

NOVINKY ZE SVĚTOVÉHO KARDIOLOGICKÉHO KONGRESU V BARCELONĚ, 2.–6. ZÁŘÍ 2006

Stanislav Janoušek¹, Ota Hlinomaz²

¹Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice, ²I. interní-kardioangiologická klinika FN u sv. Anny, Brno

Interv Akut Kardiolog 2006;5:262–265

Letos se ve dnech 2.–6. září sešel každoroční evropský kardiologický kongres pořádaný European Society of Cardiology v Barceloně s celosvětovým pořádaným World Heart Federation, jak tomu nyní bývá pravidelně každé čtyři roky. Katalánská metropole letos umožnila konání ve zcela novém kongresovém centru, kde probíhala jednání současně ve 30 sálech.

Kongres byl slavnostně zahájen španělskou královnou Sofií, která v úvodním projevu zdůraznila velký význam, ale současně také velkou nákladnost léčení kardiovaskulárních onemocnění, která se proto nemůže dostatečně rozvíjet v rozvojových zemích. Zdůraznila ale také zanedbávání jednoduchých, levných a všeobecně dostupných opatření jako je dieta, pravidelná fyzická zátěž a omezení kouření, které přitom hrají obrovskou a nezastupitelnou roli v prevenci těchto onemocnění.

Hlavním tématem letošního kongresu bylo stárání a kardiovaskulární onemocnění vyplývající z trendu k celkovému stárnutí populace ve vyspělých zemích. Česká republika se podílela aktivně na programu kongresu četnými odbornými sděleními a celá řada našich kardiologů předsedala odborným sekcím. Za další velký úspěch české kardiologie je možné označit skutečnost, že se ve volbách do nového výboru ESC prosadil náš kandidát profesor Petr Widimský do pozice viceprezidenta této organizace.

Během pěti dnů konání kongresu zaznělo takřka 11 tisíc odborných sdělení ve formě přednášek a posterů. Kromě přelomových informací a pozorování o potažovaných stentech v intervenční kardiologii zaznělo kupodivu pouze několik zásadních sdělení věnovaných problematice neintervenční akutní kardiologie.

Problematickou podávání infuzí s glukózou, inzulinem a kaliem (tzv. GIK terapie) u akutních STEMI se zabýval prof. Diaz z Argentiny při rozboru studií **OASIS-6** a **CREATE-ECLA**. Studie CREATE-ECLA byla zaměřena na zhodnocení reálného přínosu tzv. GIK terapie (glukóza, inzulin, kalium) u nemocných se STEMI především po stránce mortality, kardiogenního šoku a srdečních zástav. Již mnoho let se předpokládá synergický příznivý účinek této trojkombinace vyplývající u glukózy z podpory energetického metabolismu myokardu, u podávání inzulinu ze snížení plazmatické koncentrace volných mastných kyselin a potlačení jejich využití v metabolismu, a z významného snížení rizika závažných komorových arytmií při podávání kalia. Poprvé byla obdobná strategie použita s úspěchem v randomizované studii **DIGAMI** u diabetiků s akutním infarktem myokardu (AIM), kde se projevilo příznivé ovlivnění nejen krátkodobé ale dokonce i dlouhodobé (delší jak tříleté) mortality.

Doposud bylo před studií CREATE-ECLA provedeno 16 menších randomizovaných studií s použitím této strategie (i když s různými koncentracemi a dávkami GIK) zahrnující cca 5000 nemocných, jejichž metaanalýza vykazovala redukci mortality o 18%. U podskupiny užívající vysoké dávky GIK došlo dokonce až k redukci o 30%.

