorení (hypertrofická kardiomyopatia s mutáciami génov pre sarkomérové proteíny a cytoskeleto; liečba warfarínom, kde mutácia cytochrómu CYP2C2P spôsobuje zmenu metabolizmu warfarínu, čo spôsobuje buď neúčinnosť, prípadne nadmernú účinnosť warfarínu – plánuje sa „genetický“ trial v tejto oblasti). Uzavrela svoje vystúpenie konštatovaním, že budúcnosť kardiovaskulárných ochorení je najmä v ich prevencii. Citovala tu W. Churchila z roku 1942, že „nie je to koniec vývoja (medicíny), nie je to ani začiatok konca (tohto vývoja), ale je to snáď koniec začiatku (vývoja genetickej kardiológie)“.

Kontroverzie pri liečbe srdcového zlyhania. Poznanie mechanizmu choroby a nie evidencia v klinickej štúdií má vybrať správnu liečbu pacienta so srdcovým zlyhaním. J. Cohn (Minneapolis, Minnesota, USA) obhajoval

toto stanovisko. Ústredným problémom CHSZ je vznik/progresia remodelácie. Práve poznanie tohto „remodelačného“ mechanizmu vo vývoji srdcového zlyhania zrevolucionizovalo a zlepšilo liečbu tohto ochorenia. Sem patria lieky, ktoré boli pri liečbe CHSZ úspešné (lebo protipôsobili remodelácii): ACE inhibítory, betablokátoary, sartany, hydralazín/izosorbid-dinitrát, blokátoary aldosterónu, ale i biventrikulárna kardiostimulácia. Látky, ktoré nevedeli ovplyvniť remodeláciu, neuspeli pri liečbe CHSZ: alfablokátory, inhibítory fosfodiesterázy, kalciové blokátoary, blokátoary endotelínu, blokátoary faktora TNF-alfa a iné. Ďalším problémom u látok čo neuspeli, hoci priaznivo ovplyvnili remodeláciu, je ich profil nežiaducich účinkov: digoxín ovplyvňuje remodeláciu, ale je i arytmogénny (vzhľadom na mortalitu nebol dostatočne účinný, ovplyvnil priaznivo rehospitalizácie), amiodarón tiež priaznivo ovplyvnil remodeláciu, ale je nadmerne arytmogénny (preto sa pri liečbe neuplatnil a prísne ho indikujeme len osobám so závažnými arytmiami, kde nemožno implantovať (ICD), moxonidín priaznivo ovplyvnil remodeláciu, ale nebol klinicky účinný (tento mechanizmus nie je známy). Dôležité je aj poznanie účinku liekov s priaznivým vplyvom na remodeláciu pri CHSZ podľa pohlavia i rasy. V štúdiách bolo obvykle zaradených málo žien (asi len 20 %). Z nedávnych čias poznáme génový polymorfizmus lokusu ACE: sú osoby s alelami II, ID a DD (najťažšiu formu CHSZ majú osoby s alelou DD). Týmto osobám „nedostatočne“ pomáha ACE inhibítor (aj vo vysokej dávke), zaujímavým zistením však je, že tu vynikajúco pôsobí betablokátor. Takže pri výbere liečby CHSZ je vhodné vyberať pre konkrétneho pacienta taký liek (nedať iný), ktorý mu zabezpečí maximálny benefit. Cieľom ďalších kolegov vo výskume (aj klinickom) v tomto smere bude zjemňovať guideline. Čiže presné poznanie mechanizmu pôsobenia lieku je dôležité pre jeho správne liečebné použitie, aj u osôb s CHSZ. K. Swedberg (Goeteborg, Švédsko) bol oponentom tohto stanoviska. Poznanie ústredného patofyziologického mechanizmu vzniku/progresie CHSZ (t. j. remodelácie) je veľmi dôležité i pre výber a vývoj liekov na toto ochorenie. V 60. rokoch (1963 a 1966) skupina okolo Prof. Braunwalda konštatovala prostredníctvom dvoch prác, že aktivácia sympatika pri CHSZ je kompenzačným dejom organizmu, a preto ju netreba tlmieť či ovplyvňovať. Preto sa v ďalšej dekáde (70. roky) výskumníci sústredili prevažne na podporu inotropie myokardu. Vieme, že všetky látky, ktoré inotropiu podporovali, sa v dlhodobom režime liečby neukázali ako dobré (zvyšovali mortalitu). Zároveň v tomto období (koniec 70. rokov) vo Švédsku publikovali postupne malé sledovania, že u osôb so srdcovým zlyhaním pri dilatáčnej kardiomyopatii dobre pôsobí betablokátor. Nepoznal sa mechanizmus vplyvu liečby betablokátoarmi, ale spoznalo sa, že liečba pomáha. Až klinické štúdie v 90. rokoch preukázali obrovský klinický efekt betablokátoarov pri CHSZ. Paralelne vtedy testovali i moxonidín v tejto indikácii (liek potlačal aktivitu sympatika v centrálnom nervovom systéme, a pomerne účinne, ale liečba zvyšovala mortalitu; poznanie tohto patologického mechanizmu stále nie je jasné). Koncom 90. rokov sa testovali v klinických štúdiách aj blokátoary TNF-alfa (hoci ovplyvňovali remodelačné deje, ale poznanie tohto vplyvu doteraz nie je kompletne, neuspeli v klinickej praxi – nepreukázali totiž v klinických štúdiách pokles morbidit/mortality). Poznanie mechanizmu účinku liekov pre CHSZ je dôležité, ale otestova-

nie v klinickej štúdií je zásadné pre použitie lieku v rutínnej klinickej praxi.

