

Správa z Amerického kardiologického kongresu

(American Heart Association Congress)

v Chicagu 11.–15. 11. 2006

J. Murín

Kongres prebiehal v kongresovom paláci McCormick Place na okraji mesta. Už tradične bol veľmi dobre organizovaný s vynikajúcou dopravou medzi hotelmi a kongresovým centrom. Účasť lekárov bola vysoká, keďže tu bolo asi 25 000 lekárov z celého sveta, výrazne bola zastúpená Európa.

MÍŤNIKY KARDIOVASKULÁRNYCH OCHORENÍ S NOVÝMI LIEČEBNÝMI TRENDMI

I. S. Nissen (Cleveland, USA): Vývoj v liečbe aterosklerózy

Za posledných asi 50 rokov sa významne zmenila epidemiológia kardiovaskulárnych ochorení a na prvé miesto sa prepracovali tie ochorenia, ktoré súvisia s generalizovaným aterosklerotickým ochorením (t. j. ischemická choroba srdca [ICHS], cerebrovaskulárne a periférne vaskulárne ochorenia). Vychádzajú sa plazivo, pomaly a v čase, keď intervenujeme (diagnostikou, liečbou), je už ochorenie výrazne rozvinuté.

Asi v r. 1996 sa nechali prostredníctvom publikácie v *Circulation* počuť nositelia Nobelovej ceny (dr. Brown a dr. Goldstein), že na pokles výskytu akútneho infarktu myokardu v USA a vo svete je potrebné výrazne znížiť hladinu sérového (LDL) cholesterolu, čím zabránime progresii koronárnej aterosklerózy. Vychádzali jednak zo svojho objavu „LDL-cholesterolového receptora“ (ktorý aktiváciou spúšťa/akceleruje aterogénu), ale aj z poznania vtedy publikovaných prvých statínových štúdií. 4S štúdia (simvastatínová, sekun-

dárne preventívna, osoby už s prítomným kardiovaskulárnym ochorením) preukázala, že simvastatín oproti placebo redukuje „výskyt infarktov myokardu + kardiovaskulárnu mortalitu“ v priebehu sledovania o významných 34 %! Následne nastalo veľké uplatnenie tejto liečby. Štúdia WOSCOPS (primárne preventívna štúdia v Škótsku, pravastatín) preukázala benefit pravastatínu oproti placebo vo významnej 31 % redukcii „výskytu infarktov myokardu a kardiovaskulárnej mortality“. Vieme však, že v reálnej praxi to tak nie je. Infarkty sú naďalej aj v reálnej praxi časté. Vieme už ale aj prečo?

Viac rokov je známy fenomén vaskulárneho remodelingu podľa Glagova: pri vývoji aterosklerózy (najviac poznatkov je z koronárneho riečiska) sa tento proces mnoho rokov (až dekád) odohráva na „periférii artérie“ a aj pri jej pokročilom postihnutí nie je lúmen koronárnej artérie vždy zúžený. Teda koronárna angiografia tento proces aterogézy v stene artérie nevie posúdiť, je falošne „negatívna“. Potvrdili to skúsenosti s vyšetrením pomocou koronárneho ultrazvukového vyšetrenia (tzv. vyšetrenie IVUS - intravascular ultrasound - kde sa koronárna artéria invazívne vyšetruje ultrazvukom a na monitore sa zobrazuje charakter cievnej steny). Tieto (spočiatku experimentálne, ale dnes už aj klinické) skúsenosti preukázali, že pacienti pri vzniku akútneho infarktu myokardu (AIM) majú obvykle pokročilo rozvinutú koronárnu aterosklerózu (aj iné miesta často hrozia vzplanutím a vznikom reinfarktov), hoci podľa koronárnej angiografie

sú tieto osoby (falošne) „zdravé“. Podľa istej americkej štatistiky sa akútne infarkt myokardu u mužov až v 62 % prípadov vyskytol ako prvý prejav koronárnej aterosklerózy, pričom u žien to bolo v 46 % prípadov. Teda koronárne aterosklerotické ochorenie dnes diagnostikujeme veľmi neskoro.

Dr. Nissen pracuje v nemocnici Cleveland Clin, kde sa vykonáva aj transplantčný (nielen kardiovaskulárny) program. Srdcia darcov sa v tejto súvislosti vyšetrujú (pred alebo po ich transplantácii) na prítomnosť koronárnej aterosklerózy. V súbore 262 darcovských srdiec sa koronárna ateroskleróza (pokročilá) vyskytla nasledovne: < 20-ročné srdcia (v 17 % prípadov), 20–29-ročné srdcia (v 37 % prípadov), 30–39-ročné srdcia (60 % prípadov), 40–49-ročné srdcia (v 71 % prípadov) a ≥ 50-ročné srdcia (v 85 % prípadov).

Ďalej autor venoval pozornosť niektorým nedávnym štúdiám, kde sa IVUS-om posudzovala možnosť regresie koronárnej aterosklerózy:

(a) štúdia REVERSAL (trvala 18 mesiacov, 654 pacientov, 34 centier, osoby symptomatické z hľadiska ICHS, pri koronárnej angiografii bola vždy > 20 % koronárna stenóza). Dve liečebné ramená: pravastatínové (40 mg/d) a atorvastatínové (80 mg/d). Analýza prítomnosti a intenzity koronárnej aterosklerózy pomocou IVUS-u (analyzoval sa „objem“ aterosklerotického plaku – plakov a pri kontrolách sa zisťovala progresia objemu plaku, nemennosť plaku alebo regresia objemu plaku; pozn.: v poslednom prípade by išlo o regresiu koronárnej choroby srdca). Výsledky:

(1) hodnota liečenej LDL-cholesterolémie bola výrazne nižšia v atorvastatínovom ramene liečby (79 mg/dl) než v pravastatínovom ramene liečby (110 mg/dl);

(2) zmena objemu plakov: pravastatínová skupina (+2,7 %) a atorvastatínová (-0,4 %), rozdiel nevýznamný;

(3) v štúdiu nebol rozdiel vo výskyte kardiovaskulárnych príhod (malá štúdia, krátke sledovanie, skôr bol záujem postihnúť zmeny koronárnych plakov než zmeny klinických príhod).

(b) Štúdia PROVE IT (4 162 pacientov s prekonaným akútnym infarktom, dve liečebné statínové ramená: pravastatínové 40 mg denne a atorvastatínové 80 mg denne) hodnotila výskyt klinických príhod (incidencia kardiovaskulárnej mortality + výskyt infarktov myokardu + výskyt/potreba revaskularizácie) a preukázala tento výskyt (pravastatínové rameno 26,3 % v. atorvastatínové rameno 22,4 %) nižší o 16 % (významne) v atorvastatínovej skupine liečených.

(c) Štúdia ASTEROID (ktorú prezentovali nedávno v Atlante na kongrese ACC v marci 2006, referoval som o nej podrobne, preto tu len stručne): 349 pacientov s ICHS, ktorí boli liečení placebo alebo rosuvastatínom 40 mg denne pri rovnakej ostatnej liečbe. V rosuvastatínovom ramene došlo k poklesu hladiny sérového LDL-Ch na úroveň 60,8 mg/dl (nikdy sa tak nízku hladinu v štúdiách nepodarilo navodiť), t. j. pokles LDL-Ch o 53,2 %. Veľmi zaujímavým poznatkom však bol vzostup HDL-Ch o 14,7 %. V tomto ramene IVUS-u vyšetrenie potvrdilo regresiu plakového objemu u 63 % liečených, zatiaľ čo progresiu vykazovalo 36 % liečených. Teda statínové štúdie s použitím IVUS vyšetrenia preukázali, že sme dnes schopní vykonať/spôsobiť aj koronárnu aterosklerotickú regresiu.

Kde sa dnes presúva pozornosť (bazálneho i klinického) výskumu? Asi to bude molekula „HDL-Ch“. Pred niekoľkými rokmi publikovali údaje z Talianska (oblasť mesta Miláno), kde sa v malom mestečku u 40 osôb preukázalo nasledovné: mali veľmi nízke hladiny HDL-Ch (okolo 17 mg/dl), viedli normálny život, dlho žili (pri tak nízkom HDL-Ch) a zistilo sa, že majú v molekule HDL-Ch zámennú aminokyselinu cysteín za arginín (v pozícii 173) (Shah et al.: *Circulation* 1998; 97: 780–785). Skrsol preto záujem preniesť toto poznanie (tento druh HDL-častice, tzv. ApoAI- Miláno) do

rutinnej praxe. Na pracovisku dr. Nissena uskutočnili u malej skupiny pacientov s ICHS (123 osôb, z ktorých vybrali 11 pacientov na liečbu placebo, 23 pacientov na liečbu nízkou dávkou ApoAI a 22 pacientov na liečbu vysokou dávkou ApoA-I) IVUS vyšetrenie pred liečbou a po nej (osobne neveril, že efekt liečby sa preukáže). Výsledky malého klinického experimentu však boli prekvapivé i pozoruhodné: regresia aterómového – plakového objemu pomocou IVUS vyšetrenia v placebovom ramene (-2,9 %), v ramene nízkej dávky ApoA-I liečby (-15 %) a v ramene vysokej dávky ApoA-I (-12,6 %).

