

AKUTNÍ KARDIOLOGIE NA KONGRESU EVROPSKÉ KARDIOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI V MNICHOVĚ 2004

Petr Janský

Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

Interv Akut Kardiolog 2004;3:219–220

Na letošním sjezdu Evropské kardiologické společnosti v Mnichově byly prezentovány výsledky několika významných klinických studií věnovaných farmakoterapii akutních koronárních syndromů.

Otázce časného zahajování léčby statiny se věnovaly 2 studie prezentované v hot-lines – A to Z a PRINCESS.

Výsledky fáze Z studie A to Z přednesl dr. Blazing z Duke University v Durhamu v USA. Studie byla současně publikována v časopise JAMA. Bylo do ní zařazeno 4497 vysoce rizikových pacientů ve věku 21–80 let s akutním koronárním syndromem bez ST elevací i s ST elevacemi, kteří měli vstupní hodnoty celkového cholesterolu $\leq 6,4$ mmol/l. Pacienti byli léčeni podle současných guidelines – téměř všichni dostávali kyselinu acetylsalicylovou a betablokatory a tři čtvrtiny byly léčeny ACE inhibitory nebo blokátory angiotenzinu II. Ještě před randomizací bylo katetrizačně revaskularizováno 40% pacientů. Průměrně 3,7 dne po začátku symptomů byli pacienti randomizováni buď k okamžité léčbě simvastatinem v dávce 40 mg denně po dobu jednoho měsíce s následným zvýšením na 80 mg denně nebo k méně agresivní léčbě placebem po dobu čtyř měsíců a poté simvastatinem v dávce 20 mg denně. Dosažené hodnoty LDL cholesterolu byly ve skupině léčené vyššími dávkami simvastatinu významně nižší. Primární endpoint studie (kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu, rehospitalizace pro recidivu akutního koronárního syndromu a CMP) se vyskytl u 16,7% pacientů léčených méně intenzivně a u 14,4% pacientů léčených agresivněji. Toto 11% relativní snížení rizika však nedosáhlo statistické významnosti. Z dalších sledovaných endpointů byla u intenzivněji léčené skupiny statisticky významně snížena pouze kardiovaskulární mortalita a výskyt srdečního selhání. Ve skupině léčené 80 mg simvastatinu se významně častěji vyskytly myopatie definované jako více než desetinásobné zvýšení kreatinkinázy spojené se svalovými příznaky. V intenzivně léčené skupině bylo zaznamenáno také častější zvýšení AST a ALT.

Autoři uvedli, že jednou z příčin pouze statisticky nevýznamného trendu ve prospěch intenzivní statinové léčby byl nižší než očekávaný výskyt endpointů a vyšší procento vysazení hypolipidemik. Určitou roli mohl sehrát i vysoký podíl pacientů léčených inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa. Studie A to Z znovu upozornila na fakt, že klinický benefit statinů v časných fázích akutního koronárního syndromu nemusí souviset jen s dosaženými hodnotami LDL-cholesterolu, ale pravděpodobně důležitou roli hrají i další (např. protizánětlivé) účinky této léčby.

Původním plánem studie PRINCESS, jejíž závěry prezentoval dr. Wright z Rochesteru, bylo porovnat u 3605 pacientů s akutním infarktem myokardu léčbu cerivastatinem v dávce 0,4 mg denně s tříměsíční léčbou placebem. Léčba byla zahajována nejčasněji ze všech podobných studií – do 48 hodin od vzniku příznaků. Po uplynutí 3 měsíců již všichni pacienti dostávali 0,4–0,8 mg cerivastatinu. Studie mělo být původně dvouletá, ale vzhledem ke stažení cerivastatinu z trhu byla ukončena předčasně. V té době bylo randomizováno 2000 pacientů. Doba sledování byla zkrácena na 4,5 měsíce, přičemž tento zkrácený interval absolvovala méně než polovina pacientů. Přes uvedené nedostatky vykázal primární endpoint (kardiovaskulární mortalita, infarkt myokardu, CMP a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo srdeční selhání) trend ke snížení v časně léčené skupině. Rekurentní koronární ischemie se vyskytla u signifikantně menšího počtu pacientů léčených časně.

Přestože ani jedna z obou uvedených studií nedosáhla předem definovaného cíle, převládá hodnocení, že jejich závěry jsou více méně v souladu s dříve publikovanými výsledky studií jako PROVE IT – TIMI 22 nebo MIRACL a podporují časnou léčbu statiny u širokého spektra pacientů s akutními koronárními syndromy.

