

AKUTNÍ A INTERVENČNÍ KARDIOLOGIE NA SYMPOZIU ACC V ORLANDU 2005

Stanislav Janoušek

Interní kardiologická klinika, FN Brno-Bohunice

Interv Akut Kardiol 2005;4:124–126

Na kongrese proběhla celá řada důležitých sdělení týkající se problematiky arytmií, chronického srdečního selhání, aterosklerózy, genetiky kardiovaskulárních onemocnění, jakož i dalších závažných témat, které již svým rámcem vybočují z kapitoly akutní kardiologie a jejichž prezentace by vedla k enormnímu rozsahu tohoto článku.

I sama problematika akutní a intervenční kardiologie zaujímala velký počet přehledných přednášek a původních sdělení, pozornost se především soustředila na výsledky velkých klinických studií a prezentovaných Hot Lines sekcí. Vzhledem k obrovskému rozsahu prezentované problematiky se soustředíme jen na některá nejvýznamnější sdělení.

Studie ARMYDA-II hodnotila efekt vysoké úvodní dávky clopidogrelu podané před provedením perkutánní koronární intervence PCI. Zařazení byli pacienti s typickou námahovou anginou pectoris (AP) nebo s akutním koronárním syndromem (AKS) bez ST-elevací. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin, obě dostávaly clopidogrel 4–8 hodin před koronografickým vyšetřením, první skupina v dávce 600 mg, druhá v dosud běžně užívané dávce 300 mg, po vyloučení nemocných indikovaných ke konzervativní léčbě nebo aortokoronárnímu by-passu (CABG) byla provedena PCI. V první skupině zůstalo zařazeno 126 nemocných, v druhé 125 nemocných. Primárním endpointem byla 30denní mortalita nebo vznik postprocedurálního infarktu myokardu (IM) nebo nové revaskularizace (PCI nebo CABG) již předtím ošetřené koronární tepny. Výskyt primárního endpointu byl statisticky významně nižší ve skupině s vysokou dávkou clopidogrelu (4% vs 12%, $P=0,041$). Žádný nemocný nezemřel, avšak u nemocných léčených vyšší dávkou vzniklo pouze 5 IM oproti 15 IM při standardní dávce clopidogrelu. Také ve skupině s vyšší dávkou clopidogrelu pouze u 14 pacientů došlo ke zvýšení CK-MB nad normální hodnoty oproti 26% ve skupině s běžnou dávkou, obdobně tomu bylo i u troponinu I a myoglobinu. Multivariační analýza ukázala, že vyšší dávka clopidogrelu byla spojena s 52% redukcí rizika IM ($P=0,044$). Současné podávání statinu dále potencovalo příznivý efekt vyšších dávek clopidogrelu a při této kombinaci došlo dokonce k 80% snížení relativního rizika vzniku IM ($P=0,017$). Nebyl pozorován žádný statisticky

významný rozdíl ve výskytu závažných krvácení nebo trombocytopenie.

Studie ARMYDA-II je první multicentrickou randomizovanou studií ukazující příznivý klinický efekt 600 mg clopidogrelu oproti 300 mg clopidogrelu podaných 4–6 hodin před plánovaným intervenčním zákrokem a pravděpodobně povede v brzké době k doporučení vyšších dávek clopidogrelu této indikaci.

Studie PROMISE se zabývala otázkou distální protekce u nemocných s akutním IM léčených PCI. Do studie bylo zařazeno 200 pacientů, kteří byli randomizováni 1:1 k použití intrakoronárního filtru (FilterWire EX) nebo kontrolní skupiny. Všichni pacienti dostávali kyselinu acetylsalicylovou, abciximab, heparin a clopidogrel. Mezi skupinami nebyly žádné statistické rozdíly v základních demografických ukazatelích včetně doby od vzniku potíží do provedení PCI a lokalizace infarktu. Během 30denního sledování nedošlo k žádnému reinfarktu ani nebylo zapotřebí provést další PCI. Nebyl také zaznamenán žádný statisticky významný rozdíl v mortalitě mezi oběma skupinami, stejně jako ve velikosti infarktového ložiska vyjádřeného jako maximální hodnota CK ani ve výsledném TIMI flow. Další rozsáhlejší studie jsou nutné k vysvětlení minimálního přínosu distální protekce na klinický průběh nemocných s AIM léčených PCI.