Takže dnes sa záujem o regresiu (koronárnej, inej) aterosklerózy významne sústreďuje na klinické štúdie, ktoré „atakujú“ aj HDL-Ch, a súčasťou štúdií býva aj vyšetrenie IVUS-om. Dr. Niessen vymenoval nasledovné:

(a) štúdia ILLUSTRATE (torcetrapib + statín v. statín) bude pravdepodobne publikovaná na Americkom kardiologickom kongrese v marci 2007;

(b) PERISCOPE (pioglitazon v. glimepirid) a

(c) STRADIVARIUS (rimonabant v. obvyklá liečba). Teda v oblasti aterogenézy (hlavne jej regresie) to v bazálnom i klinickom výskume veľmi „vrie“. Máme sa na čo tešiť a snať i naši pacienti. (V priebehu písania tejto správy priniesli médiá informáciu, že výrobca (Pfizer) z bezpečnostných dôvodov stiahol z trhu liek torcetrapib).

2. S. Yusuf (Hamilton, Kanada): Klinické štúdie s akútnym koronárnym syndrómom – aký manažment ponúkajú, zaostrené na fondaparínux.

Dnešné odporúčania, vychádzajúce z medicíny založenej na dôkazoch, hovoria pri akútnych koronárných syndrómoch toto:

(a) STEMI (infarkt myokardu) – reperúzna liečba (mechanická a/alebo chemická), aspirín a klopidogrel významne znižujú koronárnu mortalitu, zatiaľ čo použitie nefrakcionovaného heparínu je síce dosť časté, ale mortalitu neovplyvňuje. Nízkomolekulárny heparín (enoxaparín) redukuje v tomto prípade len výskyt reinfarktov, ale neredukuje mortalitu a navyše zvyšuje riziko krvácaní.

(b) Non-STEMI (akútne koronárne syndrógy) – aspirín, klopidogrel, nefrakcionovaný aj nízkomolekulárny heparín redukuje výskyt prípadov infarktov myokardu. Aj

invazívna liečebná stratégia u vysokorizikových osôb znižuje výskyt reinfarktov.

Ako zaujímavá látka sa dnes javí fondaparínux. Pôsobí antikoagulačne/antitromboticky tým, že sa viaže s antitrombínom X a blokuje zrážanie. Je lacný (syntetizuje sa), nie je alergénny (čo je výhodné). V projekte MICHELANGELO sa hodnotila jeho klinická užitočnosť.

(a) Išlo o projekt akútneho koronárneho syndrómu. Zahŕnul porovnanie liečby fondaparínuxom (10 000 pacientov) s liečbou enoxaparínom (10 000 pacientov), sledoval sa výskyt kardiovaskulárnej mortality – prípadov infarktu myokardu – prípadov refraktérnej ischémie myokardu a bezpečnosť liečby. Výsledky:

1) Na deviaty deň liečby bol výskyt príhod podobný v oboch liečebných ramenách, ale výskyt krvácania (všetkých typov, aj vážnych a veľkých, t. j. s potrebou intervencie) bol asi o 50 % nižší v ramene liečby fondaparínuxom (relatívne riziko 0,53, ťažké krvácanie s RR 0,54, fatálne krvácanie s RR 0,35 a podobne i malé krvácanie s RR 0,35). Podobný výsledok pretrvával i na 80., 90. a 180. deň od liečby akútneho koronárneho syndrómu, pričom sa preukázal aj pokles mortality v ramene liečby fondaparínuxom. V období 180. dňa od začiatku liečby bolo možné preukázať aj nižší výskyt hemoragických cievnych mozgových príhod v ramene fondaparínuxovej liečby. V inej štúdiu (OASIS-5) bol výrazne lepší účinok fondaparínuxu u pacientov s renálnou insuficienciou oproti liečbe enoxaparínom a takými rizikovými pacientmi (t. j. aj s renálnou insuficienciou) sú dnes často naši starší pacienti.

(b) Projekt liečby akútneho infarktu myokardu pomocou antitrombotickej liečby:

1) Predtrombolytické obdobie: pokles mortality a reinfarktov, vzostup hemoragických príhod.

2) Potrombolytické obdobie: nie je benefit nefrakcionovaného heparínu (pri pridaní k liečbe streptokinázou i tkanivovým aktivátorom plazminogénu, ako ukázali štúdie ISIS-3, GISSI-2, GUSTO). Fondaparínuxová liečba verus nefrakcionovaný heparín – pokles kardiovaskulárnej mortality a výskytu reinfarktov do mesiaca o 14 % (RR 0,86), po pol roku pretrváva (RR 0,88), pokles hemorágií o 23 % (RR 0,77), všetko v prospech liečby fondaparínuxom.

Fondaparínux teda významne znižuje mortalitu a výskyt reinfarktov u STEMI

infarktov, pričom nezvyšuje výskyt krvácania (štúdie OASIS 5 a 6). Pri primárnej angioplastike nepreukázal prídavný benefit.

PREDIKCIA KARDIOVASKULÁRNEHO RIZIKA (ZAMERANÉ NA MLADÉ OSOBY)

1. Ch. J. O'Donnell (Framingham, USA): Rodinná anamnéza hovorí o genetickom pozadí (z hľadiska vzniku ICHS).

Vo Framinghamskej štúdiu analyzovali 122 155 rodín (majú už sledovanie tretej generácie) a hodnotili postavenie pozitívnej rodinnej anamnézy z hľadiska vzniku ICHS. Preukázali, že u mladých osôb, kde boli rodičia (starí rodičia) postihnutí pokročilou formou ICHS, sa ochorenie obvykle prenieslo i na deti. Tento údaj však nehovorí o tom, akými mechanizmami sa „genetické riziko“ uplatní (či cez zdedenie rizikových faktorov, alebo zdedenie „vlastnej“ ICHS).

Zaujímavé sú aj švédске údaje (> 21 000 rodín, dlhodobé sledovanie, zaostrené na dvojčičky): u mužov, ak bolo ICHS postihnuté monozygotné dvojča, bolo relatívne riziko vzniku ICHS pre druhé dvojča veľmi vysoké (RR 8,1), a ak išlo o dizygotné dvojča, riziko bolo menšie – RR „len“ 3,8 (teda genetika pre vznik ICHS bola menej vyjadrená). U žien bola situácia nasledovná: u monozygotného dvojčafa bolo RR až 15,0 (teda genetika je u žien v tomto smere silnejšia než u mužov) a u dizygotného „len“ 2,6. Teda i u mladých osôb sa „genetika“ pri vzniku ICHS významne uplatňuje.

2. P Raggi (N. Orleans, USA): Predpoveď vzniku ICHS u mladých osôb pomocou detekcie kalcia v koronárnej artérii.

V oblasti detekcie koronárneho kalcia máme niekoľko problémov: 1) Toto koronárne kalcium pri detekcii zobrazovacím spôsobom nepredikuje koronárnu stenózu. Je hľadanie koronárnej stenózy dôležité? (Asi áno, ale my hľadáme i včasné zmeny v štruktúre koronárnej artérie, hoci táto stenózou netrpí; jednoducho preto, aby sme sústredenou prevenciou vzniku ICHS zabránili alebo jej vznik posunuli na neskoršie). V inej oblasti klinického výskumu predsa veríme, že parameter IMT (intimomediálna hrúbka artérie) je dôležitý, či nie? A tento parameter tiež nevypovedá o stenóze, ale o charaktere štruktúry artérie (ak

je štruktúra postihnutá, vznikne neskôr i stenóza – v tom je vlastne predpovedná sila zistenia poruchy štruktúry koronárnej artérie).

Cieľom skríningu je v konečnom dôsledku záchrana životov (redukcia mortality a/alebo morbidity) alebo (z tohto hľadiska) definovanie rizika skrínigovanej osoby. Podľa analýzy framinghamského skóre býva toto riziko podhodnotené u mladých osôb a u žien. Tu si veľa sľubujeme od „kalciového (koronárneho) skóre“, keďže doterajšie klinické výskumy hovoria, že ono odhaduje reálne budúce kardiovaskulárne príhody. Ich pracovisko analyzovalo kumulatívne prežívanie v priebehu obdobia 5 rokov vo vzťahu ku kalciovému koronárnemu skóre u vzorky > 3 000 osôb (Shaw et al.: Cardiology 2003) s týmto výsledkom:

(1) ak je kalciové skóre > 400 jednotiek, „pridáva“ to k veku postihnutého (vyšetrovaného) z hľadiska jeho kardiovaskulárneho rizika 15–28 rokov (t. j. zhoršuje jeho prognózu, robí skrínigovanú osobu „staršou“);

(2) ak je toto skóre < 10 jednotiek, tak to naopak z tohto rizika „uberá“ 8–10 rokov („omladzuje“ skrínigovanú osobu, teda pacient bude o týchto 8–10 rokov dlhšie žiť). Ich skúsenosti možno zhrnúť nasledovne:

(a) U nízkorizikových osôb toto vyšetrenie (kalciového koronárneho skóre) nemá význam, lebo pridá len malú rizikovú informáciu.

