

Tricátá výroční konference Heart Rhythm Society

Vlastimil Vančura

Kardiologická klinika IKEM, Praha

Interv Akut Kardiol 2009; 8(3): 159–160

Letošní v pořadí již tricátá výroční konference americké Heart Rhythm Society se konala ve dnech 13.–16. 5. 2009 v Bostonu.

Na setkání byla řada přehledových přednášek stejně jako původních sdělení. V oblasti kardiostimulace mne nejvíce zaujaly předběžné výsledky studie MVP Trial prezentované v rámci sekce Late-Breaking Clinical Trials. Studie vycházela z předpokladů, že spontánní či léky navozená sinusová bradykardie a chronotropní inkompetence se u srdečního selhání vyskytují často, přičemž nejlepší strategie pro stimulaci u nemocných s ICD, kteří potřebují antibradykardickou podporu, je neznámá. Předchozí studie ukázaly, že konvenční AV sekvenční stimulace je spojena se zvýšením rizika srdečního selhání či smrti. U nemocných se syndromem chorého sinu lze úspěšně nahradit AV sekvenční stimulaci pouze síňovou stimulací, což snižuje riziko vzniku fibrilace síní a srdečního selhání, na druhou stranu chybí antibradykardická podpora při vzniku fibrilace síní či AV převodní poruchy. Jednou z možností, jak tento problém překonat, je použití algoritmu MVP, který se chová jako režim AAI bez ohledu na délku P-Q intervalu a komory jsou stimulovány pouze v případě, že zcela selže nativní AV převod. MVP Trial testoval hypotézu, že u nemocných indikovaných z konvenčních důvodů k implantaci ICD je síňová stimulace při frekvenci 60/min. s algoritmem MVP ekvivalentní či lepší než záložní stimulace v režimu VVI o frekvenci 40/min. K zařazení bylo mj. nutné podstoupit primoinplantaci ICD z indikace uvedené v indikační třídě I–II standardních indikačních kritérií. Vylučovacími kritérii byly potřeba kardiostimulace, permanentní fibrilace síní aj. Do studie bylo v USA, Kanadě, Evropě a Izraeli randomizováno 1 031 jedinců: 518 do skupiny dvoudutinové stimulace s algoritmem MVP a 513 do skupiny záložní stimulace, kde však bylo nakonec definitivně hodnoceno pouze 512 pacientů. V kombinovaném primárním cíli úmrtí, hospitalizace pro srdeční selhání či nutnosti urgentní péče pro srdeční selhání nebylo po průměrné době sledování 2,4 roku mezi oběma skupinami rozdíl. Celková mortalita byla mírně vyšší ve skupině s MVP, avšak difference rovněž nedosáhla statistické významnosti. Rozdíl byl

ale zjištěn při analýze podskupin podle délky P-Q intervalu. V univariační analýze vyšlo pro skupinu s P-Q intervalem ≥ 230 ms 2,8x vyšší riziko úmrtí či srdečního selhání s režimem MVP oproti režimu záložní stimulace ($p = 0,019$). Každé další prodloužení o 10 ms nad průměrnou délku P-Q intervalu 184 ms znamenalo ve skupině MVP zvýšení rizika dosažení primárního cíle o 12 %. Hlavní investigátor studie Michael Sweeney zde prezentoval závěry studie tak, že optimální a priori strategie pro antibradykardickou podporu u typického nemocného indikovaného k ICD je stále neznámá.