Proto byla provedena studie CREATE-ECLA, která byla vlastně analýzou spojení dvou nezávislých studií CREATE (Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction) a ECLA (Estudios Cardiológicos Latin

America Study Group 2 GIK Full Scale Trial) v designu 2×2. Celkem zhruba 20 000 nemocných bylo randomizováno 1:1 do skupin léčených GIK terapií a placebem. GIK skupina byla léčena 24hodinovou infuzí, obě skupiny byly dále randomizovány k 7denní léčbě reviparinem verus placebem). Vstupním kritériem byl STEMI do 12 hod od vzniku potíží, vylučovacím DM II. typu, kreatinin < 167 μmol/l nebo hyperkalémie.

Primárním end-pointem byla 30denní mortalita, sekundárním srdeční zástava, kardiogenní šok nebo reinfarkt. Studiovou GIK infuzí byl roztok 25% glukózy doplněný 50 j inzulinu/l a 80 mmol kalia/l. Byla podávána po dobu 24 hodin (i během event. probíhající koronární angioplastiky). Mezi oběma skupinami nebyl žádný rozdíl v základních demografických datech, tělesné váze, vstupním krevním tlaku, srdeční frekvenci, lokalizaci IM, době do příchodu, jakož i stavu levé komory srdeční dle Killipa, stejně jako v další léčbě. Základní reperfuční terapií byla IV trombolýza, kterou bylo léčeno více jak 70% nemocných obou skupin, pouze kolem 9% nemocných obou skupin bylo léčeno primární PCI. Nelišila se ani 30denní mortalita v obou skupinách (10,0% ve GIK skupině, 9,7% v kontrolní) ani výskyt srdečních zástav (1,4% vs. 1,5%), kardiogenního šoku (6,6% vs. 6,3%) ani reinfarktů (2,3% vs. 2,4%). U léčených GIK byl zjištěn vyšší výskyt hyperkalémie, flebitid a kupodivu i symptomatické hypoglykémie.

Závěrem shrnul, že vysoké dávky GIK v infuzích u nemocných se STEMI (bez DM II. typu) nemají příznivý efekt na mortalitu, vznik srdeční zástavy nebo vývoj kardiogenního šoku či reinfarktů.

Prof. Lablanche z Francie, oficiální diskutující k tomuto tématu, uvedl, že léčba infuzí GIK byla do roku 2003 součástí oficiálních evropských guidelines pro léčbu AIM, což zřejmě bude díky těmto výsledkům nutné změnit. Dále ukázal, že tato léčba byla ve studii především nepříznivá u nemocných se vstupní glykemií < 7 mmol/l, naproti tomu u léčených PCI byl silný trend k příznivějším výsledkům při podání GIK infuze.

Zmínil také statisticky významně příznivý vliv GIK terapie u nemocných bez srdečního selhání zjištěný v předchozí studii GIPS. Na základě výsledků studie CREATE - ECLA byla předčasně ukončena větev studie OASIS-6, která při analýze ukázala zajímavý časný hazard u léčených GIK (zvýšení mortality a srdečního selhání během prvních tří dnů po AIM) kompenzovaný pozdním benefitem (přesně obrácený výsledek v následujícím období 4. až 30. dne). Dále předdeslal, že jedním z důvodů vyššího výskytu srdečních selhání v obdobných studiích byla velká objemová zátěž u nemocných léčených GIK. Souhlasil se závěrem, že na základě posledních rozsáhlých randomizovaných studií nelze globální podávání GIK infuzí u nemocných s AIM doporučit. Zvláště je nutno zdůraznit pečlivé monitorování bilance tekutin, glykémie a sérových koncentrací kalia během prvních dní léčby AIM. Zdůraznil také, že nyní již je známo, že zvýšená vstupní glykémie u AIM je významným negativním prognostickým faktorem, a proto nemohou být výsledky studie CREATE-ECLA interpretovány tak, že těmto nemocným nebude podáván inzulin.

doc. MUDr. Stanislav Janoušek, CSc.

Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice

e-mail: stanislavjanousek@hotmail.com

Prof. Mehta z Kanady seznámil s příznivými výsledky podávání fondaparinu u nemocných s akutními koronárními syndromy získanými z analýzy studií OASIS-5 a OASIS-6.