(b) U veľmi rizikových osôb toto vyšetrenie tiež nemá význam, lebo to, čo „pridá“, už veľmi stav rizika danej osoby neovplyvní.

(c) Najviac z tohto vyšetrenia „profituje“ lekár u osôb so stredne zvýšeným rizikom, pretože tu má ďalšia stratifikácia veľký význam. Taktiež preukázali, že táto stratifikácia pomocou kalciového koronárneho skóre je významnejšia u žien ako u mužov. Predpokladajú, že z nej budú tiež viac profitovať diabetici a osoby s metabolickým syndrómom.

3. Ph. Greenland (Chicago, USA): Nové rizikové biomarkery

Z hľadiska potvrdenia významu nových rizikových faktorov (včítane biomarkerov) nemáme t. č. dlhodobé klinické sledovania či štúdie. Autor sa preto venoval tým štúdiám, z ktorých možno robiť isté závery pre prax:

(1) Štúdia PDAY (the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youngs. Zieske et al.: ATVB 2005; 25: 1237-1243): analýza vzťahu hodnoty sérového CRP k intenzite „aterosklerotického procesu“ (u mladých osôb, t. j. 15–24 r.), využili náhody, keď v dôsledku (obvykle automobilovej) nehody mladý človek podľahol zraneniu. Išlo o malé počty (niekoľko málo desiatok ľudí), ale preukázal sa vzťah medzi výškou sérového CRP a štruktúrou aterosklerotického procesu v cievach (hlavne koronárnych, ale i v aorte, hlavne abdominálnej). Čím bol vyšší vek postihnutého, tým bol spomínaný vzťah významnejší. Hodnoty CRP boli vyššie u osôb s vyšším počtom rizikových faktorov, ale i bez rizikových faktorov bola prítomná asociácia hodnoty sérového CRP a aterosklerotických zmien artériách. Sérový CRP je teda významným biomarkerom.

(2) Young Fin Study (Raitakari et al. JAMA 2003; 290: 2277–2283) tiež preukázala asociáciu výskytu „tradičných rizikových faktorov“ s hodnotou (zhrubnutím) karotického „intimomediálneho zhrubnutia“ (o 20 rokov neskôr). Vzťah sa dotýkal rovnako oboch pohlaví, ale bol výraznejší u mužov. Určitá časť súboru mladých (79 detí) mala i vyšetrenie sérového CRP a preukázala sa korelácia medzi hodnotou CRP v sére a poruchou vazodilatácie brachiálnej artérie (vzťah tejto poruchy bol dávково závislý, t. j. pri vyššej hodnote sérového CRP bola horšia porucha periférnej vazodilatácie). Abdominálna obezita u detí podporovala tento vzťah (táto obezita zrejme podporuje aterogénu a prispieva tiež k zrostupu sérového CRP).

(3) Štúdia MUSCATINO analyzovala vzťah karotického intimomediálneho zhrubnutia v dospelosti k výskytu tradičných rizikových faktorov v detstve - a preukázala ho jednoznačne (Davis et al.: Circulation 2001; 104: 2815–2821). K tradičným rizikovým faktorom patrili: sérový cholesterol, sérové triacylglyceroly, LDL-cholesterol, krvný tlak. „Nové“ rizikové faktory (biomarkery) štúdia neanalyzovala.

(4) Štúdia CARDIA (multicentrická so štyrmi centrami, sponzorovaná americkým NHLBI, nie firemná, 50 % žien, 50 % belochov, 50 % chudobných, dlhodobá, mladé osoby) (Bild et al. ATVB 2001; 21: 852–858) preukázala vzťah medzi rizikovými faktormi a hodnotou koronárneho (arteriálneho) kalcia nasledovne (vyjadrené

relatívnym rizikom): vek s RR 1,38, mužské pohlavie s RR 2,24, BMI s RR 1,68, systolický krvný tlak s RR 1,31, hodnota sérového LDL-Ch s RR 1,68, sérové triglyceridy nekorelovali (RR 0,93), podobne ani glykémia nalačno (RR 0,91). Významným poznáním bolo, že vzdelanie chránilo s RR 0,77 (teda poklesom koronárneho kalcia o 23 %). Vzdelaný človek si teda uvedomuje hodnotu svojho zdravia a potrebu ho chrániť.

(5) Iné sledovania:

1) Matthews et al. (Psychosomat. Med 2006;sept./okt, 68(5): 657–662) preukázali, že stres vedie k progresii aterosklerózy prostredníctvom dysregulácie osi hypotalamus-hypofýza-nadoblička, 2) Gross et al. (nezachytil som publikáciu) preukázali vzťah koncentrácie plazmatických izoprostanov (tzv. F2) s koronárnou aterosklerózou (v súbore bolo 168 mužov a 560 žien), teda F2 izoprostan by eventuálne mohol (?) byť novým biomarkerom,

3) Iribarren a spol. (ATVB 2005; 25: 216–222) preukázali, že hodnota sérového lipoproteínu A2 koreluje s úrovňou koronárneho kalcia u oboch pohlaví (teda opäť nový biomarker?). Záverom: nemáme dlhodobé štúdie o vplyve nových rizikových faktorov na aterosklerózu, ale vieme, že tradičné i nové rizikové faktory ovplyvňujú nepriaznivo funkciu (endotel) i štruktúru (intimomediálne zhrubnutie) artérií. Zdá sa, že nové biomarkery hodnotia zápal, patrí sem i oxidačný stres a možno aj psychický stres. Či sa priaznivé ovplyvnenie týchto nových faktorov neskôr prejaví aj v klinickom zlepšení, to zatiaľ nevieme. Máme tu istú nádej a možnosti, kde intervenovať.

4. R. Blumenthal (Baltimore, USA): Dnešná a budúca kardiovaskulárna predikcia u mladých

Koronárne arteriálne kalcium (v stene) u mladých významne koreluje s prítomnosťou i intenzitou tradičných rizikových faktorov ICHS (tento vzťah je silnejší, ak má daná osoba aj pozitívnu rodinnú anamnézu z hľadiska ICHS, a je ešte silnejší, ak je pozitívna anamnéza z hľadiska rizikových faktorov u jeho súrodenca) (Atherosclerosis 2006; 184: 201–206). Tiež v tomto súbore autor potvrdil predošlé zistenia o vzťahu medzi sérovým CRP a aterosklerózou (koronárnym kalciovým skóre). Aj v štúdiu BOGALUSA sa preukázalo, že prítomnosť a intenzita rizikových

faktorov v detstve podporujú vznik aterosklerózy v dospelosti. Okrem toho autor pripomenul potrebu nielen predpovede budúceho kardiovaskulárneho rizika len pomocou Framinghamského rizikového skóre (tzv. krátkodobá predpoveď), ale i potrebu predpovede celoživotného kardiovaskulárneho rizika, a odkázal tu hlavne na prácu Lloyd-Jonesa a spol. (Circulation 2006; 113: 791–798). Vystúpenie zakončil odkazom čínskeho mudrca (Huang Dee Nai Ching-a, obdobie 2600 BC, asi prvý medicínsky čínsky text): „Vynikajúci lekár robí prevenciu, slabší lekár lieči subklinické ochorenie a nedobrý lekár lieči ochorenie v plnom rozkvet.“ Nie je to krásna výzva pre našu spoločnosť, aby sme prevenciu vyzdvihli? Poučíme sa?