Endokannabinoidný systém – nové úvahy v manažmente kardiálneho i metabolického rizika. 1. „*Intraabdominálna obezita je kľúčovým faktorom podpory nárastu kardiovaskulárneho rizika*“ RW. Nesto (Boston, MA, USA). Ak prezrieme vývoj kardiovaskulárnej morbidita/mortality v USA v poslednom polstoročí, zisťujeme jej pokles v súvislosti s poznáním a liečbou rizikových faktorov (hypertenzia, hyperlipidémia a ďalšie). Dnes, zdá sa, sa situácia môže obrátiť (môže nastať nárast kardiovaskulárnej morbidita/mortality), pričom hnacou silou zmeny vývoja sa stáva metabolický syndróm/nárast výskytu nadhmotnosti/obezity a následne diabetu. Nedávny survey výskytu infarktov v oblasti New York city preukázal, že výskyt infarktov dramaticky poklesol v posledných dekádach u nediabetikov, ale stúpol u diabetikov. Teda diabetes (zapríčinený metabolickým syndrómom) je „malígnym“ vaskulárnym ochorením. Významná klinická štúdia PROVE IT preukázala, že najhoršie v nej dopadli tie osoby, ktoré mali vysoký CRP (a tieto osoby charakterizovali: vysoké triglyceridy, vysoký BMI, vyšší tlak, vyššia glykémia, nízky HDL-CH, centrálna obezita). Boli to teda osoby s metabolickým syndrómom, ktoré voči aplikovanej liečbe boli „relatívne odolné“. Z epidemiologických pozorovaní dnes vieme, že obezita v strednom období života zvyšuje výskyt/intenzitu kardiovaskulárneho ochorenia i diabetu. Značne sa zlepšili naše vedomosti i o spoluúčasti „aktivity“ tukovej bunky v abdominálnej oblasti v prospech „poháňania“ procesu aterogenézy. **2. G. Kunos (Bethesda, MD, USA)** sa venoval fyziológii endokannabinoidného systému. Ide o problematiku novú, menej známú a zatiaľ kardiológom vzdialenú. Treba však tento systém prebádať, jeho mechanizmy odhaľovať, spoznávať a zasahovať do nich (s cieľom priaznivo ovplyvniť metabolický syndróm). Autor robí bazálny výskum: myš, ktorá je geneticky zbavená CB₁ receptorov endokannabinoidného systému, sa napriek dostupnosti potravy nestane obeznou (v porovnaní s myšou, ktorá má zachované CB₁ receptory v tkanivách a bunkách). Rimonabant je novovynutá látka, schopná farmakologicky blokovat CB₁ receptory (u „zdravej“ myši zabráni vzniku obezity). Rimonabant však nielenže priaznivo redukuje vývoj/výskyt nadhmotnosti/obezity, ale priaznivo ovplyvňuje inzulínémiu (zlepšuje inzulínovú rezistenciu), znižuje glykémiu, mierne ovplyvňuje TK, priaznivo ovplyvňuje lipidy séra, zvyšuje hladinu sérového adiponektínu, v pečeni bráni syntéze mastných kyselín, znižuje telesnú hmotnosť. Táto látka nie je teda antiobezitikum, ale ide o látku, ktorá ovplyvňuje metabolizmus, čím významne brzdí samotný vývoj aterogenézy. **3. Luc van Gaal (Antwerp, Belgicko)** sa venoval užitočnosti blokady CB₁ receptorov (rimonabant) na ochranu kardiovaskulárneho rizika (dokazoval efektívnosť liečby rimonabantom prostredníctvom jednotlivých klinických štúdií). Rimonabant sa testoval v mnohých klinických štúdiách tzv. RIO Programu (RIO-North Amerika, RIO-Európa, RIO-lipids a RIO-diabetes), kde bolo zaradených > 6 600 pacientov (dve štúdie trvali rok, dve štúdie zatiaľ len rok). Čo preukázali u osôb s obezitou/nadhmotnosťou (t. j. s metabolickým syndrómom) a u diabetikov?: a) Pokles telesnej hmotnosti o 8,6 kg (v priebehu jednoročnej liečby, dávka 20 mg denne). Ak neberieme do úvahy „placebový“ vplyv na hmotnosť (porovnaním poklesu hmotnosti v rimonabantovom a v placebovom ramene), dostaneme „čistý“ rozdiel v poklese hmotnosti, zabezpečený samotným rimonabantom, a to o 5 kg (je značný a má to dosah na viaceré sprievodné metabolické parametre). b) Pokles obvodu pásu v priebehu jedného roka liečby bol 8,5 cm (rimonabant, dávka 20 mg denne). Autor so spolupracovníkmi preukázali, že pokles obvodu pásu o 8,5 cm znamenal pokles „tukovej hmoty“ (CT vyšetrenie) abdoménu o 24 %. A to je dôležité, lebo táto tuková hmota svojou metabolickou aktivitou podporuje aterogenézu. Práve rimonabant sa stáva z tohto hľadiska významným. c) Ďalším poznáním klinických štúdií v Programe RIO bolo, že ukončenie liečby rimonabantom po roku vráti pacienta späť. Ak však pokračujeme v liečbe, zachováme efekt aj v ďalšom roku. Ide teda o liečbu dlhodobú. d) Rimonabant priaznivo ovplyvnil HDL-CH s nárastom o neuveriteľných 27 % (o 10 % v placebovom ramene, vysvetľuje sa to „len“ poklesom hmotnosti). Takýto vplyv na HDL-CH má len kyselina nikotínová. Tento efekt je osobitne