Fondaparin je čistý inhibitor faktoru X, který je možno podávat 1x denně subkutánně. Má celou řadu výhod – rychlý nástup účinku, 100% biologickou dostupnost, a kromě cílové vazby se nepodílí na metabolismu. Na rozdíl od nefrakcionovaného heparinu (UFH) nebo nízkomolekulárního (LMWH) není derivátem organických produktů, ale je vyráběn čistě synteticky. Předchozí studie ukázaly při podávání v rámci prevence hluboké žilní trombózy zřetelně lepší výsledky než enoxaparin. Studie **OASIS-5** zahrnuje více jak 20 000 pacientů s non-STEMI a podávání fondaparinu vedlo k redukci výskytu krvácení o 50 % oproti enoxaparinu při jinak srovnatelném klinickém efektu. Studie OASIS-6 se zúčastnilo zhruba 12 000 nemocných se STEMI léčených IV trombolýzou, primární, časnou i rescue PCI i nereperfuze. Zde podávání fondaparinu vedlo k příznivému ovlivnění mortality i reinfarktů bez zvýšeného rizika závažného krvácení. V obou skupinách došlo u nemocných léčených fondaparinem k poklesu nejen kardiovaskulární ale i nekardiovaskulární mortality. Cílem této analýzy bylo posoudit efekt podávání fondaparinu i u všech skupin nemocných s akutními koronárními syndromy (AKS) ve srovnání s heparinem a enoxaparinem i s placebem a podrobně analyzovat jeho působení, a to i u léčených intervenčně i neintervenčně. Mezi jednotlivými skupinami nebyl rozdíl v základních demografických i klinických datech ani ve způsobu léčby.

Oproti placebu vykazoval fondaparin významnou 30denní redukci mortality i kombinovaného end-pointu zahrnujícího kromě mortality také reinfarkty a mozkové příhody. Tento kombinovaný end-point byl statisticky významně nižší i proti léčeným heparinem i LMWH a i při porovnání všech nemocných léčených fondaparinem s ostatními. Výskyt závažných krvácení byl zřetelně nižší u léčených fondaparinem nejen oproti heparinům, ale dokonce i proti placebu.

Při PCI vedlo podávání fondaparinu především k významné redukci rizika závažných krvácení. Mortalita, reinfarkty a mozkové příhody byly srovnatelné v obou skupinách.

Závěrem shrnul, že podávání fondaparinu bylo přínosem po stránce redukce primárního end-pointu (smrt, reinfarkt nebo mozková příhoda) ve všech skupinách nemocných s akutními koronárními syndromy i po stránce redukce významných krvácivých komplikací. Fondaparin je tč. jediným antitrombotikem, které redukuje mortalitu i výskyt závažných krvácení oproti heparinům (frakcionovanému i nefrakcionovanému). To činí fondaparin velmi nadějným lékem při léčbě všech skupin nemocných s AKS včetně PCI.

Toto nadšení pro podávání fondaparinu poněkud tlumil ve svém vystoupení designovaný diskutující prof. Simoons z Holandska. Zatím nedoporučuje podávání fondaparinu u nemocných léčených primární PCI na rozdíl od ostatních PCI zákroků, s čímž souhlasil i prof. Mehta. Mezi oběma přednášejícími nedošlo ke shodě v otázce podávání fondaparinu u nemocných léčených clopidogrelem nebo GP IIb/IIIa blokátory. Prof. Simoons doporučoval v těchto případech ještě zatím opatrnosti, ale prof. Mehta oponoval s tím, že analýza OASIS studií ukazuje v obou těchto případech zřetelný profit při aplikaci fondaparinu oproti heparinu (UFH i LMWH) nejen ve smyslu redukce výskytu krvácivých komplikací ale i mortality, reinfarktů a mozkových příhod (viz tabulka 1).