Několik studií bylo věnováno studiím s potahovanými stenty (DES). Byly předneseny výsledky dvouletého sledování ve studii TAXUS-IV. Bylo zde sledováno celkem 1324 nemocných, kteří podstoupili implantaci stentu na jediné stenóze koronární tepny. Pacienti byli randomizováni 1:1 k užití buď paclitaxelem potahovaného stentu nebo prostého nepotahovaného stentu. Mezi oběma skupinami nebyly žádné rozdíly v základních demografických ukazatelích včetně angiografického nálezu, přítomnosti diabetu, diametru a délky koronární stenózy. Závažné nepříznivé kardiální příhody (MACE) byly signifikantně nižší ve skupině s DES (14,8% vs 25,2% $P<0,0001$). Byla také zaznamenána významná redukce vzniku klinických restenóz u diabetiků (8% vs 22%). Tyto rozdíly mezi oběma skupinami byly větší než zaznamenané při předchozích kontrolách 1, 4 a 9 měsíců po PCI. Výsledky této studie ukazují, že klinický přínos DES se s dobou trvání v prvních dvou letech po implantaci stentu zvyšuje oproti prostým nepotahovaným stentům.

Obdobné výsledky přinesla prezentace tříletého sledování ve studii SIRIUS. Jednalo se o multicentrickou dvojité slepou randomizovanou studii, která srovnávala stenty potahované sirolimem s prostými nepotahovanými stenty při léčbě léze de novo koronárních arterií. Příznivé výsledky DES, které byly zaznamenány po dvou letech sledování, pokračovaly i po třech letech studie ve smyslu statisticky významné redukce MACE a nutnosti revaskularizace. Tříletý výskyt trombózy u DES byl velmi nízký (0,8%). Jako v předchozí studii se příznivý efekt v DES s dobou trvání studie zvyšoval. Další hodnocení obou skupin je plánováno každoročně až do pátého roku po PCI.

Námítkou, že studie neodpovídají datům z reálného života, se zabývalo srovnání registrů SIRIUS a E-Cypher při analýze 15573 pacientů zařazených mezi lety 2002–2004 ve 41 zemích. Bylo konstatováno, že na rozdíl od randomizovaných studií se jedná o podstatně rizikovější pacienty s více lézemi. Přesto výskyt MACE pro E-Cypher registr a pro SIRIUS byly statisticky srovnatelné (3,2% vs 4,7%). Obdobně tomu bylo s frekvencí nutností revaskularizací (1,3% vs 1,9%). Příznivý efekt pozorovaný u randomizovaných studií tedy přetrvává i v datech z reálného života.

Další studií byla metaanalýza výsledků stentů potahovaných sirolimem u diabetiků. Je známo, že DM je známým nezávislým rizikovým faktorem pro vznik restenózy po PCI. Dr. Abizaid ze Sao Paola provedl metaanalýzu ze šesti studií se sirolimem srovnávacími jej s nepotahovanými stenty u diabetiků (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, DIRECT a SVELTE). Celkově bylo srovnáno 292 pacientů se sirolimem vůči 233 pacientům s nepotahovanými stenty. Srovnání zahrnovalo angiografické výsledky po 6–8 měsících a klinické výsledky po 9 měsících. Obě skupiny byly srovnatelné v základních demografických datech i v angiografickém nálezu. Analýza ukázala, že implantace stentů byla spojena s významnou redukcí angiografických restenóz (89%) a klinických restenóz (o 74%) ve srovnání s nepotahovanými stenty. Tato analýza jen potvrzuje příznivé výsledky při používání DES i v rizikové skupině nemocných s DM.

I další dvě studie demonstrovaly benefit DES oproti nepotahovaným stentům. Studie

ENDEAVOR II zjistila na souboru 1 200 pacientů 40% redukci výskytu restenóz. Studie TAXUS V demonstrovala výhodu paclitaxelem potahovaných stentů nad nepotahovanými stenty u nemocných s komplexními lézemi. I když MACE po 30 dnech byly v obou skupinách srovnatelné, po 9 měsících zde byla významná redukce ve prospěch potahovaných stentů (8,6% vs 15,7%). Zdá se, že potahovavé stenty se stávají definitivním standardem intervenční léčby.