závažný, dnes ho ešte nedoceňujeme správne. e) Pokles triglyceridov bol tiež významný. f) Rimonabant v tomto RIO programe priaznivo ovplyvnil aj kvalitu LDL-CH častíc (oproti placebovej skupine boli v rimonabantovej skupine LDL-CH častice väčšie a menej denzné, t. j. menej aterogénne). Aj toto je dôležitý efekt. Pritom koncentrácia LDL-CH sa liečbou nezmenila. g) Rimonabant priaznivo ovplyvnil inzulínovú rezistenciu. h) Po roku liečby rimonabant u liečených znížil „počet osôb“ s metabolickým syndrómom o 50 % a v druhom roku liečby udržal tieto osoby v pásme „nemetabolického syndrómu“. Nuž a toto je vlastne komplexný zásah lieku do centra diania – do aglomerácie rizikových faktorov v jednej osobe, osobe s metabolickým syndrómom. i) Asi 50 % benefitu rimonabantu ide cez pokles hmotnosti (aj v placebovom ramene sa parciálne tento efekt poklesu hmotnosti uplatnil), avšak druhých 50 % efektu rimonabantu sa prejavuje v mechanizme účinku lieku v ovplyvnení metabolických dejov (cytokínov). j) Autor sa na záver venoval aj efektu rimonabantu u diabetikov. V priebehu štúdie RIO-diabetes (prebieha) sa zatiaľ preukázali tieto skutočnosti: pokles hmotnosti o 5,3 kg, zmenšenie obvodu pásu o 5,2 cm, pokles HbA1c (hodnoty pod 6,5 % sa zvýšili v proporcie osôb 21 % pri začatí štúdie na proporciu osôb 43 %, celkovo HbA1c poklesol v priemere o 0,7 %). Aj tu len 50 % efektu rimonabantu pochádza z poklesu hmotnosti, ale ďalších 50 % efektu je priamym vplyvom lieku na inzulínovú senzitivitu. Aj tu bol teda efekt prítomný a významný, hoci ovplyvnenie hmotnosti, obvodu pásu, lipidov, inzulínovej rezistencie atď. bolo menšie ako u osôb s metabolickým syndrómom. Odkaz tejto štúdie (RIO-diabetes) je v tom, aby sme liečbou zasahovali už v období prediabetu. Ale i u diabetikov je efekt dobrý a užitočný. k) Preukázal sa tiež priaznivý vplyv rimonabantu na cytokíny v sére: znižuje koncentráciu leptínu, zvyšuje koncentráciu adiponektínu (až o 57 %, a to nezávisle od vplyvu na pokles hmotnosti). Rimonabant potláča sérovú hladinu CRP (čiže potláča vlastný aterogénny zápal). Na záver autor prebral tolerabilitu liečby v týchto štúdiách: a) vyskytli sa mierne gastrointestinálne problémy (nauzea, zvracanie, hnačka), b) vyskytli sa poruchy psychiky ako nepatrný nárast depresie (obvykle sa zistilo dodatočne, že tieto osoby boli už pred štúdiou v depresii, alebo na ňu boli náchylné – preto sa dnes odporúča tieto osoby do liečby rimonabantom nezaraďovať). Hodnotenie je teda také, že liek patrí do skupiny bezpečných liekov, aj pri dlhodobom užívaní. Mierne nežiaduce účinky v začiatku liečby často spontánne pominú.

Výsledky „horúco očakávaných“ štúdií. 1. CHARISMA štúdia (the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemia Stabilization Management and Avoidance). DL Bhatt (Cleveland, USA). Aterotrombóza vzniká ako dôsledok interakcie medzi genetickou predispozíciou osoby k nej a pre nezdravý spôsob životného štýlu, t. j. súvisí najmä so vznikom/progresiou patogenézy dôležitých rizikových faktorov pre aterogenézu (fajčenie, nadhmotnosť/obezita, hyperlipidémia, hypertenzia, pokles telesnej aktivity, iné faktory). Ak pacient už raz prežil ischemickú kardiovaskulárnu príhodu, má výrazne zvýšené riziko rekurencie vaskulárnej príhody (alebo v tom istom vaskulárnom teritóriu, alebo v inom vaskulárnom teritóriu). Napríklad pacient s prekonanou ischemickou NCPM nie je v riziku len rekurencie novej NCPM, ale i rekurencie infarktu myokardu. Okrem toho asymptomatické osoby (diabetici alebo osoby s viacerými inými rizikovými faktormi súčasne, t. j. s hypertenziou, hyperlipidémiou či obezitou, alebo fajčením...) majú tiež zvýšené riziko vzniku ischemických kardiovaskulárnych príhod. Antiagregačná liečba (aspirín, klopidogrel) je schopná redukovať výskyt/recidívu ischemických kardiovaskulárnych príhod. U osoby s akútnymi koronárnymi syndrómami sa preukázal prídavný benefit dlhodobej duálnej antiagregačnej liečby (aspirín plus klopidogrel) a táto duálna liečba sa zavádza dnes do rutínnej klinickej praxe týchto pacientov. Nepoznáme v súčasnosti efekt/bezpečnosť tejto duálnej antiagregačnej liečby u stabilných pacientov so symptomatickým a asymptomatickým aterotrombotickým ochorením. Tak vznikla potreba/zrodenie klinickej štúdie. Do tejto štúdie randomizovali 15 603 pacientov, a to alebo asymptomatických pacientov s rizikovými faktormi pre vznik/vývoj aterotrombotického ochorenia (spolu 3 284, t. j. 21 % zaradených), alebo pacientov s prítomným kardiovaskulárnym ochorením (12 152 pacientov, t. j. 79 %