Prof. Boettiger z Heidelbergu přednesl výsledky studie TROICA (The Thrombolysis in Cardiac Arrest Trial). V úvodu zdůraznil, že kromě kardiopulmonální resuscitace (KPR) zatím nemáme žádnou vhodnou léčbu u mimonemocničních oběhových zástav a mortalita takových nemocných je proto zatím extrémně vysoká. Proto byla provedena studie TROICA, jejímž cílem bylo v randomizované studii posoudit trombolytickou léčbu IV bolusově podanou tenekteplázou (TNK) u pacientů, kteří prodělali KPR pro srdeční zástavu mimo nemocnici. Vycházelo se z v předchozích pozorováních ověřeného předpokladu, že kolem 70 % těchto nemocných má jako základní vyvolávající příčinu AIM nebo akutní plicní embolizaci, což jsou obě onemocnění, u kterých je indikována intravenózní trombolytická léčba. Také příznivé výsledky předchozích menších pilotních studií tuto ideu podporovaly. Avšak studie TROICA plánovaná pro 1 050 nemocných léčených paramediky skončila velkým zklamáním a byla předčasně ukončena, když mezi

Tabulka 1. Analýza srovnání účinku fondaparinu s heparinem ve studiích OASIS-5 a 6. 30denní sdružený end-point (mortalita, AIM nebo mozková příhoda) u léčených clopidogrelem a GP IIb/IIIa blokátory

Léčba	počet pacientů	Enoxaparin/UFH (%)	Fondaparin (%)
Clopidogrel/ticlopidin	18 141	7,3	6,6
Bez clopidogrelu/ticlopidinu	8 371	9,4	8,5
GP IIb/IIIa blokátory	5 408	9,5	8,6
Bez GP IIb/IIIa blokátorů	21 104	7,6	6,9

Tabulka 2. Pětileté výsledky studie Prague-2

	Trombolýza	Transport k přímé PCI	p
Úmrtí/IM/CMP/TVR	73,3	58,5	<0,0001
Úmrtí	43,3	36,5	0,0417

IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, TVR – nutnost opakované revaskularizace infarktové tepny

Tabulka 3. Definice trombózy stentu podle Academic Research Consortium (ARC)

Jistá	Průkaz angiografický nebo patologický
Pravděpodobná	Nevysvětlené úmrtí během 30 dnů po implantaci stentu IM v povodí tepny se stentem bez angiografického průkazu
Možná	Nevysvětlené úmrtí po více než 30 dnech od implantace stentu

oběma skupinami (léčených TNK vs. placebo) byl jen nevýznamný rozdíl jak po stránce 24hodinové (62,1 % u placeba a 64,6 % u léčených IV TNK), tak i 30denní mortality (79,8 % vs. 81,8 %). Přitom byla zachycena zcela pochopitelná tendence k vyššímu výskytu závažných krvácení léčených TNK, který byl ale překvapivě statisticky jen nevýznamně častější (8,9 % vs. 7,4 %). Prof. Boettiger při analýze zmínil, že jednou z příčin tohoto nepříznivého výsledku byla absence podávání heparinu u trombolyzovaných, a dále i doporučení, aby tam, kde se bude zdát příčinou srdeční zástavy jasný AIM nebo plicní embolizaci, nebyli takoví nemocní randomizováni do studie, ale přímo léčeni trombolýzou. Konstatoval také možnou nepříznivou interakci mezi TNK a nízkým pH krve, jakož i s dalšími léky používanými ve vysokých dávkách při KPR, jako je např. noradrenalin. Nevýhodou byl také výběr nemocných do studie redukován na nejtěžší pacienty, neboť vstupním kritériem byla neúspěšnost minimálně třikrát opakovaného defibrilačního výboje.

Jednou z hlavních myšlenek zdůrazněných v diskuzi prof. Van de Werfem bylo, že přes jasné teoretické zdůvodnění pravděpodobně nedostatečná cirkulace v době podání trombolýzy po protražované oběhové zástavě neumožňuje přístup aktivní látky v dostatečné koncentraci k místu trombotické okluze. Na závěr doporučil zorganizovat studii, kde by Tito nemocní byli léčeni primární angioplastikou v případě, že se bude jednat o AIM.

