

Novinky z výročního kongresu American Heart Association 2010

Tradiční výroční kongres jedné ze dvou velkých kardiologických společností v USA – American Heart Association (AHA Annual Scientific Sessions 2010) se konal 13.–17. 11. 2010 v mamutím kongresovém centru McCormick v Chicagu. Účast českých kardiologů letos byla o dost slabší než v minulosti, nicméně kongres byl nesmírně zajímavý a přinesl řadu nových (v několika případech lze říci převratných) informací.

Sekce Late Breaking Clinical Trials

Sekce Late Breaking Clinical Trials (LBCT) je obdobou evropských sekcí Hot Line Clinical Trials a letos tyto sekce proběhly čtyři. Úroveň přednášek velmi kolísala od skutečně průlomových studií až po některé studie spíše průměrné. Dovolím si zde z prostorových důvodů uvést jen ty, které mne zaujaly.

Bezesporu největší pozornost na celém kongresu vzbudily výsledky studie **ROCKET-AF (K. Mahaffey)**. Šlo o první přednášku v bloku LBCT II. O její výjimečnosti svědčí nejlépe to, že na toto sdělení byl obří sál pro několik tisíc posluchačů zcela zaplněn, avšak po skončení diskuse ke studii ROCKET-AF se téměř polovina sálu zvedla a (dosti bezohledně k následujícím přednášejícím) sál pomalu opouštěla. Působilo to značně rušivě na začátku další přednášky, navíc v předsáli to pak hučelo tak, že to v sále značně rušilo poslech dalších přednášek.

Studie srovnávala nové perorální antikoagulační rivaroxaban (v dávce 20 mg denně) s warfarinem (s cílovým INR 2,0–3,0) u nemocných s fibrilací síní non-valvulární etiologie po dobu 40 měsíců. Studie randomizovala 14 264 rizikových nemocných (průměrný věk 73 let, průměrné skóre CHADS 3,48, dvě třetiny pacientů již užívaly warfarin, 55 % z nich mělo anamnézu předchozí mozkové cévní příhody nebo transitorní ischemické ataky, zbylých 45 % mělo jiné rizikové faktory pro systémovou embolizaci – např. srdeční selhání). Lék byl dobře snášen (předčasné přerušení léčby ve shodném procentu jako v kontrolní skupině s warfarinem, závažná krvácení ve 3,6 % vs. 3,5 %). Celková mortalita byla 1,9 % ve skupině s rivaroxabanem vs. 2,2 % ve skupině s warfarinem. Primární cílový ukazatel (mozková cévní příhoda nebo jiná systémová embolizace) se vyskytl méně často při léčbě rivaroxabanem (snížení rizika o 21 % proti warfarinu). Fatální či intrakraniální krvácení byla častější při warfarinu. Zajímavým údajem pro praxi je to, že i v takto pečlivě vedené studii se dařilo ve warfarinové skupině udržovat INR pacientů v požadovaném rozmezí (2,0–3,0) pouze po 58 % času (jinak řečeno: téměř polovinu doby byla léčba warfarinem poddávkována či předávkována). Lze si snadno domyslet, že v reálné praxi je tato skutečnost jistě mnohem horší než za podmínek kontrolované klinické studie. Z výsledků studie ROCKET-AF lze vyvodit, že rivaroxaban je u vysoce rizikových nemocných s fibrilací síní o něco účinnější než warfarin v prevenci embolizačních příhod při stejné (nebo nevýznamně lepší) bezpečnosti. Rivaroxaban se významně liší od warfarinu v délce

poločasu (rivaroxaban cca 10 hodin, warfarin cca 60 hodin). To může být předností (účinek rychleji odezní při krvácení), ale i nevýhodou (větší riziko hyperkoagulace při jeho vynechání).

V perorální antikoagulační léčbě jsme tedy nyní svědky revoluce: po 50 letech absolutní dominance warfarinu jsou nyní k dispozici dvě nové látky, které mají proti warfarinu velkou výhodu ve stabilitě dávkování, a tím pádem v absenci častých odběrů krve (za účelem zjišťování hodnot INR) a návštěv u lékaře (za účelem úprav dávkování). Přímé porovnání obou nových látek mezi sebou není k dispozici (a je pravděpodobné, že ve formě velké randomizované studie nebude k dispozici nikdy), nicméně rivaroxaban v dávce 20 mg ukázal podobný trend výsledků jako dabigatran v dávce 150 mg (tedy o něco vyšší účinnost proti warfarinu při stejné bezpečnosti). Studie RELY však zařadila odlišný soubor nemocných (průměrné skóre CHADS pouze 2,1), takže přímé srovnání obou látek je velmi ošidné.

