

POSTŘEHY Z ATLANTY

Kettner Jiří¹, Petr Janský²

¹Klinika kardiologie, IKEM, Praha

²Koronární jednotka FN Motol, Praha

Interv Akut Kardiol 2006;5:141–142

55. sjezd American College of Cardiology (ACC) se v letošním roce konal v olympijském městě Atlantě 11.–14. března. Novinkou v tomto roce bylo paralelní pořádání Innovation in Intervention (i2) Summit, kterou zorganizovala ACC ve spolupráci se Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI) a dalšími profesními organizacemi ve snaze přiblížit tuto problematiku včetně živých přenosů všem účastníkům. Z tradičně bohatého programu jsme se snažili vybrat a krátce čtenáře seznámit se studii a sděleními, kterých jsme se zúčastnili.

Studie ASTEROID, přednesená Stevenem Nissenem z Cleveland Clinic (mimo jiné nastupující president American College of Cardiology), prokázala pomocí intravaskulárního ultrazvuku významnou regresi koronární aterosklerózy po 2 letech podávání rosuvastatinu (Crestor, Astra Zeneca) v dávce 40 mg denně. Zařazeno bylo celkem 507 nemocných z nichž 346 podstoupilo druhé vyšetření ultrazvukem po 24 měsících k hodnocení změn aterosklerotických plátů. Tato léčba vedla k více jak 50% snížení LDL cholesterolu (na průměrných 60,8 mg/dl) a k významnému zvýšení HDL cholesterolu i triacylglycerolů. Přestože změna v objemu aterosklerotického plátu byla pouze 3,1 %, studie ukázala, že takto významné snížení LDL cholesterolu vede nejen k zastavení progresu, ale i k mírné regresi choroby. Přestože tato studie neměla kontrolní skupinu, přináší další důkaz, že cílová hodnota LDL cholesterolu u nemocných s koronární aterosklerózou a vysokým rizikem se bude v budoucích doporučeních pohybovat pod 60 mg/dl.

Profesor Philippe Gabriel Steg z Paříže přednesl jednoroční výsledky registru REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), kam byli zahrnuti nemocní nad 45 let s dokumentovanou aterosklerózou v koronárním, mozkovém či periferním řečišti a nebo s nejméně třemi rizikovými faktory aterosklerózy. Analýza byla provedena celkem u 63 129 nemocných. Výsledky ukázaly, že i stabilní nemocní s aterosklerózou mají vysoký výskyt (15–22 %) kardiaskulárních příhod během ročního sledování a tento počet je úměrný počtu postižených cévních povodí. Zdůrazňuje tudíž pohled na aterosklerózu jako na globální onemocnění.

Eva M. Lonn z McMaster University v kanadském Hamiltonu přednesla výsledky studie HOPE-2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-2). Studie byla randomizovaná, dvojité slepá a zahrnovala 5522 nemocných s anamnézou koronární, mozkové či periferní aterosklerózy nebo s diabetes mellitus a nejméně jedním dalším rizikovým faktorem. Po dobu 5 let byli nemocní léčeni vitamínovým preparátem obsahujícím 2,5 mg kyseliny listové, 50 mg vitamínu B6 a 1 mg vitamínu B12. Přestože došlo ke snížení homocysteinu, neměla tato léčba významný efekt na výskyt infarktu myokardu, cévní mozkové příhody nebo úmrtí.

Další zajímavou přednesenou studií byla studie UNLOAD (Ultrafiltration vs IV Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated CHF). 200 nemocných s akutním dekompenzovaným srdečním selháním (ADSS) bylo randomizováno ve 28 nemocnicích buď k periferní ultrafiltraci (použití periferní žíly) s komerčně dostupným systémem nebo ke standardní intravenózní diuretické léčbě. Stav nemocných byl hodnocen za 48 hodin a 90 dní. Studie