zaradených: osoby s ICHS v počte 5 835 pacientov, t. j. 37 %, osoby s cerebrovaskulárnym ochorením v počte 4 319 pacientov, t. j. 28 % a osoby s periférnym arteriálnym ochorením v počte 2 837 pacientov, t. j. 18 % osôb) na liečbu klopidogrelom (75 mg denne) dlhodobo versus placebo pri ostatnej štandardnej liečbe, vrátane liečby aspirínom (asi dve tretiny osôb v dávke aspirínu pod 160 mg denne a asi tretina osôb v dávke > 160 mg denne). Investigátorov vyzvali, aby čo v najširšej miere siahli u týchto pacientov k „evidence based liečbe“ iných ochorení či rizikových stavov. **Primárnym cieľom** štúdie bolo porovnať účinnosť klopidogrelu (75 mg denne) versus placebo pri prevencii vzniku veľkých kardiovaskulárných ischemických príhod (NCPM, infarkt myokardu, kardiovaskulárne úmrtie) u vysokorizikových pacientov (≥ 45 rokov), ktorí majú štandardnú liečbu, vrátane liečby aspirínom. **Druhým cieľom** bolo posúdiť bezpečnosť liečby klopidogrelom (incidencia fatálnych či závažných hemorágií), ale aj prvý výskyt kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu, NCPM alebo hospitalizácie pre nestabilnú angínu pectoris, tranzitórnu mozgovú ischemiu alebo pre revaskularizáciu. Štúdia trvala do výskytu 1 040 príhod. **Výsledky:** a) Základné údaje: 15 603 pacientov, 768 centier, 32 krajín na šiestich kontinentoch. Geografická distribúcia: USA (27 % zaradených), Kanada (14 %), západná Európa (28 %), stredná/centrálna Európa (12 %), Austrália (5 %), Ázia (4 %), Južná Amerika (8 %) a Južná Afrika (3 %). b) Demografická charakteristika: priemerný vek (65 rokov), osoby < 65 rokov (50,5 %), osoby 65–75 rokov (33,4 %) a osoby ≥ 75 rokov (16,2 %); ženy (30 %); belosi (80,1 %), Hispánci (10,3 %), Aziati (5 %), Afroameričania (3,1 %) a iní (1,5 %); hmotnosť: normálna (BMI < 25,0, 24,4 %), nadhmotnosť (BMI 25 < 30,0, 42,2 %) a obezita (BMI $\geq 30,0$, 33,4 %). c) Charakteristika rizikových faktorov a ochorení: fajčenie (20 % terajší, 49 % predošlí), hypertenzia (74 %), hypercholesterolémia (74 %), chronické srdcové zlyhanie (6 %), prekonaný infarkt myokardu (35 %), predsieňová fibrilácia (3,7 %), stav po NCPM (24,6 %), tranzitórny ischemický atak (12 %), diabetes (42 %), periférne arteriálne ochorenie (22,6 %), PTCA (22,8 %), CABG (19,7 %), karotická endarterektómia (5,3 %), periférny bypass/angioplastika (11 %), diabetická nefropatia (13 %). d) Proporcía pacientov na liečbe jednotlivými preparátmi v období do 10 dní od randomizácie: antiagregačná liečba (93,6 % zaradených, z toho aspirín: 92,7 %), diuretiká (33 % osôb), nitráty (16,4 %), kalciové blokátory (27,1 %), betablokátory (46,3 %), sartany (16,7 %), ACE inhibítory (37,5 % plus ramipril 12,8 %), iné antihypertenzíva (7,7 %) statíny (65 %), iné hypolipidémiká (8 %, z toho fibráty 5,7 %), antidiabetiká (38,3 %), inzulín: 13,4 %, tiazolidindióny: 5,1 %, iné hypoglykemiká: 30 %). e) Zaujímavou je aj informácia o uplynulom čase od vzniku „zaraďujúcej“ kardiovaskulárnej príhody po randomizáciu v štúdií CHARISMA: infarkt myokardu (23,3 mesiaca), NCPM (3,5 mesiaca) a tranzitórny ischemický atak (2,7 mesiaca), periférne obliterujúce ochorenie (23,3 mesiaca). f) **Primárny cieľ** (výskyt prípadov infarktu myokardu/NCPM a kardiovaskulárných úmrtí): v placebovom 7,3 % versus v klopidogrelom ramene 6,8 % (hodnota redukcie relatívneho rizika v prospech liečby klopidogrelom o 7,1 %, ale rozdiel nevýznamný). **Druhým cieľom** (predchádzajúce príhody plus hospitalizácia pre kardiovaskulárne príhody): v placebovom (17,9 %) versus v klopidogrelom ramene (16,7 %), hodnota RR (pokles o 7,7 % v prospech liečby klopidogrelom, rozdiel štatisticky významný). **Druhým cieľom** (jednotlivé príhody): celková mortalita (neovplyvnená klopidogrelomou liečbou výraznejšie než aspirínom), podobne kardiovaskulárna mortalita, výskyt infarktov myokardu a NCPM (ischemickej) tiež neovplyvnené, výskyt hospitalizácií pre kardiovaskulárne príhody bol významne nižší v ramene liečby klopidogrelom. g) Bezpečnosť liečby: krvácanie sa vyskytlo u 1,3 % pacientov v placebovom ramene a u 1,7 % pacientov v klopidogrelom ramene (rozdiel nevýznamný), fatálne krvácanie a intrakraniálne krvácanie nebolo rozdielne v oboch ramenách liečby, mierne krvácanie: placebové rameno u 1,3 % osôb versus klopidogrelové rameno u 2,1 % osôb. h) **Primárny cieľ** v podskupine osôb s kardiovaskulárnym ochorením (t. j. u 12 153 pacientov) priaznivo a štatisticky významne ovplyvnil klopidogrel s RR: 0,88 (t. j. pokles príhod o 12 %). Podskupinu pacientov s rizikovými faktormi, ale nie kardiovaskulárnym ochorením, bolo „lep-