O dalších významných studiích ze sekcí LBCT již stručněji:

Studie **RAFT (A. Tang)** podpořila význam implantace kombinovaného přístroje, implantabilního kardioverteru-defibrilátoru s možností biventrikulární stimulace (ICD-CRT) (proti samotnému ICD) u nemocných ($n = 1\,798$) s lehkým srdečním selháním (NYHA II, ambulantní léčba, délka sledování pět let), kteří mají rozšířený komplex QRS. Největší prospěch měli nemocní s bloádou levého Tawarova raménka. Celková mortalita byla 26 % při léčbě samotným ICD vs. 20 % při léčbě kombinovaným přístrojem ICD-CRT. Nemocní léčení kombinovaným přístrojem měli však více periprocedurálních komplikací. V 5 % případů došlo k časnému selhání funkce CRT, ve 25 % k pozdnímu selhání funkce CRT.

Studie **ADVANCE (K. D. Aaronson)** ukázala novou zajímavou „krevní pumpu“ (HeartWare HVAD LV Assist Device), která se implantuje do perikardu jako „přemostění“ doby do transplantace srdce u nemocných s těžkým srdečním selháním. Komplikace jsou v této populaci časté – krvácení (24 %), infekce (40 %), CMP (15 %). Po roce sledování bylo 91 % pacientů naživu.

Studie **EMPHASIS-HF (F. Zannad)** randomizovala 2 737 pacientů se srdečním selháním NYHA II (EF ≤ 30 %) k užívání eplerenonu (50 mg 1× denně) vs. placebo. Eplerenon mírně snížil mortalitu (12,5 %, vs. placebo 15,5 %) a počet hospitalizací. Otázkou je, zda by podobného účinku nebylo možné dosáhnout spironolactonem.

Studie **CLOSURE I (A. Furlan)** byla první randomizovanou studií katetrizačního uzávěru foramen ovale patens. U nemocných po CMP/TIA nezjistila studie žádné rozdíly mezi intervenční a medikamentózní léčbou ve výskytu CMP/TIA během dvou let po randomizaci. Mortalita byla též srovnatelná. Při použití intervenční léčby bylo významně více cévních komplikací (přístupová céva) a po implantaci okluderu vzniklo významně více fibrilací síní (5,7 % vs. 0,7 % v medikamentózní léčené skupině).

Studie **GRAVITAS (M. Price)** vyšetřovala nemocné po implantaci lékového stentu (DES) na přístroji VeriFlow

(zjišťování aktivity destiček). Pokud byla zjištěna snížená aktivita (PRU < 230, tj. zaznamenaný účinek standardní dávky clopidogrelu), nemocný nebyl randomizován. Při přetrvávající vysoké reziduální (navzdory podání standardní dávky clopidogrelu) aktivitě destiček (PRU > 230) byli nemocní (přetrvávající vysoké PRU mělo 41 % všech vyšetřených pacientů) randomizováni k užívání vyšší dávky clopidogrelu (opakování vysycovací dávky 600 mg, poté 150 mg denně po dobu šesti měsíců) vs. pokračování standardní dávky (75 mg denně po dobu šesti měsíců). Výsledky se v obou skupinách nelišily, ani pokud šlo o ischemické příhody (smrt, infarkt myokardu, trombóza stentu), ani pokud šlo o krvácení. Výsledky studie tedy nepodporují rutinní testování destičkové reaktivity na přístroji VerifyNow, protože zvýšení dávky clopidogrelu nezmění další průběh. Výsledky ani nepodporují rutinní používání vyšších dávek clopidogrelu.

Studie **BASKET-PROVE (C. Kaiser)** srovnávala tři různé stenty (dva lékové – Cypher a Xience s jedním kovovým stentem – Multi-Link Vision) u 2 314 nemocných s PCI středně velkých a velkých (lumen ≥ 3 mm) koronárních tepen. Mezi uvedenými stenty nebyly žádné rozdíly, kromě častější opakované revaskularizace po kovovém stentu. Závěry studie tedy svědčí o bezpečnosti nové generace DES.

Ostatní přednášky

Eisenberg: Perioperační trombóza stentu: incidence, riziko, časování

Velmi pozdní trombózy stentů jsou popisovány až pět let po implantaci DES, ale jejich frekvence je nízká (0,5 % ročně). Během prvního roku po PCI je riziko trombózy stentů stejné pro DES i BMS (2,6 %). Největší rizikový faktor pro vznik trombózy stentů je přerušení podávání obou léků současně (ASA + clopidogrel). Při přerušení aplikace ASA + clopidogrelu současně vzniká trombóza stentů v průměru za sedm dnů (4–14 dnů). Při přerušení podávání clopidogrelu a pokračování v léčbě ASA vznikají trombózy stentů mnohem později, zdá se, že samotná ASA dovede docela slušně bránit vzniku trombózy stentů. Doporučení: nepřerušovat podávání ASA v perioperačním období, na dobu operace přerušit jen aplikaci clopidogrelu.