SEKCIA PRELOMOVÝCH ŠTÚDIÍ

1. A. Taylor (Washington, DC, USA): Štúdia FAME (the Federal study of Adherence to Medications in the Elderly: a randomized controlled trial on the impact of a medication adherence program on control of lipids and blood pressure)

V reálnej klinickej praxi býva adhirencia k liečbe nedobrá, hlavne u starších pacientov. Prispieva k tomu komplexnosť liečby (veľa tabletiiek, často a viackrát denne), niekedy asymptomatickosť ochorenia a zvyk či pohodlie pacienta. Táto štúdia sa týkala starších pacientov, t. j. osôb vo veku ≥ 65 rokov, a všímala si úpravu lipidov (LDL-Ch) a krvného tlaku pri liečbe. Prebehla v jednom centre (obdobie: XI/2004 – II/2006) a mala tri fázy: vstupnú (2 mesiace, nasadenie liečby), intervenčnú (6 mesiacov) a randomizačnú (6 mesiacov, polovica pacientov sa vrátila k obvyklej praxi užívania liekov a druhá polovica pacientov ostala v intervenčnej fáze). Intervenciu zabezpečoval farmaceut v lekárni (edukoval osoby, vysvetľoval, prečo je adhirencia dôležitá, a asi 2 mesiace túto edukáciu pri výdaji liekov opakoval), pripravil tiež blistre s liekmi tak, že všetky lieky dal spolu do ranej, obednej i večernej dávky. Všetkým zaradeným pred vstupom do štúdie analyzovali sérové lipidy a merali TK. Klinické výstupy/ciele: zmena adhirencie v prvej i druhej fáze liečby, pokles TK a úprava LDL-Ch v sére. Do štúdie zaradili 200 pacientov, ale dokončilo ju len 159 pacientov v druhom intervenčnom období (76 osôb sa vrátilo k obvyklej praxi

užívania liekov a 83 osôb dalo na intervenčnú radu farmaceuta). Vek bol v priemere 78 rokov, 77 % pacientov boli muži, 21 % osôb malo vysokoškolské vzdelanie, 31 % vyššie stredné vzdelanie, 34 % stredné vzdelanie a 14 % základné vzdelanie. Až 38 % pacientov užívalo lieky 3-krát denne a priemerný počet liekov na deň bol 9.

Adhirencia k liečbe pred štúdiou bola 61 %. Pred vstupom do liečby bola priemerná hodnota TK 135/71 mm Hg pri liečbe a priemerná hodnota LDL-Ch v sére 92 mg/dl, pričom 80 % osôb užívalo hypolipidemickú liečbu. Výsledky:

(a) Adhereancia v prvej intervenčnej 6-mesačnej fáze sa oproti východiskovej hodnote (61 %) zvýšila: v 4. mesiaci i v 6. mesiaci intervencie bola adhirencia 96 % (rozdiel 35 %, významný).

(b) Zmena hodnoty TK touto intervenciou: pokles TK z predošlej hodnoty na hodnotu 129,9/69,7 mm Hg (pokles TK o 5,1/1,3 mm Hg, čo je vo vysokom veku pre pacientov veľmi priaznivé). Zmena hodnoty sérového LDL-Ch: z úrovne 91,7 mg/dl pokles na úroveň 86,8 mg/dl (teda pokles o 4,9 mg/dl, tiež významný).

(c) V druhej fáze štúdie boli nasledovné zmeny:

1) osoby, ktoré ostali v intervenčnom ramene, si zachovali vysokú adhirenciu (95,5 %) a

2) adhirencia osôb, ktoré prešli do obvyklého režimu užívania liekov, poklesla na úroveň 69 %.

3) Pokles TK: intervenčné rameno s hodnotou 6,9/2,5 mm Hg a rameno s obvyklou adhirenciou s hodnotou 1,2/1,0 mm Hg.

4) Pokles sérového LDL-Ch: intervenčné rameno s poklesom o 5,1 mg/dl a rameno s obvyklou adhirenciou s poklesom „len“ 2,7 mg/dl.

(d) Zlepšenie adhirencie sa prejavilo 50 % poklesom hospitalizácií a tým aj 50 % ušetrením financií na lieky (nielen počas hospitalizácie, ale i v ambulantnej praxi).

Záver: adhirencia k liečbe je dôležitá pre osud ochorenia pacienta, ale i pre šetrenie prostriedkami (mohlo by to zaujímať i naše poisťovne). Týka sa to hlavne populácie starších pacientov (≥ 65 rokov). Dá sa dosiahnuť len opakovanou edukáciou pacientov a ich pravidelným sledovaním.

**2. Ch. P. Cannon (Boston, MA, USA):
Štúdia MEDAL (Multinational
Etoricoxib and Diclofenac Arthritis
Long-term study program: Cardiovascular
outcomes following long-term
treatment with Etoricoxib versus
Diclofenac in patients with osteo-
arthritis and Rheumatoid Arthritis)**

Artritída je časté, nepríjemné ochorenie, hlavne v staršom veku (trpí ním asi > 45 miliónov ľudí v USA, asi jedna z piatich dospelých osôb). Nesteroidné antireumatiká prinášajú úľavu, nakoľko potláčajú zápal v kĺbe a tým i jeho bolesť. Nedávno sa na trhu objavili ako „hit anti-reumatickej liečby“ tzv. COX-2 inhibítory (látky zachovávajúce si antireumatický efekt a súčasne látky s menšími nežiaducimi účinkami v gastrointestinálnej oblasti: menej žalúdočných a duodenálnych erózií, krvácaní, exacerbácie vredovej choroby). Neskôr sa v klinických štúdiách s týmito COX-2 inhibítormi preukázalo, že zvyšujú výskyt trombotických príhod, čo sa potvrdilo aj v observačných štúdiách. Pri porovnávacích štúdiách sa ako komparátor používal aj naproxén a pri ňom sa zistilo, že je „iný“ (má menej protrombotických vplyvov, má antiagregačný efekt). Vznikol rad otázok:

(a) Treba preto tieto látky z trhu stiahnuť? (Stalo sa tak v prípade VIOXX-u.)

(b) Treba ich ešte testovať?

(c) Majú sa podávať s aspirínom v prevencii týchto protrombotických vplyvov? Zdá sa teda, že znova potrebujeme veľkú randomizovanú štúdiu, aby tieto a iné otázky zodpovedala.

Štúdia MEDAL je príspevkom v tomto smere. Hypotézou je, že etoricoxib (COX2 inhibítor) bude rovnako účinný v anti-reumatickom efekte ako (osvedčený) diklofenak a že je možno je súčasne aj bezpečnejšou látkou (etoricoxib). Do štúdie boli zaradené osoby s osteoartrózou (OA) a reumatoidnou artritídou (RA). Štúdia prebehla v 46 krajinách a v 138 centrách, pozostávala z troch podštúdií: EDGE 1 (osoby s OA, 7 110 pacientov), EDGE 2 (osoby s RA, 4 086 pacientov) a MEDAL (osoby s OA a RA, spolu 23 504 pacientov), to všetko spolu dá 34 701 pacientov (teda obrovská štúdia). Osoby zaradené vo veku ≥ 50 r.; pri OA trpeli tieto kĺby: koleno, členky, kýle, chrbtica. Zaradené osoby (už pre svoj vek) trpeli rizikovými kardiovaskulárnymi faktormi aj ochoreniami. Bola povolená liečba aspirínom i inhi-

bítormi protónovej pumpy (pre ochranu vredových ťažkostí). Použité liekové dávky:

(a) etoricoxib 60 alebo 90 mg/denno pri OA alebo 90 mg denne pri RA (spolu 17 412 pacientov),

(b) diklofenak sa použil v dávke 150 mg/d (2 alebo 3 dávky, počet 17 289 pacientov).

Priemerné trvanie liečby bolo 18 mesiacov. V štúdiu sa sledovali klinické príhody (potreba 635 príhod). Primárnym cieľom štúdie bolo zhodnotiť výskyt kardiovaskulárných trombotických príhod (úmrtie, infarkt myokardu, náhla cievna mozgová príhoda). V štúdiu bola 75 % adhérenca k liečebným režimom. Vstupné charakteristiky pacientov: priemerný vek 63 rokov, ženy tvorili 74 %, osoby s OA (72 % pacientov) a s RA (28 % pacientov), diabetici (10 %), hypertonici (46,6 %), dyslipidémia (29 %), fajčenie (11,8 %). Užívanie liekov: až tretina brala aj kyselinu acetylsalicylovú a 16 % osôb užívalo statíny. Výsledky:

(1) výskyt trombotických (arteriálnych) príhod bol v oboch ramenách liečby rovnaký s RR 0,95 v prospech etoricoxibu (nevýznamný rozdiel). Výskyt príhod: etoricoxib (320 osôb) verzus diklofenak (323 osôb).

(2) Výskyt príhod bol podobný v jednotlivých riečiškách. Nebol ovplyvnený vekom, pohlavím, diabetom, kardiovaskulárnym ochorením, počtom rizikových faktorov, ani užívaním malej dávky kyseliny acetylsalicylovej.

(3) Zaznamenal sa nízky výskyt prípadov srdcového zlyhania, zhoršenia hypertenzie (pri vyšších dávkach liekov), edematózných prejavov alebo prípadov renálnej dysfunkcie.