šie“ liečiť aspirínom (RR 1,20, rozdiel tiež nevýznamný). V jednotlivých podskupinách kardiovaskulárných ochorení bol lepší klopidogrel ako aspirín, ale štatisticky nevýznamne (ICHS 5 835 pacientov s RR 0,86; cerebrovaskulárne ochorenia 4 320 pacientov s RR 0,84 a periférne vaskulárne ochorenia 2 838 pacientov s RR 0,87), podobne výskyt krvácaní bol vyšší v ramene liečby klopidogrelom, ale rozdiel tiež nebol štatisticky významný. **Záver:** V tejto rozsiahlej klinickej štúdií nebol dostatočne priaznivo ovplyvnený primárny cieľ, t. j. výskyt infarktov myokardu, NCPM, kardiovaskulárnej mortality (pokles o 7,1 % v klopidogrelom ramene oproti placebovému ramenu, ale tento rozdiel nebol štatisticky významný). Štúdia preukázala štatisticky významný 7,7 % pokles parametrov druhotného cieľa (výskyt infarktu myokardu, NCPM, kardiovaskulárnej mortality a rehospitalizácií pre kardiovaskulárne dôvody). Ďalej štúdia CHARISMA preukázala, že u osôb bez kardiovaskulárneho ochorenia klopidogrel nebol lepší ako aspirín a mal viac krvácaní. U osôb s kardiovaskulárnym ochorením preukázala významný 12,5 % pokles príhod (infarkt myokardu, NCPM, kardiovaskulárna mortalita) v klopidogrelom ramene oproti aspirínovému ramenu, pričom krvácanie nebol významne vyšší v klopidogrelom ramene liečby. **2. Výsledky registra RE-ACH (sledovanie jedného roka).** **PG. Steg (Paríž, Francúzsko).** Tento register je mohutný zaradením osôb (> 68 000) s aterosklerotickou (vysokorizikové osoby, ale v klinicky stabilnom stave). Charakteristiky pacientov a ich liečbu sme opísali v inej časti správy. Treba pripomenúť skutočnosť, že 66 % zaradených trpelo symptomatickým ochorením, 16 % osôb polyvaskulárnym ochorením a len 18 % zaradených „nemalo“ klinicky prítomné vaskulárne ochorenie, ale trpelo súčasne viacerými závažnými rizikovými faktormi. Liečba týchto pacientov bola pomerne dobrá, založená na princípoch „evidence based medicíny“ (ACE inhibítory 48 %, sartany 25 %, betablokátory 49 %, antiagregačná liečba 78 % a aspirín sám tu dominoval s 67 % zaradených, hypolipidémiká – najmä statíny 75 % osôb). Na konci prvého roka sledovania boli k dispozícii údaje 63 129 osôb (92,3 % z pôvodne zaradeného súboru). **Výsledky:** a) Charakteristiky súboru po roku: priemerný vek 68,6 roka, 64 % muží, 44 % diabetikov, 72 % s hyperlipidémiou, 82 % s hypertenziou, 40 % s nadhmotnosťou/obezitou. b) Rozdelenie osôb podľa lekárskej špecializácie: praktici (37 %), internisti (33 %), kardiológovia (14 %). c) Mortálne údaje: výskyt „kardiovaskulárnej mortality, infarktov myokardu a NCPM“ bol 3,5 % (samotná kardiovaskulárna mortalita 1,5 %, výskyt nefatálnych infarktov myokardu 1,2 % a výskyt nefatálnych NCPM 1,6 %). d) Výskyt „kardiovaskulárna mortalita – nefatálny infarkt myokardu a NCPM plus kardiovaskulárne hospitalizácie“ bol 12,9 % (tento údaj významne prekročil). e) Výskyt nefatálnych infarktov bol najvyšší v podskupine osôb s ICHS, výskyt nefatálnych NCPM u osôb v podskupine cerebrovaskulárných ochorení a výskyt kardiovaskulárnej mortality u osôb s periférnym arteriálnym ochorením (v diskusii zaznelo, že tieto osoby „patrili“ do podskupiny polyvaskulárneho ochorenia, teda s postihom vo viacerých arteriálnych teritóriách; ak išlo len o samotné periférne arteriálne ochorenie, prognóza týchto osôb bola veľmi dobrá a s nízkou mortalitou). f) U osôb v podskupine s polyvaskulárnym ochorením (spolu asi 16 % so súboru zaradených) bol dvoj- až trojnásobne vyšší výskyt vaskulárných (spomínaných) príhod než u osôb, ktoré trpeli ochorením len v jednom riečisku. g) V priebehu jedného roka sa u 3 % zaradených osôb rozvinulo chronické srdcové zlyhanie. h) Potreba revaskularizačného zákroku: 5 % u osôb v podskupine s ICHS, 1,1 % u osôb s cerebrovaskulárnym ochorením a 11 % u osôb s periférnym arteriálnym ochorením. i) Geografické rozdiely: najvyšší výskyt kardiovaskulárných príhod bol v strednej/východnej Európe (poznámka: Slovensko sa registra nezúčastnilo) a v oblasti stredného východu (tam ale súbor nebol počtom veľký). V oblasti Ázie bolo v Japonsku o 50 % menej kardiovaskulárných príhod ako v ostatnej časti Ázie. j) U žien bola nižšia kardiovaskulárna mortalita ako u mužov, ale mortalita pri cerebrovaskulárných ochoreniach bola u oboch pohlaví podobná. k) Osoby vo veku ≥ 80 rokov mali vyšší výskyt príhod ako osoby mladšie. l) Výskyt krvácaní bol v súbore menej ako 1 %. m) U osôb s periférnym arteriálnym ochorením bol 1,3 % výskyt amputácií (prekva-

pivo vysoké číslo). V závere prezentátor zopakoval podstatné informácie a pripomenul, že ateroskleróza je globálnym ochorením. Náš prístup sa bude pri liečbe odvíjať od charakteristík konkrétneho pacienta – čím bude tento rizikovejší (jedno či viac vaskulárnych teritórií s prítomným ochorením, alebo bez symptomatického ochorenia len s rizikovými faktormi), tým budeme pri liečbe a prevencii agresívnejší. Register bude ďalej analyzovaný najmenej ešte ďalšie tri roky. Očakávame, že tieto údaje prispedia k vzniku algoritmu liečebného postupu.