Berger: Doporučení pro přerušení protideštičkové léčby během nekardiálních operací

Menší operační výkony lze provádět při ponechání perorální protideštičkové léčby: zubní extrakce, kožní operace, některé cévní operace, katarakta.

Větší operace přednášející doporučil provádět za pět dnů po přerušení aplikace clopidogrelu při ponechání ASA, clopidogrel opět začít podávat co nejdříve po operaci, ideálně ve vysycovací dávce 600 mg.

Neurochirurgické operace doporučil provádět za deset dnů po přerušení aplikace všech antitrombotik.

Role heparinu (UFH či LMWH) v této situaci není zcela jasná – podává se za účelem prevence perioperační trombózy stentu, ale bez jakýchkoli důkazů o jeho účinnosti v tomto směru. Zvyšuje přitom riziko perioperačních krvácení a není

jisté, zda snižuje riziko trombózy stentů. Navíc po jeho vysazení hrozí rebound fenomén.

Cohen: Kvalita života po TAVI (studie PARTNER COHORT B)

Šlo o randomizovanou studii nemocných s aortální stenózou (n = 358) podstupujících standardní léčbu (včetně eventuální balonkové valvuloplastiky) vs. TAVI. Během prvních 30 dnů bylo více komplikací ve skupině TAVI (nevýznamně více CMP, významně více cévních komplikací), ale roční mortalita TAVI byla 30,7 % vs. 50,7 % v kontrolní skupině. Počet rehospitalizací byl velmi významně nižší ve skupině TAVI. Objektivizovaná kvalita života po TAVI byla velmi výrazně lepší.

P. Gurbel: Ticagrelor a genotyp CYP2C19

Ticagrelor lépe inhibuje destičky než clopidogrel nezávisle na genotypu a na stavu metabolismu. Ticagrelor nevyžaduje testování destičkové funkce, protože jeho účinek je uniformní u všech nemocných.

P. Smith: CABG a prasugrel

Zajímavá je práce analyzující operované nemocné ze studie TRITON-TIMI 38 (n = 173 prasugrel + 173 clopidogrel), 80 % operováno v mimotělním oběhu, 13 % urgentně. V prasugrelové skupině byly zaznamenány mírně vyšší ztráty hrudní drenáží a mírně vyšší nutnost podávat během operace krevní destičky, nicméně nebyl zjištěn rozdíl v transfuzích červené řady, a mortalita byla dokonce významně nižší (HR = 0,26) po prasugrelu.

S. Goodman: Léčba inhibitory protonové pumpy je spíše jen markerem rizika než jeho příčinou (analýza ze studie PLATO)

Studie analyzovala podávání inhibitorů protonové pumpy (PPI) v době randomizace a během studie v obou skupinách PLATO (ticagrelor vs. clopidogrel, celkem 6 539 nemocných léčených PPI). Všechny vstupní charakteristiky byly významně horší ve skupině PPI. Ticagrelor byl lepší než clopidogrel jak u pacientů léčených PPI, tak i bez PPI.

U. Zeymer: CIPAMI

V prehospitační fázi bylo 337 nemocných se STEMI randomizováno mezi ASA + UFH vs. ASA + UFH + clopidogrel 600 mg. Primárním cílovým ukazatelem byl průtok TIMI 2–3 na vstupní koronarografii před primární PCI. Studie byla předčasně ukončena pro pomalý náběr nemocných. Časový interval mezi přednemocničním podáním clopidogrelu a koronarografií byl pouze 46 minut. Otevřená koronární tepna (průtok TIMI 2–3 před PCI) byla v obou skupinách téměř v polovině případů (49,3 vs. 45,7 %!), průtok TIMI po PCI se rovněž nelišil. Mortalita byla nevýznamně nižší při prehospitačním podání (0,6 % vs. 2,3 % – NS). Nebyl rozdíl v krvácení. Prehospitační podání clopidogrelu je bezpečné, nezlepšuje však průchodnost věnicových tepen.

Prof. MUDr. Petr Widimský, DrSc., FESC,
Kardiocentrum, FNKV a 3. LF UK, Praha,
e-mail: widim@fnkv.cz