Ve farmakologické léčbě fibrilace síní se vývoj ubírá dvěma odlišnými cestami. Jedna z nich je zaměřena na nalezení selektivních blokátorů kanálů vyskytujících se pouze v síních, což je převážně I_{Kur} kanál a dále i I_{KAch} kanál. Druhá strategie vychází ze snahy nalézt analog molekuly amiodaronu, který by měl dostatečný antiarytmický efekt a neměl nežádoucí účinky typické pro amiodaron. V sekci Late-Breaking Clinical Trials byly znovu diskutovány výsledky studie ATHENA, které byly již publikovány, avšak tentokrát ve světle rozdílného výsledku oproti studii ANDROMEDEA. V obou studiích se podával dronedaron, což je multikanálový blokátor podobný amiodaronu s vlastnostmi vhodnými jak ke kontrole rytmu, tak ke kontrole frekvence u rizikových nemocných, nicméně mezi výsledky těchto studií byla zjevná diskrepance. Studie ANDROMEDEA u nemocných s nestabilním srdečním selháním musela být předčasně zastavena pro zvýšenou mortalitu v léčené skupině. Naproti tomu studie ATHENA prokázala u rizikových osob s fibrilací síní určitý protektivní efekt dronedaronu. Cílem prezentace na HRS byla proto analýza studie ATHENA s ohledem na výsledek u nemocných se srdečním selháním. Do studie byli zařazováni nemocní ve věku ≥ 75 let či nemocní ve věku ≥ 70 let s ≥ 1 rizikovým faktorem (hypertenze, diabetes, předchozí CMP či TIA, velikost levé síně ≥ 50 mm, či ejekční frakce levé komory $\leq 40\%$). Vyřazovací kritéria byla NYHA třída IV v posledních 4 týdnech, akutní plicní edém v průběhu předchozích 12 hod. před započítáním podávání studijní medikace, anamnéza kardiogenního šoku aj. V této studii mělo historii NYHA třídy II–III

v placebové skupině 22 % osob, z toho 4 % jedinců mělo EF $< 35\%$, ve skupině dronedaronové mělo historii NYHA třídy II–III 20 % jedinců a EF $< 35\%$ mělo rovněž 4 % osob. Primárním cílem byl čas k první kardiiovaskulární hospitalizaci či úmrtí. Poměr rizik dosáhl (HR) 0,76 ve prospěch dronedaronu ($p < 0,001$). Pokud se analýza omezila na nemocné s NYHA třídou III na počátku studie, pak měl dronedaron opět protektivní účinek na dosažení primárního cíle (HR 0,56, $p = 0,0028$). Počet úmrtí byl rovněž nižší v dronedaronové skupině (HR 0,66), avšak pro malý počet osob rozdíl nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,25$). Významný rozdíl ve prospěch dronedaronu byl u těchto nemocných i v době k první kardiiovaskulární hospitalizaci. Ve skupině nemocných s EF $< 35\%$ byly výsledky jak v primárním cíli, tak v počtu úmrtí z jakékoli příčiny lepší u nemocných léčených dronedaronem, pro malé počty ale nebylo nikde dosaženo statistické významnosti. Pokud se analyzovala absolutní redukce v primárním endpointu, úmrtí z jakékoli příčiny či kardiiovaskulární úmrtí, pak byl efekt dronedaronu zřetelnější ve skupině nemocných s NYHA třídou III či vstupní EFLK $< 35\%$. Analýza nemocných, kteří se v průběhu studie dostali do NYHA třídy IV, byla ztížena malými počty, avšak nikde se dronedaron nejevil horší, než placebo. Autoři této analýzy proto vysvětlují rozdíl mezi studií ANDROMEDEA a ATHENA v tom, že dronedaron je bezpečný u osob se stabilním srdečním selháním zařazených do studie ATHENA, na rozdíl od osob se srdečním selháním a hemodynamickou nestabilitou zařazených do studie ANDROMEDEA.

Výsledky další studie s molekulou vycházející z amiodaronu – s budiaronem, která měla akronym PASCAL, byly představeny rovněž v rámci sekce Late-Breaking Clinical Trials. Cílem bylo vyzkoušet bezpečnost a efekt budiaronu u nemocných s paroxysmální fibrilací síní. Nemocní byli nejprve po 4 týdny sledováni k zjištění zátěže fibrilace síní (AFib burden), poté byli randomizováni na dobu 12 týdnů do skupiny placebové, či budiaronové s dávkou 2x denně 200 mg, 400 mg nebo 600 mg. Zařazovacími kritérii byly paroxysmální fibrilace síní a implantovaný dvoudutinový kardiostimulátor s vypnutými

algoritmy na léčbu fibrilace síní k zjištění zátěže fibrilací síní. Vyřazovací kritérii byly současná léčba jiným antiarytmikem, léčba amiodaronem v posledních 3 měsících, kardioverze v posledním měsíci, katetrizační ablace v posledních 3 měsících, LVEF < 25 %, NYHA třída III nebo IV a anamnéza setrvalé komorové tachykardie či arytmie typu TdP. Studii dokončilo 61 nemocných. Primárním cílem bylo zjistit procentuální změnu zátěže fibrilací síní oproti období před léčbou. Zatímco v placebové skupině se zátěž zvýšila o 8 %, v budiaronové skupině klesala podle dávky, při nejvyšší dávce dosáhl pokles 75 %. Budiaron se jevil jako bezpečný a účinný lék ke snížení zátěže paroxysmální FIS.

