

## PREVENCIA NÁHLEJ SRDCOVEJ SMRTI U CHORÝCH PO INFARKTE MYOKARDU ANTIARYTMIKAMI

CAGÁŇ S., JURKOVIČOVÁ O.

### ANTIARRHYTHMIC PREVENTION OF SUDDEN CARDIAC DEATH IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION

Heart rhythm disturbances represent one of the most important causes of cardiovascular mortality and, in particular, sudden cardiac arrhythmic death. The persistent actuality of arrhythmias is currently characterized by: 1) better knowledge of pathogenetic mechanisms of arrhythmias and their modulating factors, 2) improved diagnostic possibilities of arrhythmias, 3) availability of a large number of effective antiarrhythmics, as well as of non-pharmacologic therapeutic approaches too. Despite the narrowing spectrum of indications to pharmacologic treatment, both chronic and prophylactic antiarrhythmic therapies have not become less complicated, but on the contrary they are even more problematic. The most actual and at the same time most controversial question of everyday clinical practice is the long-term antiarrhythmic prevention of sudden cardiac death.

The author's aim is to review: 1) survey of studies which have influenced in a more decisive manner the management of patients after myocardial infarction and preventive antiarrhythmic therapy, 2) current antiarrhythmic prevention of sudden cardiac death, 3) the importance of programmed ventricular stimulation regarding the antiarrhythmic therapy and risk stratification in patients after myocardial infarction. (Ref. 112.)

**Key words:** myocardial infarction, arrhythmias, sudden cardiac death, management of patients with ventricular arrhythmias after myocardial infarction, antiarrhythmic prevention of sudden cardiac death, programmed ventricular stimulation.

Bratisl Lek Listy 1997; 98: 413–422

V súčasnosti lepšie poznáme patogenetické mechanizmy arytmií a ich modulujúce faktory, máme podstatne lepšie možnosti diagnostikovať arytmiu a sú dostupné aj mnohé účinné antiarytmiká. *Nefarmakologické liečebné postupy* (napr. kardiostimulácia, kardioverzia a defibrilácia, a v posledných rokoch katéetrové ablačné techniky a implantovateľné kardiovertery-defibrilátory —

Poruchy srdcového rytmu sú jednou z najdôležitejších príčin kardiovaskulárnej mortality, osobitne náhlejšej srdcovej arytmickej smrti. Pretrvávajúcu aktuálnu problematiku arytmií v súčasnosti charakterizuje: 1. lepšie poznanie patogenetických mechanizmov arytmií a ich modulujúcich faktorov, 2. lepšie možnosti diagnostiky arytmií, 3. dostupnosť nielen mnohých účinných antiarytmik, ale aj nefarmakologických liečebných postupov. Aj keď sa zužuje spektrum indikácií pre farmakologickú liečbu, nie je chronická a profylaktická liečba antiarytmikami v súčasnosti menej zložitá, ale naopak, je problematickejšia. Najaktuálnejšia a zároveň najkontroverzejšia otázka bežnej praxe je dlhodobá prevencia náhlejšej srdcovej smrti antiarytmikami.

Autori sa v prehľade zameriavajú na: 1. prehľad štúdií, ktoré významnejšie ovplyvnili manažment chorých po infarkte myokardu a preventívnu liečbu antiarytmikami, 2. prevenciu náhlejšej srdcovej smrti antiarytmikami v súčasnosti, 3. význam programovanej stimulácie komôr pri indikácii antiarytmickej liečby a stratifikovania rizika u chorých po akútnom infarkte myokardu. (Lit. 112.)

**Kľúčové slová:** infarkt myokardu, arytmie, náhla srdcová smrť, liečba komorových arytmií po infarkte myokardu, prevencia náhlejšej srdcovej smrti antiarytmikami, programovaná stimulácia komôr.

Bratisl. lek. Listy, 98, 1997, č. 7/8, s. 413–422

ICD) *zužujú spektrum indikácií pre farmakologickú liečbu*. Napriek tomu nie je chronická a profylaktická liečba antiarytmikami v súčasnosti menej zložitá, ale naopak je problematickejšia.