(4) Bezpečnosť liečby: výskyt gastrointestinálnych prejavov (nežiaducich účinkov) bol významne nižší v etoricoxibovom ramene liečby s RR 0,69 (teda pokles vredových ťažkostí a krvácaní o 31 %) než v ramene liečby diklofenakom. Záver: výskyt trombotických arteriálnych príhod (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, úmrtia) u starších osôb je i tak dosť častý a ich dôsledky sú tak vážne, žeby sme to liečbou nemali „podporovať“. Etoricoxib spĺňa ako COX-2 inhibítor túto premisu. Je súčasne (v porovnaní s diklofenakom – štandardným liekom pre pacientov s osteoartrózou i reumatoidnou artritídou) bezpečnejší v oblasti výskytu nežiaducich gastrointestinálnych prejavov. Ostáva nejasné, či títo pacienti majú súčasne užívať nízku

dávku kyseliny acetylsalicylovej v prevencii kardiovaskulárných trombotických príhod.

**3. T. Mazzone (Chicago, IL, USA):
CHICAGO štúdia (Effects of Pioglitazone
Compared to Glimepiride on
Carotid Intima-Media-Thickness in
Type 2 Diabetes - results)**

V tomto období prežívame epidémiu výskytu diabetu 2. typu, a preto je užitočné každé hľadanie a bádanie, ako sa s týmto problémom popasovať alebo ako znížiť kardiovaskulárne dôsledky diabetu. Toto ochorenie totiž zvyšuje riziko výskytu kardiovaskulárneho úmrtia, infarktu myokardu či náhlej cievnej mozgovnej príhody 2- až 4-násobne, pričom postihnutí majú následne kratší život, ktorého kvalita je navyše veľmi nízka. K novým liekom, ktoré priaznivo ovplyvňujú diabetes a jeho sprievodné rizikové faktory, ako aj aterogenézu, patria tiazolidíndióny. Jedným z ich predstaviteľov je pioglitazón: potláča zápal v artérii, znižuje hladinu sérových lipidov, potláča aterogenézu, zlepšuje inzulínovú senzitivitu. Medzistupňom vo vývoji kardiovaskulárných príhod (aj u diabetikov) je zmena arteriálnej (cievnej) štruktúry, hodnotená okrem iných postupov aj intimomediálnym zhrubnutím (IMT). Aké máme doteraz údaje o vplyve tiazolidíndiónov na IMT?

(a) Japonskí autori analyzovali vplyv tiazolidíndiónovej liečby oproti placebovej liečbe: v prvom prípade IMT poklesla v priemere o 0,084 mm, zatiaľ čo v placebovom ramene stúpila o 0,022 mm,

(b) nemeckí autori (173 pacientov) preukázali u diabetikov pokles IMT pod liečbou pioglitazónom o 0,054 mm v porovnaní s glimepiridom, kde bol nižší pokles IMT (o 0,011 mm),

(c) anglickí autori (299 pacientov) preukázali u diabetikov liečených troglitazónom malý vzostup IMT (o 0,003 mm) oproti liečbe placeboom (vzostup o 0,007 mm). Tieto látky teda priaznivo ovplyvňujú aterogenézu (hodnotenú zmenou IMT).

V CHICAGO štúdiu sa u diabetikov 2. typu porovnávali dva liečebné prístupy: pioglitazón (15–45 mg denne) a glimepirid (1–4 mg/denno), pričom dávkovanie bolo závislé od kompenzácie diabetu (hodnotenej pomocou sérového HbA_{1c}). V štúdiu bolo zaradených 462 osôb, trvala 72 týždňov, bola to randomizovaná kli-

nická štúdia a prebiehala v 21 centrách. Hodnotenie IMT bolo na začiatku štúdie a potom po 24, 48 a 72 týždňoch liečby. Zaradené osoby: 45–85 rokov, obe pohlavia, hodnota HbA_{1c} medzi 6–9 %. Osoby vylúčené zo zaradenia: symptomatická forma ICHS, cerebrovaskulárne i periférne vaskulárne ochorenie, NYHA III/IV, ejekčná frakcia < 40 %. Primárny cieľ štúdie: zmena priemernej hodnoty IMT na karotíde (hodnotená automatickým výpočtom, vždy 89 meraní, jedno hodnotiace centrum štúdie s dobrou variabilitou vyšetrenia). Rozdelenie pacientov (diabetikov): glimepirid (230 osôb a 168 z nich, t. j. 81 %, malo hodnotenie IMT) a pioglitazón (232 osôb a 175 z nich, t. j. 75 %, malo hodnotenie IMT). Charakteristika zaradených: 60 rokov v priemere, 63 % mužov, 65 % belosi, 26 % Afroameričania, BMI: 32, TKS: 128,7 mm Hg, HbA_{1c}: 7,4 %, sérový LDL-Ch: 113 mg/dl, trvanie diabetu: 67 mesiacov. Liečba: metformín (32 % osôb), sulfonylurea (14 %) a obe liečebné modalities (32 %), 22 % osôb na diéte, statíny (56 %), inzulínová liečba – 12 % osôb. Výsledky štúdie:

(1) Priemerná hodnota IMT na karotídach poklesla v ramene liečby pioglitazónom a táto hodnota stúpla v ramene liečby glimepiridom (rozdiel 0,013 mm, významný).

(2) Podskupinová analýza efektu liečby, zohľadňujúca viaceré premenných (vek, pohlavie, krvný tlak, trvanie diabetu, BMI, hodnotu HbA_{1c}, liečbu statínmi), neovplyvnila tento výsledok.

(3) Hypoglykemizujúci vplyv liečby: glimepirid najprv glykémiu redukoval, ale efekt postupne strácal na sile (polročné obdobie); v prípade pioglitazónu bol trvalý hypoglykemizujúci vplyv (analýza pomocou HbA_{1c}).

(4) Oplyvnenie sérových lipidov:

a) HDL-Ch: pioglitazón zvyšoval a glimepirid redukoval (rozdiel 6,45 mmol/l, významný),

b) triacylglyceroly: pioglitazón znížil o 13,5 % a glimepirid ho zvýšil o 2,1 % (opäť priaznivý vplyv pioglitazónu),

c) LDL-Ch: pioglitazón zvýšil o 5,8 % a glimepirid o 1,1 % (nevýznamný rozdiel),

(5) ovplyvnenie systolického TK: pioglitazón ho redukoval o 2,0 mm Hg a glimepirid len o 0,3 mm Hg.

(6) Výskyt kardiovaskulárnych príhod bol nízky.

(7) Nežiaduce účinky: hypoglykémia sa vyskytla v 23 % u glimepiridu a v 19,5 % u pioglitazónu (rozdiel nevýznamný, efekt klinicky nevýznamný).

Záverom: v tejto štúdií boli zaradené osoby s diabetom 2. typu, aké sa práve vyskytujú v rutinej praxi. Pioglitazón bol účinnou látkou v redukcii intimomediálneho zhrubnutia na karotickej artérii (teda preukázal antiaterosklerotický efekt). Diabetici teda majú nádej na lepšiu liečbu aj z pohľadu prevencie kardiovaskulárnych príhod. Literárne údaje z iných štúdií však upozorňujú: oproti placebo tiazolidíndióny „podporujú“ edematózne stázy (10- až 13 % výskyt oproti placebo), u liečených zvykne stúpať hmotnosť (možno len prevodnenie, možno aj iný dôvod – vzostup váhy zhoršuje glykemickú kompenzáciu), sú údaje o pečenej toxicite niektorých látok, sú obavy zo zhoršenia prejavov srdcového zlyhania. Ale i tak je to zaujímavá a veľmi nádejná skupina látok. Snáď zlepši prognózu diabetikov.

4. Ch. Albert (Boston, MA, USA): Štúdia WAFACS (A Randomized Trial of Folic Acid and B-vitamins in the Secondary Prevention of Cardiovascular Events in Women: Result from the Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study)

Je to jedna z veľkých štúdií, ktorá prešet-rovala úlohu homocysteínu pri kardio-vaskulárnych ochoreniach a na rozdiel od predošlých bola veľká počtom a týkala sa iba žien. V čase jej zrodu sa predpokladalo, že homocysteín je významným rizikovým kardiovaskulárnym faktorom (poškodzuje endotel, podporuje trombogenicitu, podporuje tiež oxidatívny stres). Vedelo sa, že vyšší prídavok vitamínov (kyselina listová, vitamín B6, B12) vedie k poklesu koncentrácie homocysteínu v sére. Dnes už sú k dispozícii výsledky veľkých klinických štúdií, ktoré „intervenovali“ vitamínovou liečbou homocysteín (štúdia VISP analyzovala cievne mozgové príhody, štúdia NORVIT pacientov s akútnym infarktomyokardu a štúdia HOPE-TOO osoby s vaskulárnym ochorením a diabetom), ale nepreukázali benefit tejto liečby (v práve uvedených štúdiách bolo zaradených „málo žien“).