ukázala, že použití ultrafiltrace (1–2 osmihodinové aplikace) vedlo po 48 hodinách k většímu úbytku na váze a většímu objemu odstraněné tekutiny bez průvodní hypokalemie, bez zvýšení sérového kreatininu a bez nutnosti použití vazodilatorních látek než ve skupině s intravenózní aplikací diuretik – všechny rozdíly byly statisticky významné. Nebyl významný rozdíl v ovlivnění dušnosti. V dalších 3 měsících byla menší nutnost rehospitalizace či neplánované návštěvy u nemocných s ultrafiltrací. Tito nemocní také potřebovali v tomto období menší dávky perorálních diuretik. Studie ukázala, že u vybraných nemocných s ADSS je periferní ultrafiltrace velmi efektivní bez zhoršení renálního selhání a elektrolytové dysbalance a zkrácení hospitalizace a redukce rehospitalizací může vyvážit úvodní finanční zátěž tohoto přístupu. Dále potvrzuje význam skutečnosti, že s přibývajícím počtem těchto nemocných bude nutné modifikovat stávající postupy léčby těchto nemocných a to zejména u nemocných s rezistencí na vysoké dávky diuretik.

Další přednesenou studií, která vyvolá jistě řadu diskusí, byla studie BASKET-LATE (Basel Stent Cost-effectiveness Trial-Late Thrombotic Events). Tato studie, organizovaná a financovaná univerzitou v Basileji bez firemního sponzora, byla pokračováním původní studie BASKET. Tato studie randomizovala poměrně komplexní skupinu nemocných buď k implantaci kovového stentu nebo lékového stentu (DES) a to jak s paclitaxelem (TAXUS), tak se sirolimem (CYPHER) a sledovala jejich osud v následujících 6 měsících při duální léčbě kyselinou acetylosalicylovou a clopidogrelem. Studie BASKET-LATE poté pokračovala ve sledování těchto nemocných v období 7–18 měsíců od implantace, tedy po vysazení clopidogrelu. Cílem bylo sledování nových trombotických příhod, do kterých byly zahrnuty angiograficky potvrzená tromboza stentu, náhlá srdeční úmrtí nebo infarkt myokardu (IM) v povodí tepny s implantovaným stentem. Překvapující výsledky ukázaly, že vysazení clopidogrelu po 6 měsících od implantace stentů vedlo v období 7–18 měsíců k vyššímu výskytu úmrtí a/nebo nefatálního IM pro skupinu nemocných s DES (4,9 % vs 1,3 %; $p = 0,01$) a k vyššímu výskytu úmrtí ve skupině s DES (0 vs. 1,2 %; $p = 0,09$). Jinými slovy to znamená, že u 100 těchto nemocných bylo zabráněno 5 restenozám ve stentu při implantaci DES, ale zároveň to vedlo k 3,3 pozdním úmrtím v této skupině. Tato velmi zajímavá studie bude předmětem bližšího rozboru v některých z příštích čísel IAK.

Carlo Pappone z univerzitní nemocnice San Raffaele v Miláně přednesl výsledky studie APAF (Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation). Studie prokázala, že obkružující izolace plicních žil, modifikující arytmogenní substrát v ústí plicních žil, přináší u nemocných s opakovanou paroxysmální fibrilací snížení lepších výsledků než antiarytmická léčba a je bezpečným výkonem. Devítiměsíční sledování 150 nemocných ukázalo, že 87 % nemocných po ablacii nemělo arytmiu oproti 29 % nemocných v kontrolní skupině, léčených antiarytmiky ($p < 0,001$).

Další zajímavou studií pro širokou lékařskou veřejnost, která byla přednesena na I2 summitu byla studie MIST-I (Migraine Intervention with STARflex

MUDr. Jiří Kettner, CSc.