Z nefarmakologických zásahů u nemocných s fibrilací síní, které na sebe v poslední době poutají pozornost, je uzávěr ouška levé síně implantací systému Watchman k prevenci tromboembolických komplikací. Celý systém se zavádí speciálním katétrek za echo kontroly transseptálně do ouška levé síně, poté se vysune z katétru implantabilní balonek a je-li jeho poloha shledána dobrou, uvolní se od zaváděcího katétru. Tělo balonku je tvořeno z porézního materiálu, kterým zpočátku může protékat krev, později celý zendotelizuje a ouško uzavře. Studie PROTECT-AF hodnotila, zda tento systém může v prevenci tromboembolických komplikací fibrilace síní nahradit Warfarin. Do studie byli

zařazeni nemocní s libovolnou formou nevalvulární fibrilace síní s CHADS skóre ≥ 1 , kde nebyla kontraindikace k dlouhodobé léčbě warfarinem. Vyřazovací kritéria byla mj. nutnost dlouhodobé léčby warfarinem, LVEF < 30 % aj. Nemocní byli randomizováni v poměru 1:2 k léčbě warfarinem či implantací systému Watchman. Cílem studie bylo zjistit ovlivnění výskytu cévních mozkových příhod, mortality a systémových embolizací. Nemocní randomizovaní do skupiny implantace systému Watchman užívali warfarin jen do 45. dne po implantaci, poté byla léčba ukončena. Prezentované sdělení se zakládalo na analýze výsledků u 707 pacientů, z nichž 244 bylo randomizováno do kontrolní warfarinové skupiny a 463 k implantaci systému. Úspěšná implantace systému Watchman proběhla u 88 % nemocných. Skupina implantovaných byla sledována po dobu 694,1 pacientoroků, nemocní v kontrolní skupině po dobu 370,8 pacientoroků. Nemocní léčení warfarinem dosáhli obdobného výsledku v prevenci tromboembolických příhod, jako nemocní ve srovnatelných studiích. V analýze primární efektivity hodnocené způsobem intention-to-treat (úmysl léčit) dosáhla skupina s implantátem relativního rizika 0,66, avšak tento výsledek nebyl statisticky významný. Ve skupině s CHADS = 1 bylo dosaženo menšího snížení rizika oproti skupině vytvořené sloučením nemocných s CHADS 1 a 2. Postprocedurální

analýzou (vyloučením nemocných, u kterých byl úmysl léčit, ale implantát nebyl zaveden adekvátním způsobem či došlo k akutním komplikacím) už byla výhoda systému Watchman jasná. Relativní riziko oproti nemocným léčeným Warfarinem pokleslo na 0,45 ($p < 0,05$), což představuje velkou naději pro tento systém. Počet periprocedurálních CMP má totiž podle ukázaných grafů jasnou tendenci k poklesu. V hodnocení bezpečnosti za celou dobu studie bylo relativní riziko komplikací spojené s implantací systému Watchman 1,69, avšak nedosáhlo statistické významnosti. Postprocedurálně naopak bylo relativní riziko menší pro systém Watchman (0,79, $p = \text{ns.}$). Při hodnocení celkové mortality podle úmyslu léčit bylo relativní riziko systému Watchman 0,61 ($p = \text{ns.}$). Dá se tedy konstatovat, že systém Watchman bude pravděpodobně představovat rozumnou alternativu k warfarinu u nemocných s nevalvulární fibrilací síní, je však třeba překonat učební křivku.

MUDr. Vlastimil Vančura

Kardiologická klinika IKEM
Videňská 1958/9, 140 21 Praha 4
vlastimil.vancura@medicon.cz