3. Štúdia APAF (A Controlled Randomized Trial of circumferential Pulmonary Vein Ablation versus Antiarrhythmic Drug Therapy for Curing Paroxysmal Atrial fibrillation: the Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation Trial). C. Papone (Milano, Taliansko). Predsieňová fibrilácia je novou epidémiou a v USA sa očakáva v roku 2050 asi 5,5 milióna postihnutých. Táto arytmia zvyšuje kardiovaskulárnu mortalitu/morbidity asi 1,5 – 2-násobne. Skúsenosti s antiarytmickou liečbou nie sú dobré a vysvetľuje sa to skutočnosťou, že táto arytmia je multifaktoriálneho pôvodu, a preto treba tohto pacienta liečiť osobitne určenou liečbou. Asi 10 rokov trvá diakusia, či farmaká môžu u týchto osôb ovplyvniť arytmogénny substrát. Do popredia sa dostáva aj liečba nefarmakologická (tzv. ablácia). Cieľom štúdie APAF bolo porovnať dva liečebné prístupy u osôb s paroxyzmálnou predsieňovou fibriláciou: cirkumferenčná ablácia okolo pľúcnych vén (rádiovlnová procedúra s modifikáciou tam prítomného arytmogénneho substrátu) versus antiarytmická liečba (amiodarón, flekainid a sotalol). V tejto štúdii sledovali 150 pacientov deväť mesiacov a zistila sa vyššia účinnosť ablačného prístupu (90 % pacientov bez rekurencie arytmie) oproti antiarytmickému prístupu (len 24 % pacientov bez rekurencie arytmie). Zdá sa teda, že v oblasti fibrilácie predsieňovej príbúdajú skúsenosti s nefarmakologickou liečbou, ktorá sa stáva pre chorých dobrou nádejou.

4. ACUTY štúdia (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy Prospective, Randomized Comparison of Heparin plus IIB/IIIa Inhibition and Bivalirudin with or without IIB/IIIa Inhibition in Patients with Acute Coronary Syndromes). GW. Stone (USA). U pacientov s akútnym koronárnym syndrómom je indikovaná revaskularizačná liečba a sprevádza ju antiagregačná liečba (aspirín, klopidogrel, inhibítory glykoproteínu IIB/IIIa). Miesto má v akútnom období heparín (nefrakcionovaný alebo nízkomolekulárny). Nedávno sa do tejto „arény“ dostal bivalirudín (priamo trombínový inhibítor) s ambíciou nahradiť heparín. Do štúdie vstúpilo 13 800 pacientov s non-STEMI akútnym koronárnym syndrómom. Priemerný vek 63 rokov, 70 % mužov, diabetes (28 %), hypertenzia (66 %), hyperlipidémia (70 %). Randomizácia bola do troch liečebných ramien: a) heparín (buď konvenčný alebo nízkomolekulárny) plus inhibítor glykoproteínu IIB/IIIa, b) bivalirudín + inhibítor IIB/IIIa a c) bivalirudín sám. **Výsledky:** a) Výskyt klinických príhod v heparínovej podskupine na treť deň bol 11,7 % a v bivalirudínovej podskupine 11,8 % (teda účinnosť rovnaká), b) výskyt krvácania (5,7 % vs 5,3 %) podobný. c) Výskyt jednotlivých kardiovaskulárnych príhod v oboch ramenách podobný (osobitne treba riešiť ischemiu revaskularizačne). d) Najlepší bol efekt liečby tam, kde sa bivalirudín dával sám, bolo tu aj najmenej krvácaní. e) Aj v podskupinách sa efekt zachoval (obe pohlavia, rôzny vek, rôzne charakteristiky pacientov). **Záver:** Bivalirudín môže byť dobrou náhradou používania heparínu u týchto pacientov, vyvoláva menej krvávacích príhod.

5. Štúdia HOPE-2 (Homocysteine Lowering in Stable Chronic Vascular Disease. The Heart Outcomes Prevention Evaluation). Eva Low. Asi v roku 1969 vznikla „homocysteínová teória“ aterosklerózy (u detí s vrodenou poruchou metabolizmu homocysteínu, tzv. homocysteinúrii sa preukázal predčasný a zvýšený výskyt prejavov aterosklerózy). Experti dokázali, že homocysteín zvyšuje v organizme oxidatívny stres, narušuje funkciu endotelu, vyvoláva poškodenie vaskulatury a zvyšuje trombogenicitu. Podávanie vitamínov (B₆ a B₁₂) a kyseliny listovej týmto efektom zabráňuje. Cieľom štúdie HOPE-2 bolo dokázať, či práve vplyv liečby vitamínmi (B₆ a B₁₂ a kyselina listová) sa v dlhom liečebnom režime (päť rokov) prejaví v porovnaní s liečbou placebom (iná liečba podľa rozhodnutia investigátorov, ale bez vitamínov) poklesom výskytu veľkých kardiovaskulárnych príhod. Štúdia bola randomizovaná a dvojito slepá, bolo v nej 5 000 pacientov (70 % z krajín, kde fortifikujú stravu kyselinou listovou a 30 % osôb z krajín, kde fortifi-