Prof. Boettiger na závěr konstatoval, že i přes tento negativní výsledek studie TROICA nelze tento postup definitivně zavrhout, a i nadále IV trombolýzu doporučuje individuálně tam, kde je akutní plicní embolie nebo AIM klinicky vysoce pravděpodobnou příčinou oběhové zástavy.

Z pohledu **intervenční kardiologie** byl kongres významný nejen řadou nových studií, ale i založením **Evropské asociace perkutánních koronárních intervencí (EAPCI)**, která vznikla sloučením pracovní skupiny intervenční kardiologie Evropské kardiologické společnosti a EuroPCR. Jejím členem

se může stát každý český intervenční kardiolog a přihlášky jsou ke stažení na webových stránkách Evropské kardiologické společnosti (ESC).

Úspěchem české intervenční kardiologie bylo jistě vystoupení P. Widimského v sekci Clinical Trial Update III, který zde prezentoval výsledky 5letého sledování nemocných ve studii **Prague-2**. Studie Prague-2 randomizovala 850 pacientů s akutním infarktem myokardu s elevací ST úseků (STEMI) s anamnézou stenokardií kratší než 12 hodin do skupiny léčené trombolýzou v místní nemocnici a skupiny nemocných odeslaných k přímé PCI. Pozitivní efekt transportu a přímé PCI na mortalitu v prvním měsíci přetrvával i po pěti letech (tabulka 2).

V rámci **Euro Heart Survey** programu byly poprvé představeny výsledky registru perkutánních koronárních intervencí (PCI). Registru se zúčastnilo 134 center (pět z ČR) v 39 evropských zemích, které do něj zařadily celkem 13 152 pacientů s PCI. 42 % z nich mělo elektivní PCI při stabilní angině pectoris, zbylé dvě třetiny nemocných měly akutní koronární syndrom. Průměrný věk pacientů byl 64 let, 19 % pacientů bylo starších 75 let. Alespoň jeden stent byl použit u 94 % PCI. Průměrné použití lékových stentů (DES) činilo 42,5 %. 2036 nemocných mělo přímou PCI u STEMI (15,5 %). Nemocniční mortalita u nemocných s přímou PCI činila 5,1 %, medián doby od vzniku potíží po přijetí do PCI centra byl 2 h 30 min, medián doby od přijetí do PCI centra do první insuflace činil 55 min. TIMI průtoky III bylo dosaženo u 87,9 % pacientů. U 67,7 % byly podány inhibitory IIb/IIIa receptorů.

Asi největší pozornost upoutala prezentace výsledků dvou **metaanalýz s lékovými stenty**. E. Camenzind sledoval riziko úmrtí a nefatálního infarktu myokardu (IM) ve známých randomizovaných studiích srovnávajících lékové (DES) stenty s běžnými (BMS) stenty. Popsal vyšší výskyt úmrtí nebo nefatálního IM u sirolimus uvolňujících stentů (SES) proti BMS (6,3 % vs. 3,9 %; $p=0,03$; doba sledování až 4 roky). Rozdíl odpovídá nárůstu o 38 %. Prognóza nemocných po implantaci pacitaxel uvolňujícího stentu (PES) a BMS byla stejná (2,6 % vs. 2,3 %; $p=0,68$; sledování až 3 roky).

S druhou metaanalýzou DES stentů vystoupil A. Nordmann. Zahrnul do ní celkem 17 studií. Popsal mírný, ale nesignifikantní nárůst celkové mortality po DES ve srovnání s BMS. Kardiální mortalita byla v obou skupinách po 3 letech stejná. Překvapením byl ale vyšší výskyt nekardiálních úmrtí po SES, částečně i po PES.