V tejto štúdií (WAFACS) bolo zaradených 5 442 žien vo veku > 40 rokov s viac ako trom rizikovými (obvyklými) faktormi (1/3 osôb) alebo prítomným kardio-

vaskulárnym ochorením (2/3 osôb). Išlo o randomizovanú klinickú štúdiu s priemerným trvaním 7,3 roka a osoby boli rozdelené na liečbu vitamínmi (foláty 2,5 mg/d, vitamín B6 50 mg/d a vitamín B12 1 mg/d) alebo placebom. Primárnym cieľom bolo hodnotenie výskytu infarktu myokardu, cievnych mozgových príhod, revaskularizácií a kardiovaskulárnej mortality. Pred začiatkom štúdie vyšetrili zaradené ženy aj na hladiny vitamínov v sére. Charakteristika žien: 63 rokov priemerný vek (40–54 rokov 21 %, 54–65 rokov 36 %, zvyšok > 65 rokov 43 %). Výsledky:

(a) V priebehu 7,3 roka sa udialo 796 príhod (postihnutých 14,6 % pacientov).

(b) Vitamínová liečba primárny cieľ neovplyvnila.

(c) Jednotlivé príhody z primárneho cieľa (infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, revaskularizácia, kardiovaskulárna mortalita, celková mortalita) liečba tiež neovplyvnila.

(d) Kompliancia s liečbou bola dobrá (82 %) a aj vitamínová liečba „len v tejto podskupine“ nebola úspešná.

(e) V podštúdií analyzovali sérové hladiny folátu a vitamínov B6 a B12 a preukázali, že liečba bola účinná a znížila sérovú hladinu homocysteínu (z úrovne 12,3 j na úroveň 10,0 j, teda významne). Záver: liečba kyselinou listovou, vitamínom B6 a vitamínom B12 neovplyvňuje kardiovaskulárnu mortalitu/morbiditu priaznivo ani u žien vo veku > 40 rokov s kardiovaskulárnym ochorením alebo rizikovými faktormi (≥ 3) vzniku kardiovaskulárneho ochorenia. Teda intervencia homocysteínu sa neprejavila klinicky. Príbeh homocysteínu a následných kardiovaskulárnych ochorení je teda z liečebného hľadiska dnešnými prístupmi v liečbe neovplyvniteľný. Preto naň treba zabudnúť.

EPIDEMIOLOGIA - NOVÝ POHĽAD NA TRADIČNÉ RIZIKOVÉ FAKTORY

I. P. Cacoub (Paríž, Francúzsko): REACH Register – zaoštréné na osoby s periférnym arteriálnym ochorením (Control of Cardiovascular risk factors in Peripheral Arterial Disease Patients in the Reduction in Athero- thrombosis for Continued Health)

Táto štúdia je aj u nás už dobre známa a referoval som o nej písomne i na prednáškach. Jednu jej subanalýzu prezentovali na tomto kongrese a týkala sa

osôb s periférnym arteriálnym ochorením, konkrétne "v porovnaní s inými skupinami pacientov" a tým, ako je u týchto pacientov zabezpečená kontrola rizikových (obvyklých) faktorov. Osoby s periférnym arteriálnym ochorením majú asi 3- až 6-násobne zvýšené riziko vzniku ICHS (i jej vážnych foriem, ako sú akútne koronárne syndrómy), náhlej cievej mozgovej príhody i kardiovaskulárnej mortality oproti osobám bez periférneho arteriálneho ochorenia. Dá sa predpokladať, že v pozadí tejto nedobrej prognózy môže byť nedostatočná kontrola rizikových faktorov, a súčasne s týmto potvrdením i nádej, že ak ju zlepšime, zlepšime asi aj osud týchto pacientov. V tejto subanalýze sa porovnali 2 skupiny pacientov v registri REACH, a to osoby s periférnym arteriálnym ochorením (PAO) a osoby bez neho. Definícia PAO v štúdiu REACH: anamnéza intermitentnej klaudikácie a ABI (index) < 0,9. Pri tejto analýze sa zhodnotili rizikové faktory, ochorenia a ich liečba podľa patientskych údajov. Ako dobre (liečbou) kontrolované rizikové faktory platili: TK < 140/90 mm Hg, glykémia nalačno < 100 mg/dl, celkový cholesterol < 200 mg/dl, fajčenie vyradené > 12 mesiacov. Súbor registra REACH pozostáva zo 68 236 pacientov, pričom počet osôb s PAO bol 8 322 (14,9 % súboru), ostatní tvorili „kontrolnú skupinu“ (55 814 pacientov). K dispozícii bola analýza obdobia prvého roku. Osoby v podsúbore s PAO: 70 % malo index ABI < 0,9, 54 % osôb podstúpilo angioplastiku a 15 % amputáciu nohy, až 61,5 % týchto osôb malo viac než jeden klasický rizikový faktor alebo ochorenie: stabilná angína pectoris (29,5 % osôb), prekonaný infarkt myokardu (27,9 % osôb), 22 % osôb prekonalo aortokoronárny bypass, hypertenziou trpelo 81 %, hypercholesterolemiou 66,5 %, glykémiu > 110 mg/dl malo 43,7 % osôb, fajčiari predstavovali 17,8 %. Výsledky:

(a) Porovnanie parametrov fyzikálneho vyšetrenia a laboratórnych testov medzi podskupinou s PAO a bez PAO: nefajčiari (75,6 % v. 87,4 %), kontrolovaný diastolický TK (79,1 % v. 81,1 %), kontrolovaný systolický TK (45,5 % v. 56,5 %), celkový cholesterol (56,1 % v. 62,9 %), glykémia (53,3 % v. 59 %). Lepšiu kontrolu týchto parametrov liečbou teda mali kontrolované osoby bez PAO.

(b) Porovnanie kontroly rizikových faktorov u osôb s PAO a u osôb s PAO +

ICHS: neprítomné rizikové faktory (všetky): 46,2 % v. 25,2 %.

(c) Liečebný prístup u troch skupín: bez PAO, PAO a PAO s inou kardiovaskulárnou lokalizáciou ochorenia (aspirín 84 % v. 76,7 % v. 84 % a statín 69,6 % v. 50,4 % v. 72 %), teda antiagregačnú liečbu a statínovú liečbu opäť dostali najmenej osoby s PAO.

(d) Osobitne sa zlá kontrola rizikových faktorov u PAO preukázala u žien.

(e) Výskyt kardiovaskulárnych príhod v priebehu ročného sledovania (osoby s PAO v. nie PAO v. PAO + iné lokalizácie ochorenia):

1) kardiovaskulárna mortalita (1,3 % v. 1,7 % v. 3,2 %),

2) výskyt nefatálneho infarktu (1,0 % v. 1,2 % v. 1,5 %),

3) výskyt nefatálnej mozgovej príhody (0,7 % v. 1,9 % v. 2,4 %),

4) všetky predošlé príhody spolu (2,8 % v. 4,6 % v. 6,5 %).

Záverom: dobrá kontrola rizikových faktorov sa u týchto osôb prejaví poklesom kardiovaskulárnych príhod. U osôb s periférnym arteriálnym ochorením bývajú rizikové faktory horšie kontrolované ako u osôb bez PAO. Lepšie sú na tom v kontrole muži ako ženy. Výskyt kardiálnych príhod u PAO pacientov bol za rok 5,6 % a výskyt amputácií bol 1,7 %.

2. S Mora (Boston, MA, USA): Môžeme známymi rizikovými faktormi vysvetliť inverzný vzťah telesná aktivita – kardiovaskulárne riziko?

Dlhú dobu dobre vieme, že pravidelná fyzická aktivita znižuje (až o 50 %!) kardiovaskulárnu mortalitu a výskyt nefatálnych príhod ICHS, ďalej o 20–30 % znižuje výskyt náhlej cievej mozgovej príhody a o 20–30 % znižuje celkovú mortalitu. Nie je celkom jasný patomechanizmus tohto priaznivého pôsobenia, t. j., ide to prostredníctvom „úpravy/zlepšenia“ stavu rizikových faktorov, alebo inak? Do tejto analýzy zahrnuli Framinghamské údaje (27 169 zdravých žien, kde boli k dispozícii nasledovné údaje: vek, fajčenie, BMI, krvný tlak, diéta, sérové lipidy, glykémia, homocysteín, ApoB-100, Lp(a), CRP, fibrinogén, ICAM-1 adhezívna molekula). Telesná aktivita sa hodnotila dotazníkom (analýza MET-metabolických jednotiek) a súbor sa podľa telesnej aktivity rozdelil do štyroch podskupín: vysoká telesná aktivita, stredná, mierna a žiadna. Vzájomne porovnali

telesnú aktivitu (jej dôsledky) medzi prvou a poslednou skupinou žien. Výsledky:

(1) vyššia telesná aktivita znižuje parametre rizikových faktorov, pričom úprava/zníženie je na úrovni poklesu o 30–40 %,

(2) tento efekt sa zachoval, ak sa v multivariantnej analýze zohľadnili tlak, hypertenzia, HbA_{1c} a diabetes, sérové lipidy i BMI,

(3) ani zohľadnenie „nových rizikových faktorov“ (Lp(a), ApoB-100, fibrinogén, ICAM-1, homocysteín) účinnosť telesnej aktivity nezmenilo.