Pravděpodobně poslední naděje pro antibiotickou léčbu akutních koronárních syndromů pohasly po prezentaci výsledků antibiotické části studie PROVE IT – TIMI 22 (dr. Cannon z Bostonu). Hlavním cílem této

studie bylo srovnání léčby pravastatinem v dávce 40 mg s atorvastatinem v dávce 80 mg. Pacienti však byli randomizováni ještě k dlouhodobé léčbě antichlamiidovým antibiotikem gatifloxacinem nebo placebem. Gatifloxacin byl podáván v dávce 400 mg denně po dobu 10 dní každý měsíc s následným 20 denním intervalem bez léčby. Průměrná délka terapie byla 1,6 roku. Po uplynutí studie se obě skupiny ve výskytu primárních ani sekundárních ukazatelů nelišily. Ani analýza podskupin (např. podle hodnot CRP) nenalezla žádnou kategorii pacientů, která by z léčby gatifloxacinem měla prospěch. Nebyl nalezen vztah mezi účinností léčby a titry protilátek nebo přítomností chlamidiové DNA v leukocytech. Podávání gatifloxacinu vedlo k mírnému prodloužení intervalu QTc a k nesignifikantně vyšší incidenci nově vzniklého diabetu.

Negativní výsledek této studie byl podpořen podobně neúspěšnou studií ACES, která testovala dlouhodobé podávání azitromycinu u pacientů s chronickou ICHS (dr. Grayston ze Seattlu).

Význam glukózového metabolismu pro pacienty s akutním infarktem myokardu dobře dokumentovala švédská studie GAMI (Glucose abnormalities in patients with myocardial infarction), jejíž výsledky prezentoval Lars Rydén ze Stockholmu.

Cílem této studie bylo jednak dokumentovat četnost výskytu poruch metabolismu glukózy při infarktu, jednak prokázat, že tyto poruchy je možno detekovat již velmi časně po vzniku koronární příhody. Autoři se zároveň pokusili posoudit schopnost porušené glukózové tolerance predikovat dlouhodobý osud nemocných.

Do studie GAMI byli prospektivně zařazováni pacienti do 80 let věku přijatí pro akutní infarkt myokardu do 2 nemocnic v letech 1998–2000. Pacienti neměli známou anamnézu diabetu, vstupní hladina glykémie byla $< 11,1$ mmol/l a hladina kreatininu < 200 mmol/l.

Průměrná hodnota glykémie při přijetí byla 6,5 mmol/l.

U všech pacientů byl proveden orální glukózový toleranční test po přijetí do nemocnice,

při propuštění a po 3 a 12 měsících. Abnormální glukózová tolerance diagnostikovaná během hospitalizace přetrvávala i při následných vyšetřeních a měla silný prediktivní význam pro následný rozvoj diabetu i kardiovaskulárních komplikací. Během téměř tříletého sledování se kompozitní kardiovaskulární endpoint vyskytl u 31 pacientů, 28 z nich mělo abnormální glukózovou toleranci při úvodní hospitalizaci.

Abnormální glukózová tolerance byla nejsilnějším prediktorem kardiovaskulárního rizika spolu s předchozím infarktem myokardu nebo cévní mozkovou příhodou.

Ze studie GAMI tedy vyplývá, že pacienti s akutním infarktem myokardu mají velmi dobrou prognózu, pokud mají normální metabolismus glukózy. Naproti tomu porucha glukózové tolerance znamená výrazné zvýšení rizika. Autoři proto uzavírají, že je proto vhodné u všech pacientů s infarktem provádět

orální glukózový toleranční test ještě před ukončením hospitalizace.

Poněkud překvapivý pohled na problematiku intervenční léčby pacientů s akutními koronárními syndromy bez elevací ST segmentu přinesla nizozemská studie **ICTUS** (Invasive versus conservative treatment in unstable coronary syndromes).

Tato studie testovala hypotézu, že časná invazivní strategie je lepší než selektivní invazivní léčba u pacientů s akutními koronárními syndromy bez elevací ST úseku se zvýšenými hladinami troponinu T. Pacienti v selektivním ramenu studie měli prováděnu koronární angiografii a revaskularizaci pouze v případě refrakterní ischémie nebo pozitivního zátěžového testu před propuštěním z nemocnice. Do studie bylo ve 42 nizozemských centrech během 2 let randomizováno 1201 pacientů. Průměrná doba do provedení koronarografie byla v časně

invazivní skupině 19 hodin a v selektivní skupině 142 hodin. Po jednom roce sledování byla koronarografie provedena u 73 % pacientů zařazených do invazivní skupiny a u 47 % v selektivní skupině. Jak uvedl za autory studie dr. De Winter z Amsterdamu, incidence kombinovaného primárního endpointu (smrt, infarkt myokardu a rehospitalizace pro recidivu akutního koronárního syndromu) se v obou skupinách nelišila. Pacienti léčení časně invazivní strategií měli statisticky významně častěji infarkty myokardu (14,6 vs 9,4 %, p 0,006). Ve skupině selektivní byly zase častější rehospitalizace (7,0 vs 10,9 %, p 0,017). Autoři proto uzavírali, že obě strategie jsou u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseku a zvýšenými hodnotami troponinu ekvivalentní. Tento výsledek je tak poněkud v rozporu se současnými guidelines, která dávají přednost časně invazivní strategii.