Výše uvedené metaanalýzy doplnilo sledování P. Wenawesera, který analyzoval pacienty zařazené do registrů Sirtax, Post-Sirtax, Research a T-Search. U 8 146 pacientů s DES bylo popsáno celkem 152 trombóz stentu. Výskyt trombóz stentu byl 1,2 % po 30 dnech, 1,7 % během 1 roku, 2,3 % v průběhu dvou let a 2,9 % za 3 roky. Odpovídá to nárůstu o 0,6 % ročně mezi 30. dnem a 3 lety.

Uveřejněné informace společně s dříve prezentovanou studií Basket Late rozpoutaly velkou diskuzi mezi kardiology na celém světě. Výměna názorů pokračovala i na kongresu TCT ve Washingtonu v říjnu tohoto roku. V některých zemích došlo ke zřetelnému poklesu implantace lékových DES stentů. Vznikla nová definice trombózy stentu (tabulka 3).

Vývoj lékových stentů dále pokračuje. P. Serruys přednesl v Barceloně angiografické výsledky studie **Spirit II**, která u 300 nemocných srovnávala Xience Vision chromkobaltový stent uvolňující everolimus s Taxus stentem (paclitaxel uvolňující stent). Everolimus uvolňující stent měl po šesti měsících statisticky významně menší ztrátu průsvitu tepny v implantovaném stentu. Rozdíly v MACE ale statisticky významné nebyly.

G. Veen prezentoval výsledky v podmínkách České republiky již poměrně obsolentní studie VIAMI (Viability-Guided Angioplasty after Acute Myocardial Infarction). Na 291 pacientech z 12 nizozemských center prokázal lepší prognózu nemocných s infarktem myokardu, kteří mají dobutaminovou echokardiografií

prokázaný viabilní myokard (za 48 až 72 h) a jsou ošetřeni PCI ve srovnání s konzervativním postupem.

Kardiochirurg J. Pepper ukázal výsledky pětiletého sledování ve studii **SoS** (Stent or Surgery). Do studie bylo randomizováno více než 900 nemocných s mnohočetným postižením věnčitých tepen. Pacienti léčení aortokoronárním bypassesem měli menší mortalitu než nemocní randomizovaní do skupiny PCI s implantací běžného stentu (6,6 % vs. 10,9 %; $p=0,016$). Je to v rozporu se závěry studií ARTS a ERACI II, kde mortalita byla v obou sledovaných skupinách podobná.

Výsledky studie **RIVIERA** přednesl G. Montalescot. Jednalo se o registr elektivních a primárních PCI, který probíhal v 23 zemích v celkem 144 centrech a kterého se zúčastnilo 7 962 nemocných. Komplikace PCI se v registru vyskytovaly minimálně. Horší prognózu měli pacienti s PCI na kmeni levé věnčité tepny, na bypassu a ženského pohlaví. Kombinace nízkomolekulárního heparinu (LMWH) a nefrakcionovaného heparinu i použití inhibitorů IIb/IIIa receptorů zvyšovalo riziko krvácení. Radiální přístup riziko krvácení naopak snižoval. Průměrná dávka enoxaparinu ve studii byla 80 j/kg. Enoxaparin se ukázal výhodnější než nefrakcionovaný heparin i ve studii **PCI-EXTRACT-TIMI 25**. V této studii pacienti těsně před PCI dostávali enoxaparin v dávce 0,3 mg/kg i. v. pouze tehdy, jestliže předchozí enoxaparin s. c. byl podán před více než 8 hodinami.

Studie **MIST** prezentovaná A. Dowsonem byla prospektivní, dvojité slepá, randomizovaná studie hodnotící efekt uzávěru foramen ovale pomocí systému STARFlex u pacientů s migrénami s aurou. Primární cíl – vymizení migrén po uzávěru foramen ovale – nebyl splněn, ve skupině s uzávěrem foramen ovale byl ale pozorován zřetelný pokles frekvence migrenozních záchvatů.