Záver: telesná aktivita znižuje kardiovaskulárne riziko priaznivým ovplyvnením väčšiny rizikových faktorov, a to zápalových (pokles o 32 %), krvného tlaku/hypertenzie (o 19 %), sérových lipidov (o 16 %), nových sérových lipidových markerov (o 10 %), HbA_{1c} a diabetu (o 7 %); spolu to je pokles o 52 %. Preto telesnú aktivitu treba významne podporovať.

3. I. Ford (Glasgow, Škótsko): 15 rokov sledovania osôb v preventívnej klinickej štúdiu WOSCOPS

Táto štúdia je dobre známa a jej hlavné výsledky boli dávno publikované. Po jej skončení (asi po 5 rokoch sledovania) sa sledoval osud pacientov i ďalej, dnes je to už 15 rokov. V štúdiu (primárne preventívnej) bolo 6 595 mužov vo veku 45–64 rokov bez prítomnosti ICHS. Boli randomizovaní buď na liečbu pravastatínom (40 mg/d), alebo placebo. V priebehu 5 rokov sa preukázalo: 31 % pokles koronárnej mortality a výskytu nefatálnych príhod, 32 % pokles cerebravaskulárnej mortality a 22 % pokles celkovej mortality. V ďalšom 10-ročnom období sa sledoval benefit dlhodobej liečby pravastatínom a bezpečnosť tejto liečby. Osoby už boli len u praktikov a neskôr sa sledovali udalosti v ďalšom jednom, troch, piatich a 20 rokoch (podľa záznamov u praktických lekárov). Kompliancia s liečbou bola dobrá a činila 70 %. Ďalšie výsledky:

(1) Bezpečnosť: pravastatín nevyvolal nekardiovaskulárnu mortalitu vyššieho stupňa ako placebo. Výskyt nádorov bol podobný v oboch ramenách štúdie. Len incidencia rakoviny prostaty preukazovala trend na vyšší výskyt u osôb liečených pravastatínom s RR 1,46 (štatisticky nevýznamné), išlo tu o malý výskyt príhod

karcinómu prostaty (89 v pravostatinovom ramene a 59 v placebovom ramene).

(2) Účinnosť liečby pravostatinom v oblasti redukcie kardiovaskulárnych príhod pretrvávala, hoci benefit sa nepatrne znižoval.

Záver: pravostatin je bezpečným statínom a v primárnej prevencii u mužov dlhodobu (15 rokov) priaznivo vplýval na výskyt kardiovaskulárnych príhod.

DIABETES A KARDIOVASKULÁRNE OCHORENIA

1. P McAuley (Palo Alto, Kalifornia, USA): Sú tuční, ale fyzicky zdatní diabetici na tom dobre?

O obezite hovoríme pri BMI ≥ 30 . O nedostatku fyzickej zdatnosti hovoríme vtedy, keď osoba pri ergometrickom teste nie je schopná dosiahnuť aspoň hodnoty 5 METs (metabolických jednotiek). Obezita je významným rizikovým faktorom vzniku/progresie diabetu. Dá sa ovplyvniť priaznivo pravidelným fyzickým cvičením (napr. v aerobných centrách). Autori analyzovali súbor 831 mužov priemerného veku 61 rokov s diabetom 2. typu (vylúčili osoby s BMI $< 18,5$ a tiež osoby neschopné ergometrického testu). Všetkých podrobili ergometrii: na behátku (780 osôb) a na bicykli (51 osôb). Funkčnú zdatnosť hodnotili Borgovou škálou, sledovali súbor po dobu 3 rokov a analyzovali charakteristiky, ktoré oddeľovali prežívajúce osoby od osôb, ktoré zomreli: vek (60 rokov v. 66 rokov), zastúpenie fajčiarov (15 % v. 22,3 %), prítomné kardiovaskulárne ochorenie (24,4 % v. 45,5 %), hodnota METs pri záťažovom teste (7,5 v. 6,1), zastúpenie osôb s hodnotou METs $< 5,0$ (17,3 % v. 39,3 %) – teda v súbore zomretých bol vyšší vek, viac fajčiarov a kardiovaskulárnych ochorení a nižšia telesná zdatnosť. Prediktory mortality (ich intenzita vyjadrená pomocou relatívneho rizika – RR): BMI s RR 0,98, hypertenzia s RR 1,03, hypercholesterolémia s RR 1,07, fajčenie s RR 1,93, prítomné kardiovaskulárne ochorenie s RR 1,73 a nízka telesná zdatnosť s RR 1,79. Osoby, ktoré boli pri telesnej záťaži schopné prekročiť hodnotu intenzity záťaže 5 METs (oproti tým, čo túto záťaž neboli schopní dosiahnuť), mali lepšie prežívanie (Kaplan Maierove krivky). Separácia týchto kriviek bola veľká u osôb v normálnej váhe, menšia u osôb s nadváhou a zanikla u osôb s obezitou.

V tomto poslednom prípade autori spomínajú „paradox obezity“ (teda obezita „chráni“ pred úmrtím diabetikov málo zdatných fyzicky). I tak autori odporúčajú, aby diabetici pravidelne cvičili a svoju zdatnosť si zvyšovali.

2. B. Vergés (Dijon, Francija): Zvýšená krátkodobá morbidita a mortalita po prekonanom AIM u pacientov s porušenou glykémiou nalačno v úrovni 110 mg/dl–126 mg/dl, ale nie v úrovni 100 mg/dl–110 mg/dl

Ľšlo o survey vo Francii (oblasť okolo mesta Dijon) a dôvodom boli isté informácie z medicínskej literatúry:

(a) V prípade pacientov s akútnym infarktom myokardu (AIM) je u osôb, ktoré majú súčasne hodnoty glykémie v úrovni < 126 mg/dl (oproti osobám s normálnou glykémiou [< 110 mg/dl]), zvýšený výskyt prejavov srdcového zlyhania (zvyšuje to významne riziko týchto pacientov): ak je normálna glykémia nalačno, tak je riziko vzniku srdcového zlyhania 6 %, ale ak je porušená glykémia nalačno, tak je to 12 % (teda dvojnásobná prevalencia) (Eur Heart J 2004; 25: 308–312).

(b) Nedávno Americká diabetologická asociácia (ADA) zmenila definíciu porušenej glykémie nalačno, a to posunom rozpätia glykémie (nie 110–126 mg/dl, ale už od 100–126 mg/dl).

Survey pacientov prebehol v období VII/2001–VIII/2005 a zahrnul 2 353 pacientov s AIM (podmienkou na zaradenie bolo, aby osoby prežili piaty deň od infarktu). Hodnotili 30-dňovú mortalitu, výskyt srdcového zlyhania a arytmie. Glykémiu nalačno kontrolovali dvakrát (4. a 5. deň od vzniku ochorenia), vypočítali jej priemer. Pacientov potom rozdelili na 4 skupiny:

- (1) diabetici (glykémia nalačno ≥ 126 mg/dl),
- (2) vysoká porušená glykémia nalačno (110–126 mg/dl),
- (3) nízka porušená glykémia nalačno (100–110 mg/dl) a
- (4) normálna glykémia nalačno (< 100 mg/dl).

Výsledky:

(a) Kam pacienti podľa glykémie nalačno patrili: 33 % malo zistený diabetes mellitus 2. typu ešte pred infarktom, u 8 % bol novodiagnostikovaný diabetes, 11 % osôb patrilo do oblasti vysokej porušenej glykémie nalačno a 14 % osôb do oblasti nízkej porušenej glykémie nalačno, len

34 % pacientov malo normálnu glykémiu nalačno (teda len tretina pacientov).

(b) Charakteristiky pacientov (od podskupiny osôb s normálnou glykémiou nalačno až po diabetikov 2. typu): vek (stúpala od 61 rokov po 71 rokov), výskyt hypertenzie (stúpala od 42 % po 65 %), zastúpenie mužov (klesalo od 76 % po 67 %), prekonaný infarkt myokardu v minulosti (stúpala od 9 % po 19 %), výskyt STEMI a porucha kinetiky ľavej komory pri ECHOKG vyšetrení sa nemenili v jednotlivých podskupinách pacientov, srdcová frekvencia (stúpala od 75/min až po hodnotu 81/min), systolický TK (138 mm Hg) bol podobný, prejavy srdcového zlyhania ($>$ Killip 1) stúpali (od 12 % až po 33 %), použitie reperfúznej liečby klesalo (od 34 % po 27 %).