Dále byly demonstrovány tři studie (REALITY, ISAR-DIABETES a SIRTAX) porovnávající mezi sebou stenty Cypher (potahované sirolimem) a Taxus (potahované paclitaxelem). Ve všech třech studiích byla pozorována tendence k lepším výsledkům u Cypher stentů. V multicentrické studii REALITY (N=1 386) byl zjištěn zvýšený výskyt trombóz u Taxus stentu (1,8 vs 0,4 P=0,0196). Ve studii SIRTAX byly Cypher stenty lepší než Taxus stenty v prevenci MACE a restenóz po 9 měsících od PCI. Nebyl zjištěn významný rozdíl v mortalitě nebo vzniku IM. Studie ISAR-DIABETES ukázala, že nemocní s diabetem měli při použití Cypher stentu méně restenóz než při taxus stentech při vyšetření po 6 měsících od PCI (6,9% vs 16,5%, P=0,03). Tyto výsledky ukazují, že existují rozdíly mezi oběma hlavními skupinami potahovaných stentů, i když zatím nelze vyjádřit definitivní zhodnocení.

Studie COMMIT/CCS-2 probíhala v Číně na rozsáhlém souboru 45 082 pacientů. Jednalo se o randomizovanou dvojité slepou studii, pacienti byli rozděleni do dvou skupin, v obou skupinách dostávali denně 165 mg aspirinu a v první skupině navíc od prvního dne 75 mg clopidogrelu. Do studie byli zařazeni pacienti se suspektním AMI definovaným jako ST-elevace nebo blok levého raménka Tawarova a primárním endpointem studie byla smrt, infarkt nebo mozková příhoda před propuštěním. Pacienti byli léčeni a sledováni průměrně 16 dní. Výsledky ukázaly, že přidáním clopidogrelu k aspirinu snížilo riziko úmrtí infarktu nebo mozkové příhody o 9% ve srovnání se samotným aspirinem (P=0,002). Navíc byla pozorována významná relativní redukce v celkové hospitalizační mortalitě (o 7%, P=0,03) a 13% redukce vzniku infarktu (P=0,02). Bylo pozorováno i 14% snížení výskytu mozkových příhod, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný. U nemocných léčených clopidogrelem nebyl pozorován zvýšený výskyt závažných krvácení. Tyto výsledky byly obdobné ve všech sledovaných podskupinách. Bylo konstatováno, že podání 75 mg clopidogrelu denně k současné léčbě aspirinem, které bylo zahájeno během prvních 24 hodin po AIM se jeví jako klinický přínos pro většinu nemocných bez zvýšeného rizika závažných krvácivých komplikací.

Tato studie se také zabývala významem podání metoprololu v akutní fázi IM. Předchozí

studie ukazovaly na redukci relativního rizika úmrtí infarktu a defibrilace komor při jeho IV podání, po kterém následovalo perorální podávání. Těchto výše zmíněných 45 852 pacientů bylo opět randomizováno do dvou srovnatelných skupin, ve skupině léčené beta-blokátory byl podáván metoprolol IV 15 mg ve třech dávkách v intervalu po 15 minutách následovaných 50 mg perorálně po 6 hodinách. Od třetího dne byl podáván metoprolol sukcinát 200 mg v jednodenní perorální dávce až do propuštění. V druhé skupině dostávali nemocní pouze placebo. Celkově 20% nemocných mělo Killip II klasifikaci při přijetí a 4% Killip III. Studie přinesla rozporné výsledky. Časné podání metoprololu sice snížilo relativní riziko vzniku infarktu o 18% a komorové fibrilace o 17%, ale na druhé straně bylo pozorováno statisticky významné 30% zvýšení relativního rizika kardiogenního šoku (převážně první den léčby). Tento nepříznivý efekt byl pozorován především u nemocných s Killip II a Killip III. Nebylo pozorováno signifikantní snížení mortality. Lze shrnout, že příznivý efekt IV podání metoprolu v časné fázi IM na snížení výskytu infarktu a komorové fibrilace byl negativně převážen významným zvýšením vývoje kardiogenního šoku, zvláště u nemocných se srdečním selháním (Killip II nebo III), takže tento postup nelze zatím paušálně doporučit.