kácia nie je). Predpokladom zaradenia boli vek ≥ 55 rokov, stabilná forma ICHS, s viacerými rizikovými faktormi (hypertenziou, diabetom, hyperlipidemiou). **Primárny cieľ:** Spoločný výskyt kardiovaskulárnej mortality/infarktov myokardu/NCPM. **Druhý cieľ:** Výskyt „všetkých“ ischemických príhod (parametre primárneho cieľa plus nestabilná angína pectoris, výskyt revaskularizácií). Charakteristiky zaradených pacientov: priemerný vek 69 rokov, 72 % muži, ICHS bola prítomná u 82 % osôb, prekonaný infarkt myokardu malo 54 % osôb, prekonanú NCPM malo 8,7 % osôb, hypertenziu (55 %), diabetes (40 %), priemerný TK 139/77 mmHg, priemerný BMI (29,6), boli dobre liečení, pretože mali normálne parametre sérových lipidov (celkový cholesterol 4,8 mmol/l, LDL-CH 2,7 mmol/l, HDL-CH 1,2 mmol/l, triglyceridy 2,02 mmol/l), normálna bola aj kreatinínémia. Liečba pacientov: aspirín (> 80 %), betablokátory (50 %), hypolipidemiká (75 % na konci štúdie a 60 % na začiatku), ACE inhibítory (65 %), diuretiká (25 %), sartany (5 % osôb). Adherencia k liečbe bola dobrá (viac ako 90 % osôb dodržovalo liečebný režim päť rokov). Kontrola sérových koncentrácií preukázala užívanie vitamínov: kyselina listová v sére stúpila dvojnásobne, vitamín B₆ šesťnásobne a vitamín B₁₂ dvojnásobne. Rozdiel v koncentráciách sérového homocysteínu bol 3,2 μ mol/l, na konci štúdie 9,7 μ mol/l vo vitamínovej podskupine a 12,9 μ mol/l v placebovej podskupine. Výsledky štúdie HOPE-2: a) Výskyt príhod primárneho cieľa: 18,8 % v aktívne liečenom ramene vs 19,8 % v placebovom ramene, rozdiel štatisticky nevýznamný. b) Rozdiel vo výskyte jednotlivých príhod (kardiovaskulárna mortalita, výskyt infarktov myokardu a výskyt všetkých „ischemických“ príhod) sa nepreukázal. Jediné v podskupine NCPM bol o 25 % nižší výskyt týchto príhod v aktívne liečenom ramene (nepredpokladá sa však, že pre túto indikáciu sa bude liečba odporúčať, týmto prekvapivým výsledkom štúdie sa budú zaoberať ďalšie analýzy). c) Aj v jednotlivých podskupinách pacientov (obe pohlavia, rôzne vekové skupiny, diabetici a nediabetici, ...) sa potvrdil hlavný výsledok. d) V prípade analýzy „všetkých ischemických príhod“ boli na tom horšie aktívne liečené osoby: pri nestabilnej angíne pectoris RR 1,24 (štatisticky nevýznamné), srdcovom zlyhaní RR 1,18 (NS) a pri potrebe revaskularizácií RR 1,10 (NS). Liečba nezvyšila nárast malignít a neovplyvnila výskyt tromboembolických príhod ani výskyt fraktúr. **Záver:** Štúdia HOPE-2 nepotvrdila, že liečba vitamínmi (B₆, B₁₂, kyselinou listovou) zlepšuje osud pacientov so stabilnou formou ICHS vo veku ≥ 55 rokov ovplyvnením hladiny sérového homocysteínu. Túto liečbu preto neodporúčajú. Potvrdila výstupy klinickej štúdie NORVIT s výnimkou, že štúdia HOPE-2 nepotvrdila pronkologický potenciál liečby vitamínmi. Sú ešte iné štúdie, ktoré prebiehajú, napríklad štúdia VISP. Tento výsledok (hoci negatívny) je dôležitý vzhľadom na verejnú zdravie.

ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound – Derived Coronary Atheroma Burden) štúdia (the Effect of very low LDL-C levels on Regression of Coronary Atherosclerosis). S. Nissen. Ateroskleróza sa pokladá za generalizované arteriálne ochorenie s parametrami chronického zápalu. Veľmi dobre môžeme tento proces pozorovať (a do neho zasahovať a zmeniť „merať“ či monitorovať) pomocou IVUS (intravaskulárneho ultrazvukového vyšetrenia). V uplynulej dekáde viaceré statínové štúdie prispeli k poznaniu procesu „aterogenézy“ a umožnili tento proces spomaliť/pribrzdiť (doteraz však nebola preukázaná regresia aterosklerotických zmien pomocou statínov). V tejto štúdii bolo ambíciou liečby dostať sa v priemere na nižšiu hladinu sérového LDL-CH ako je 80 mg/dl (rosuvastatín 40 mg/d vs placebo, t. j. iná liečba). Štúdia trvala dva roky. Zaradili do nej pacientov, ktorí doteraz statíny neužívali a pri koronárnej angiografii vykazovali > 20 % stenózu a v oblasti najťažšieho postihnutia < 50 % stenózu aspoň v dĺžke segmentu 40 mm. Zaradené osoby nesmeli mať v minulosti realizovanú angioplastiku a neprekonali infarkt myokardu. Spočiatku bolo k dispozícii 1 183 pacientov, randomizovaných bolo 507 z nich (USA, Kanada, Európa, Austrália), ale dobré vyhodnotenie vyšetrením IVUS bolo dostupné „len“ u 349 pacientov. **Vstupné charakteristiky zaradených:** priemerný vek 59 rokov, 70 % muži, priemerná hmotnosť 85 kg, BMI (28), všetci mali dobrú (podľa evidence base) liečbu. Po intervencii (40 mg denne rosuvastatí-