(c) Kardiovaskulárna mortalita na 30. deň od vzniku ochorenia: normálna glykémia nalačno (1,8 %), nízko porušená glykémia nalačno (1,0 %), vysoko porušená glykémia nalačno (5,3 %) a u diabetikov (8,6 %).

(d) Výskyt srdcového zlyhania počas hospitalizácie v už uvedenom poradí poruchy glykémie nalačno bol: 20 %, 21 %, ale vysoká porušená glykémia nalačno (až 41 %) a diabetici (45 %).

(e) Výskyt reinfarktov v rovnakom poradí: 9 %, 11 %, 8 % a 10 % (teda nemenil sa).

(f) Výskyt arytmií sa tiež nemenil: 10 %, 10 %, 11 %, 10,5 %.

(g) Analýza rizika kardiovaskulárnej mortality do 30 dní od vzniku AIM podľa glykémie nalačno (vyjadrené pomocou relatívneho rizika): normálna glykémia nalačno s RR 1,0, nízko porušená glykémia nalačno s RR 0,84, vysoko porušená glykémia nalačno s RR až 2,33 a u diabetikov bolo RR 2,64 (teda len vysoko porušená glykémia nalačno [nie nízko porušená glykémia nalačno] je rizikovým faktorom mortality). Túto analýzu nezmenilo zohľadnenie veku, pohlavia, rizikových faktorov.

(h) Podobná analýza pre výskyt srdcového zlyhania počas hospitalizácie mala podobné trendy relatívneho rizika (RR): 1,0, 0,91, 1,71 a 1,82.

(i) Hodnoty „zlomu“ v glykémii nalačno pre kardiovaskulárnu mortalitu boli 114 mg/dl a pre výskyt srdcového zlyhania 112 mg/dl. Záverom autor zdôraznil, že nešlo o klinickú štúdiu, ale o pohľad na pacientov s AIM v reálnej praxi. Glykémia nalačno po AIM s hodnotou > 110 mg/dl je

rizikovým faktorom kardiovaskulárnej mortality i vývoja srdcového zlyhania.

3. ND Wong (Irvine, Kalifornia, USA): Adiponektín, metabolický syndróm a subklinická ateroskleróza

Adiponektín je bielkovinou produkovanou v tukovej bunke. Jeho sérová hladina je znížená u obéznych ľudí, u osôb s metabolickým syndrómom (MS) a u diabetikov. Predpokladá sa, na základe viacerých porovnaní/štúdií, že súvisí s aterosklerózou (vyššia ateroskleróza pri nižšej hodnote adiponektínu v sére). Nedávna metaanalýza (7 prospektívnych štúdií, spolu 1 318 pacientov) nepreukázala vzťah medzi hladinou adiponektínu v sére a ICHS. Cieľom práce bolo hľadať súvis medzi hladinou adiponektínu v sére a subklinickými prejavmi aterosklerózy (koronárne kalcium, kalcium v aorte pomocou zobrazovacej metódy) u diabetikov a u osôb s MS. Analyzovali súbor 1 384 pacientov (priemerný vek 59 rokov, 53 % muži), sledovali ho prospektívne (analyzovali rizikové faktory). Za významné pokladali koronárne kalcium > 400 jednotiek (Agastonových). Iné parametre zaradených osôb: sérový celkový cholesterol (215 mg/d), sérový HDL-Ch (59 mg/dl), hodnota TK (130/80 mm Hg).

Výsledky:

(a) U žien bol hodnota sérového adiponektínu vyššia než u mužov.

(b) Hodnota adiponektínu bola znížená úmerne vzostupu obvodu pásu, úrovni krvného plaku (vzostupu), pri glukózovej intolerancii, pri vzostupe sérových triglyceridov, pri nízkej hladine sérového HDL-Ch a u fajčiarov.

(c) Adiponektín v sére bol nižší u osôb s MS než u diabetikov.

(d) Kalciové skóre (koronárne i aortálne) nekorelovalo s intenzitou rizikových faktorov, ani s úrovňou sérovej hladiny adiponektínu. Vyššie bolo u diabetikov (asi 2,5-násobne) než u osôb s MS.

Záver: adiponektín (sérová hladina) nekoreloval s prejavmi subklinickej aterosklerózy u diabetikov alebo u osôb s metabolickým syndrómom.

SRDCOVÉ ZLYHANIE: RIZIKOVÁ STRATIFIKÁCIA A KLINICKÝ VÝSTUP

1. S. Setoguchi (Boston, MA, USA): Opakovaná hospitalizácia pre srdcové zlyhanie predikuje mortalitu pacientov – pohľad z regionálnej vzorky pacientov

Hospitalizácia pre srdcové zlyhanie obvykle znamená progresiu tohto ochorenia (či už bola príčinou koronárna príhoda, arytmia, ischemia alebo komorbidita). Cieľom práce bolo hľadať vzťah medzi rehospitalizáciou pre srdcové zlyhanie a následnou mortalitou pacientov. Súbor pacientov bol 14 374 a pochádzal z Britskej Kolumbie (Kanada) v období rokov 1996–2004. Charakteristika osôb: priemerný vek 77 rokov, osoby < 65 rokov (15 %), 65–74 rokov (20 %), 75–84 rokov (36 %) a > 85 rokov (29 %). Asi v 50 % to boli ženy. Iné charakteristiky: predsieňová fibrilácia (36 %), prekonaná NCPM (11 %), diabetici (36 %).

Výsledky:

(a) Zaznamenalo sa 7 401 úmrtí (4 hospitalizácie – 417 osôb, 3 hospitalizácie – 1 123 osôb, 2 hospitalizácie – 3 358 osôb a jedna hospitalizácia – 14 374 osôb).

(b) Medián prežitia po hospitalizáciách: prvá -2,6 roka, druhá – 1,5 roka, tretia – 1,0 roka, štvrtá – 0,7 roka.

(c) Pri vyššom veku sa vzťah rehospitalizácia – mortalita zmiernuje.

(d) Prítomná porucha obličkových funkcií (glomerulárna filtrácia < 60 ml/min) významne prispieva k mortalite (ruší efekt rehospitalizácií!).

(e) Aj zástava srdca (a resuscitácia) významne prispieva k mortalite (rušia efekt rehospitalizácie).

(f) Obmedzenia štúdie: nevieme typ srdcového zlyhania (systolické či diastolické), nepoznáme intenzitu srdcového zlyhania, nevieme, či rehospitalizácie sú príčinou alebo markerom následnej mortality.

Záver: zdá sa, že rehospitalizácie u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním označujú vážnych pacientov a sú aspoň markerom zlej prognózy (mortality).

2. SD Solomon (Boston, MA, USA): Vzostup rizika mortality vo včasnom období po hospitalizácii pre srdcové zlyhanie – pozorovanie zo štúdie CHARM

Štúdia CHARM patrí k veľkým a dobre vedeným klinickým štúdiám u pacientov s chronickým srdcovým zlyhaním (ChSZ). K dispozícii bola informácia o hospitalizácii pacientov pre srdcové zlyhanie v poslednom pol roku pred zaradením do štúdie. Autori analyzovali, ako táto hospitalizácia ovplyvnila následnú mortalitu pacientov. Charakteristiky pacientov: priemerný vek (65 rokov), priemerná ejekčná frakcia (35 %), BMI (28). Osoby hospitalizované pre ChSZ pred zaradením do štúdie (posledný polrok) boli staršie, bolo tu viac diabetikov a pacientov s nižšou ejekčnou frakciou ako u osôb bez tejto hospitalizácie. Výsledky:

(a) Celková mortalita v priebehu štúdie bola v tejto podskupine osôb (s hospitalizáciou pred zaradením do štúdie) oproti osobám bez potreby tejto hospitalizácie 4,5-násobne vyššia (RR 4,55) a po zohľadnení viacerých faktorov (vek, ejekčná frakcia, diabetes, BMI, pohlavie, NYHA trieda, fajčenie, kardiomegália) o niečo poklesla (RR 3,15).

(b) V prvom mesiaci zaradenia do štúdie bolo RR až 6,1 a postupom času prudko klesalo.

(c) Spôsob úmrtia: najčastejšou príčinou úmrtia bolo nezhľadnuteľné srdcové zlyhanie alebo náhle úmrtie, ich výskyt bol podobný a v oboch prípadoch, avšak s pribúdajúcim časom od hospitalizácie mortalita prudko klesala.

(d) Ak bolo trvanie hospitalizácie dlhšie, bol výskyt mortality vyšší.

(e) Každá ďalšia hospitalizácia toto riziko mortality (asi o 25 %) zvyšovala.

Záver: hospitalizácia pre ChSZ označuje rizikového pacienta i pre mortalitu. Hlavné prvý týždeň po prepustení je tento pacient rizikový. Treba asi zvažovať správnu liečbu takého pacienta pri prepustení a tiež správnu dobu prepustenia.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

I. interná klinika FNŠP Bratislava