CLARITY, druhá významná studie s clopidogrelem u AIM, se zabývala jeho přínosem u nemocných léčených fibrinolytickou léčbou. Tato multicentrická randomizovaná dvojité slepá studie zahrnovala 3 491 pacientů s AIM a ST-elevacemi léčenými trombolýzou, kteří byli dále randomizováni (kromě standardní terapie aspirinem a heparinem) do skupiny léčené clopidogrelem (úvodní dávka 300 mg následovaná 75 mg denně) nebo dostávali pouze placebo do provedení angiografie (v průměru 4. den hospitalizace). Pacienti léčení clopidogrelem měli v době angiografie signifikantně nižší výskyt uzávěru „infarktové tepny“ mortality a infarktu než kontrolní skupina (15% vs 21,7% P<0,00001). Tento benefit byl nezávislý na věku, pohlaví, typu fibrinolytika nebo heparinu. Při kontrole po 30 dnech měli pacienti léčení clopidogrelem nižší výskyt primárního endpointu (kardiovaskulární mortalita, infarkt nebo ischemie vyžadující urgentní revaskularizaci) než kontrolní skupina (11,6% vs 14,1% P=0,03). Tato studie ukázala na možnost přínosu clopidogrelu i u nemocných s AMI léčených trombolýtickou léčbou.

Studie VERITAS hodnotila účinky tezosentanu u nemocných s akutním srdečním selháním. Tezosentan je antagonist endotelinu-I (který je velmi silným vazokonstriktorem a jehož zvýšené hladiny jsou nepříznivým prognostickým faktorem u srdečního selhání). Této dvojité

slepé randomizované studie se účastnilo 1 760 pacientů, kteří byli rozděleni do skupiny léčené tezosentanem IV nebo placebem po dobu 7 dní. Přes příznivý hemodynamický efekt tezosentanu (snížení systolického tlaku v průměru o 6 mmHg) nebyl mezi oběma skupinami pozorován žádný rozdíl v mortalitě změn dušnosti nebo zlepšení srdečního selhání. Lék byl obecně dobře tolerován, ale bohužel postrádal klinický efekt, což bylo poněkud v rozporu s jeho hemodynamicky příznivým působením.

Řada studií byla věnována léčbě dysfunkce levé komory srdeční (LK) buněčnou terapií, ale pouze jedna studie byla věnována akutnímu srdečnímu infarktu. V této studii prováděné v Belgii byly prezentovány čtyřměsíční výsledky jejich dvojité slepé randomizované studie, která srovnávala pacienty s intrakoronárně implantovanými autologními buňkami kostní dřeně (n=32) s placebem (n=34). Cílem studie bylo zjistit, zda transplantace těchto buněk do ischemického myokardu u nemocných s AIM může zlepšit funkci levé komory srdeční. Do studie byli zařazeni pacienti s ST-elevacemi, pacienti byli léčeni direktní PCI a po ní jim byly odebrány buňky kostní dřeně. Čtyřicet hodin po PCI byli pacienti randomizováni k implantaci buněk kostní dřeně nebo pouze placebo. Implantace buněk byla bezpečná, nebyly pozorovány žádné závažné arytmie ani zvýšení hodnot troponinu. Do kontroly po 4 měsících došlo pouze k jednomu úmrtí v kontrolní skupině na podkladě infarktu. Při kontrole po 4 měsících nebyl žádný statisticky významný rozdíl v ejekční frakci LK mezi oběma skupinami, i když autoři pozorovali signifikantní redukci indexu hmotnosti levé komory (P=0,018) a velikosti IM (P=0,036) u nemocných léčených transplantací buněk kostní dřeně. Největší efekt je pozorován u pacientů léčených do 6 hodin po vzniku infarktu. Šest pacientů léčených buněčnou terapií a 5 pacientů kontrolní skupiny mělo paroxysmy SV arytmií, jeden pacient léčený buněčnou terapií a 3 pacienti kontrolní skupiny měli zachyceny paroxysmy komorové tachykardie. Obecně lze konstatovat, že transplantace buněk kostní dřeně intrakoronárně do infarktového ložiska se jeví jako bezpečná metoda, zhodnocení jejího klinického přínosu však bude vyžadovat další rozsáhlejší klinické studie.