nom) sa sérové lipidy zmenili takto: LDL-CH klesol významne (130,4 mg/dl východisková hodnota na 60,8 mg/dl koncová hodnota v štúdiu, t. j. s redukciou o 53,2 %. Ide o najnižšiu sérovú hodnotu LDL-CH v statínových štúdiách. HDL-CH sa zvýšil (zo 43,1 mg/dl na 49 mg/dl, nárast až o 14,7 %), triglyceridy klesli (zo 152 mg/dl na 122 mg/dl) a pomer LDL-CH/HDL-CH sa upravil z 3,2 na hodnotu 1,3. *Výsledky štúdie:* a) Regresia aterosklerózy bola u 63,6 % pacientov (podľa IVUS) v priemere a u 78,1 % pacientov (IVUS analýza v mieste pri vstupe do štúdie maximálnych zmien v koronárnej tepne). b) Progresa aterosklerózy nastala u 36,4 % (prípadne 21,9 %) pacientov (analýza ako v predchádzajúcom prípade). c) V priemere došlo k poklesu objemu aterosklerotických plakov o 12,5 mm³ (v mieste maximálneho koronárneho postihnutia, t. j. zmenšenie plaku v priemere o 6,8 %). d) Tieto zmeny boli rovnaké vo všetkých podskupinách liečených (obe pohlavia, nezáležalo na veku, na BMI a ani na liečbe pacientov). e) Liečba bola bezpečná (nepatrný nárast parametrov pečenných testov, nepatrný nárast CPK v sére). *Záver* sa potvrdil, došlo k regresii aterosklerózy (merané pomocou vyšetrenia IVUS). Liečba bola bezpečná. K regresii dochádza pomaly, t. j. liečba musí trvať aspoň dva roky. Možno je, že okrem poklesu LDL-CH sa tu uplatnil i nárast HDL-CH.

Štúdia ARMYDA-3 (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Dysrhythmias After Cardiac Surgery). G. Patti (Taliansko). Išlo o randomizovanú klinickú štúdiu s použitím atorvastatínu, ktorá analyzovala vplyv atorvastatínovej liečby na redukcii výskytu postoperačnej predsieňovej fibrilácie u pacientov podstupujúcich kardiochirurgický zákrok. Asi 40 % pacientov má po kardiochirurgickom zákroku výskyt predsieňovej fibrilácie a táto ovplyvňuje (nepriaznivo) morbiditu/mortalitu operovaných osôb. Marin a spol. (Am J Cardiol 2006;97:55-) preukázali, že liečba statínmi po kardiochirurgickej operácii znižuje výskyt predsieňovej fibrilácie. V tejto štúdiu bolo zaradených do sledovania 200 pacientov, ktorí počas týždňa obdržali alebo atorvastatín, alebo placebo a potom podstúpili kardiochirurgický zákrok. Hodnotili sa následne dve časové obdobia: sedem dní po operácii a 30 dní po operácii. Sledoval sa výskyt arytmií (12-zvodové EKG, telemetria). Do štúdie nezaradili osoby s kontraindikáciou liečby statínmi, osoby s porušenou renálnou a hepatálnou funkciou, osoby s vývojom ťažkej kardiálnej dekompenzácie či šoku po operácii. *Primárny cieľ:* Výskyt predsieňovej fibrilácie (trvania > 5 min). *Druhý cieľ:* Výskyt fibri-

lácie predsiení a hodnota CRP v sére, výskyt závažných kardiovaskulárnych príhod. *Charakteristiky zaradených:* priemerný vek 67 rokov, 67 % muží, diabetes (42 %), dobrá EF. Dve tretiny zaradených podstúpilo operáciu aorto-koronárneho by-passu. *Výsledky:* a) Výskyt prípadov predsieňovej fibrilácie bol v sledovanom období 35 % v atorvastatínovom ramene liečby a 57 % v placebovom ramene liečby (rozdiel bol štatisticky významný – činil 60 %, t. j. RR 0,40). b) Výskyt kardiovaskulárnych príhod počas hospitalizačného pobytu bol v oboch liečebných skupinách podobný. c) Trvanie hospitalizačného pobytu (6,3 dňa v atorvastatínovej podskupine versus 6,9 dňa v placebovom ramene, rozdiel nevýznamný). d) U osôb, kde recidovala predsieňová fibrilácia, bol vysoký sérový CRP (oproti hodnote sérového CRP v podskupine osôb bez recidív predsieňovej fibrilácie). e) V atorvastatínovom ramene liečby bolo menej prípadov NCPM (obdobie do 30 dní od operácie, výskyt príhod však všeobecne nebol veľký). *Záver:* Predliečenie pacientov, ktorí čakajú na kardiochirurgickú operáciu atorvastatínom, významne znižuje výskyt predsieňovej fibrilácie (a s ňou spojených klinických príhod), taktiež významne znižuje hladinu sérového CRP (zdá sa, že potlačenie zápalovej aktivity v organizme sa prejaví poklesom výskytu predsieňovej fibrilácie).

PC štúdia (the Physical Counterpressure Manoeuvre Trial: Study on the Effectiveness of Physical Counterpressure Manoeuvre in Preventing Vasovagal Syncope). N. van Dijk. Vazovagálna synkopa býva v klinickej praxi veľmi častá. V tejto oblasti nie je k dispozícii EBM liečba. Táto štúdia hľadala pre týchto pacientov jednoduchý liečebný postup. Do štúdie vstúpili osoby s minimálne tromi synkopami v uplynulých dvoch rokoch, alebo osoby s jednou synkopou a tromi presynkopami v poslednom roku, vek: 16 – 70 rokov. 223 osôb randomizovali v pomere 1 : 1 tieto osoby do dvoch ramien: konzervatívne rameno liečby (edukácia pacientov podľa dnešných zvyklostí) versus tá istá edukácia plus fyzikálne manévry (prekriženie nôh s príslušným protitlakom, alebo hand-grip alebo protitiah spojených rúk v dlani). Sledovanie pacientov trvalo 1 až 4 mesiace a v tomto období bolo o 20 % menej rekurencií synkop v intervenčnej skupine. Čiže príslušné postupy sú užitočné pri prevencii synkop.

Prof. MUDr. Ján Murín, CSC.

I. interná klinika FNŠP, pracovisko Staré mesto, Bratislava