Klinika kardiologie IKEM, Vídeňská 1958/9, 140 00 Praha 4

e-mail: jiri.kettner@medicon.cz

Technology-I). Tato studie zahrnuje 157 nemocných ve věku 18–60 let s migrénou trvající více jak 1 rok a neúspěšně farmakologicky léčenou a zároveň s prokázaným otevřeným foramen ovale (PFO). Polovina nemocných absolvovala uzavěření PFO implantací STARflex closure device a polovina pouze předstíraný výkon s celkovou anestézií a incizí třísla. Všichni nemocní dostávali clopidogrel a aspirin a byli sledováni 3 měsíce. V každé skupině 3 nemocní byli v tomto období zcela bez migrény (primární konečný cíl), ale ve skupině s uzavěřením PFO byla zaznamenána větší redukce dnů s migrénou (42 % vs 23 %). Uzavěření PFO u těchto nemocných je založen na představě, že zabránění migrace krevních destiček do mozkových cév s následným uvolněním serotoninu zabrání bolestivým záchvatům. Zda bude tento přístup užíván v širším měřítku se bude snažit prokázat připravovaná studie MIST-II s delší dobou sledování.

Dr. Antman z Bostonu prezentoval dlouho očekávané výsledky studie EXTRACT-TIMI 25, ve které byly porovnávány dva adjuvantní antitrombotické režimy u více než 20 000 pacientů s akutním infarktem myokardu léčeným fibrinolyzou. 79,5 % nemocných dostalo fibrin specifické trombolitikum (altepláza, tenektepláza, retepláza) a 20,2 % bylo léčeno streptokinázou. Jako adjuvantní léčba byl podáván dvojité zaslepeným způsobem buď nefrakcionovaný heparin jako bolus 60 j/kg s následnou intravenózní infuzí 12 j/kg/hod. po dobu 48 hodin nebo enoxaparin subkutánně po dobu maximálně 8 dní či do propuštění z hospitalizace. Dávkování enoxaparinu spočívalo v podání 30 mg intravenózního bolusu s následním subkutánním podáváním v dávce 1 mg/kg každých 12 hodin u pacientů do 75 let. U starších nemocných byl vynechán bolus a dávka enoxaparinu byla redukována na 0,75 mg/kg. Pacienti s renální insuficiencí dostávali 1 mg/kg jednou za 24 hodin. Primární endpoint studie (mortalita + recidiva nefatálního infarktu myokardu po 30 dnech) se vyskytl u 9,9 % pacientů léčených enoxaparinem a u 12 % pacientů s nefrakcionovaným heparinem, což představuje absolutní redukci rizika 2,1 % (relativní riziko 0,83, $p < 0,001$).

Sekundární endpoint (smrt, nefatální infarkt myokardu a urgentní revaskularizace) byl u enoxaparinu dosažen v 11,7 % a u nefrakcionovaného heparinu v 14,5 % (relativní riziko 0,81, $p < 0,001$). Po 30 dnech byl výskyt nefatálních infarktů myokardu snížen o 33 % a urgentní revaskularizace o 26 %. Pohlaví, věk, ani typ trombolitika neměly statisticky významný vliv na výsledky studie. Podávání enoxaparinu vedlo ke statisticky vyššímu výskytu krvácivých komplikací (4,6 vs 3,1 %). Výskyt intrakraniálního krvácení byl však stejný. Z výsledků studie lze vypočítat, že na každých 1 000 pacientů léčených enoxaparinovou strategií připadá o 15 méně nefatálních reinfarktů, o 7 méně urgentních revaskularizací a o 6 méně úmrtí za cenu 4 epizod nefatálního závažného krvácení.

Další rozsáhlou studií, která testovala adjuvantní antitrombotickou léčbu u akutního infarktu myokardu s elevací ST úseku byla OASIS 6, jejíž výsledky přednesl Salim Yusuf z kanadského Hamiltonu. Do této studie byla zařazeno široké spektrum více než 12 000 pacientů, kteří byli léčeni primární PCI, fibrinolyzou nebo nedostali žádnou reperfuční terapii.

Pacienti byli rozděleni do 2 skupin podle toho, zda byla klinicky indikována léčba nefrakcionovaným heparinem či nikoliv. Skupina, u které byla indikována heparinizace obdržela buď inhibitor faktoru Xa fondaparinux v dávce 2,5 mg po dobu až 8 dní nebo klasický nefrakcionovaný heparin. Skupina, kde nebyla indikována heparinizace, dostávala buď fondaparinux nebo placebo.