Studie CARE-HF se zabývala dlouhodobým hodnocením resynchronizační terapie (CRT) u srdečního selhání po stránce ohodnocení mortality a neplánovaných hospitalizací pro závažné kardiovaskulární příčiny u nemocných s pokročilým srdečním selháním na podkladě dysfunkce levé komory srdeční při desynchronizaci srdečních komor. Ve studii bylo randomizováno 833 pacientů s NYHA klasifikací III nebo IV srdečního selhání, kteří byli rozděleni jednak do skupiny s optimální

farmakologickou léčbou a jednak léčení navíc biventrikulární stimulací. Průměrná doba sledování byla 29,4 měsíce, při ukončení studie byl zjištěn u nemocných léčených CRT statisticky významný ($P < 0,001$) pokles o 37 % v mortalitě nebo nutnosti hospitalizace pro závažné kardiovaskulární příčiny. Pacienti s biventrikulární stimulací měli snížení relativního rizika mortality o 36 % ($P = 0,0019$). Hospitalizační mortalita poklesla o 50 %. Výsledky této studie potvrdily, že CRT je významným léčebným přínosem u nemocných s těžším srdečním selháním na podkladě systolické dysfunkce LK při současné desynchronii komor, který redukuje morbiditu, prodlužuje délku života, zlepšuje srdeční funkci, zmírňuje symptomy a zlepšuje kvalitu života.

Studie GIP II byla provedena na podkladě předchozí metaanalýzy (Circulation 1997, 96:1152–1156), kde podávání infuze glukózy s inzulinem a kaliem (GIK) snížilo u takto léčených významně mortalitu (16 % oproti 21 % v kontrolní skupině). Dalším podkladem byla studie GIP I, která prokázala u nemocných bez srdečního selhání při podání infuze s GIK významné snížení mortality u nemocných s AIM bez srdečního selhání léčených PCI. Studie

GIP II byla randomizovaná multicentrická slepá studie. Vstupními kritérii byl akutní srdeční infarkt do šesti hodin od vzniku ST-elevace, větší jak 1 mm, minimálně ve dvou svodech a indikace k reperfuční léčbě (trombolýze nebo PCI). Vylučovacími kritérii byly jednak známky srdečního selhání (Killip > 2 , tepová frekvence $> 90/\text{min}$, systolický TK $< 100 \text{ mmHg}$ u předního IM). Druhým vylučovacím kritériem bylo další závažné onemocnění, jehož životní prognóza byla kratší jak šest měsíců. Podle protokolů byla podávána 20 % glukóza s 80 mmol/l kalia fixní rychlostí 2 ml/kg kg/hod po dobu 12 hodin. Dávka inzulinu byla upravována podle aktuálních hodnot glykemie, normoglykemickí pacienti dostávali 5 j za hodinu. Primárním endpointem ve studii byla 30denní mortalita, sekundárním byla enzymatická velikost srdečního infarktu, stanovená jako vrcholová hodnota kreatinkinázy (CK). Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 do skupiny s GIK léčbou a kontrolní skupiny. Studie se účastnily tři centra s dostupností PCI a čtyři centra bez dostupnosti PCI. Studie byl ukončená po měsíční analýze provedené po zařazení 889 pacientů. Mezi oběma skupinami nebyl žádný statisticky významný rozdíl po stránce zá-

kladních vstupních demografických dat (věk, pohlaví, lokalizace IM, DM, předchozí IM a doba trvání ischemie). Reperfuční léčbou bylo léčeno 94 % respektive 96 % pacientů. Enzymaticky stanovená velikost IM jako vrcholové hodnoty CK byla 1 932 U/L u kontrolní skupiny a 2 009 U/L u GIK skupiny ($P = 0,57$). Obdobná čísla u předních infarktů byla 2 118 U/L verus 2 343 U/L ($P = 0,32$). Faktorová analýza ukázala, že nepříznivě ovlivňovaly velikost IM tyto faktory: věk, mužské pohlaví, zařazení do GIK skupiny a přední IM. Třicetidenní mortalita ve skupině léčené GIK byla 2,9 %, v kontrolní skupině 1,8 %, ale tento rozdíl nebyl statisticky významný ($P = 0,25$). Lze shrnout, že podávání infuze glukózy s inzulinem a kaliem v časně fázi IM nevedlo ani ke snížení 30denní mortality ani ke zmenšení enzymaticky stanovené velikosti AIM.

Studie byly kritizována proto, že jako primární endpoint byla vybrána mortalita, která, jak se dalo u těchto nemocných bez srdečního selhání předpokládat, byla velmi nízká, takže nemohla přinést statisticky významný rozdíl. Také infuze s GIK nebyla zřejmě podávána dostatečně dlouho, aby mohla ovlivnit klinický průběh nemocných s AIM.