Po 30 dnech došlo ve skupině nemocných léčených fondaparinem k signifikantnímu snížení rizika úmrtí či reinfarktu (9,7 % vs 11,2 %) i samotné mortality (7,8 % vs 8,9 %).

Přínos léčby fondaparinem přetrvával i po 3 a 6 měsících sledování. Léčba byla přínosná bez ohledu na to, zda byl nebo nebyl klinicky indikován nefrakcionovaný heparin. U nemocných indikovaných k heparinizaci, kteří nebyli léčeni primární PCI, došlo po podávání fondaparinu k 23 % redukcí rizika smrti nebo reinfarktu ($p = 0,008$). Překvapivým zjištěním však byl fakt, že pacienti léčení primární PCI neměli z léčby fondaparinem žádný prospěch. Komplexní design této studie činí její výsledky poněkud obtížně interpretovatelné. Jedním z možných vysvětlení neúčinnosti fondaparinu u primárních PCI je častější výskyt katetrových trombóz.

V této souvislosti jsou zajímavá data týkající se pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST úseku léčených PCI v již dříve publikované studii OASIS 5, která přednesl dr. Shamir Mehta rovněž z Hamiltonu. Riziko kombinovaného endpointu (úmrtí, infarkt myokardu či závažné krvácení) bylo u nemocných léčených fondaparinem sníženo o 17 % ve srovnání s léčbou enoxaparinem (9,4 % vs 11,3 %, $p = 0,01$). Tento rozdíl byl způsoben hlavně 48 % redukcí rizika závažných krvácivých komplikací (2,8 % vs 5,4 %, $p < 0,0001$), zatímco výskyt smrti a infarktu myokardu se statisticky významně nelišil.

Účinnost přímého antitrombinu bivarudin u akutního koronárního syndromu bez elevací ST úseku zkoumala studie ACUTITY, jejíž výsledky prezentoval dr. Gregg Stone z Columbia University v New Yorku. Studie porovnávala u 13 819 pacientů léčených časnou invazivní strategií 3 antitrombotické režimy:

1. heparin + inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa
2. bivalirudin + inhibitory glykoproteinu IIb/IIIa
3. samotný bivalirudin.

Všichni pacienti měli provedenu koronarografii do 3 dnů od zařazení do studie. Primárním cílem byl celkový klinický prospěch po 30 dnech, který se skládal z výskytu ischemických komplikací (mortalita, infarkt myokardu a urgentní revaskularizace) a závažných krvácivých komplikací. Prvním zjištěním bylo, že léčba bivalirudem v kombinaci s inhibitory GP IIb/IIIa je ekvivalentní ve srovnání s kombinací heparin + inhibitory GP IIb/IIIa (primární endpoint 11,8 % vs 11,7 %, ischemické komplikace 7,7 % vs 7,3 %, krvácení 5,3 % vs 5,7 %).

V druhém srovnání se ukázalo, že léčba samotným bivalirudem byla z hlediska celkového klinického přínosu lepší než kombinace heparin + inhibitory GP IIb/IIIa (primární endpoint 10,1 % vs 11,7 %, $p = 0,015$). Tento rozdíl byl způsoben zejména nižším výskytem závažných krvácení po bivalirudině (3,0 % vs 5,7 %, $p < 0,0001$). Bivalirudin tedy vedl ke snížení výskytu primárního endpointu o 14 % a rizika závažného krvácení o 47 % ve srovnání s kombinací heparin + inhibitor GP IIb/IIIa. Výskyt ischemických komplikací se však nelišil. Superiorita bivalirudinu se týkala všech podskupin pacientů.

Dr. Stone shrnul, že u pacientů s akutním koronárním syndromem bez elevací ST se středním a vyšším rizikem, kteří jsou léčeni inhibitory GP IIb/IIIa je bivalirudin přijatelnou náhradou za nefrakcionovaný heparin či enoxaparin. Monoterapie bivalirudem je z hlediska celkového klinického přínosu (ischemické komplikace i krvácení) účinnější než kombinace inhibice GP IIb/IIIa jak s heparinem tak s bivalirudem.