Problematika chronickej a profylaktickej liečby komorových arytmií antiarytmikami je najaktuálnejšia a zároveň najkontroverzejšia otázka bežnej praxe. *Ideálne antiarytmikum nemáme* a antiarytmikami sa často lieči bez kritického zvažovania rizika a výhodnosti ich podávania. Ešte stále sa liečia hemodynamicky a prognosticky nevýznamné arytmie u ľudí bez závažnejšieho srdcovocievneho ochorenia. Neprihliada sa dostatočne na vedľajšie nepriaznivé účinky antiarytmik, vrátane ich často výrazne negatívneho inotropného účinku. Aj dôsledná snaha o kontrolu aryt-

IV. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave  
The IVth Department of Internal Medicine, Medical School, Comenius University, Bratislava

**Address for correspondence:** S. Cagáň, MD, DSc, IV. interná klinika LFUK, Bezručova 5, 815 26 Bratislava, Slovakia.  
Phone: +421.7.361 432, Fax: +421.7.325 75

mie nie je vždy pre chorého prospešná, ak sa nevenuje primeraná pozornosť nežiaducim účinkom antiarytmik a arytmogénnemu účinku samých antiarytmik, proarytmii. Liečba flekainidom a enkainidom (antiarytmiká triedy IC), ale aj moricizínom (= etmozín, antiarytmikum s vlastnosťami viacerých podtried triedy I) u chorých po infarkte myokardu (IM) aj napriek potlačeniu výskytu komorových extrasystol viedla podľa výsledku štúdie CAST (The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial, 1989) takmer až k trojnásobnému zvýšeniu mortality, vrátane kardiálnej a náhlejšej srdcovej arytmickej smrti.

Preventívne podávanie antiarytmik u chorých po IM vyplynulo zo zistenia zvýšenia rizika náhlejšej srdcovej arytmickej smrti u tých chorých po IM, u ktorých sa vyskytovali komorové arytmie (Weinblatt a spol., 1968; Moss a spol., 1977; Multicenter ..., 1983; May a spol., 1982). Hypotéza, že komorové extrasystoly sú dôležitým spúšťačím mechanizmom náhlejšej srdcovej smrti (NSS) a že ich liečba (podobne ako liečba nepretrvávajúcej komorovej tachykardie) a ich potlačenie antiarytmikami má u chorých po IM význam v prevencii mortality a NSS (Lown a Wolf, 1971; Bigger a spol., 1984) viedla k snahe čo najviac arytmií liečiť antiarytmikami s cieľom zabrániť vzniku fatálnych komorových arytmií (Schaffer a Cobb, 1975) a vytvorila teoretický podklad veľkého množstva randomizovaných štúdií, v ktorých sa testovala široká paleta antiarytmik. Výsledky veľkých, placebo kontrolovaných randomizovaných štúdií však začali meniť názory na význam a účinnosť profylaktickej liečby komorových arytmií u chorých po IM antiarytmikami. Po zverejnení výsledkov štúdie CAST (1989), Echa a spol. (1991) a štúdie CAST II (1992) sa začína výrazne meniť aj realizácia farmakologickej prevencie NSS v klinickej praxi a ustupuje sa od snahy čo najviac arytmií liečiť antiarytmikami. V týchto štúdiách sa zistila v protiklade s očakávaním zvýšená mortalita vrátane NSS u chorých po IM liečených flekainidom, enkainidom a moricizínom pri porovnaní s placebom. Keďže potrebné prehodnotenie prevencie NSS a dlhodobá bežná liečba antiarytmikami sa nedala realizovať testovaním každého antiarytmika v rozsiahlej štúdií, použila sa jediná dostupná alternatíva: *metaanalýza* všetkých štúdií, ktoré sa vykonali buď s jednotlivými antiarytmikami, alebo s jednotlivou triedou antiarytmik. Takýto spôsob umožňuje rozlíšiť účinné a neúčinné antiarytmiká a zistiť škodlivé antiarytmiká. Zároveň táto analýza naznačuje smer budúceho výskumu a je cenným sprievodcom pre klinickú prax (Teo a spol., 1993). Metaanalýza Tea a spol. (1993) zahrňuje viac ako 98 000 chorých zo 138 štúdií. Pri analýze jednotlivých antiarytmik prihliada na klasifikáciu antiarytmik podľa Vaughana Williama (1984). Keďže táto metaanalýza bola uverejnená aj v JAMA-CS (Teo a spol., 1994), je aj u nás ľahko dostupná. Toto umožňuje, aby sme v ďalšom uviedli z nej len najdôležitejšie závery a doplnili ich údajmi, ktoré v súčasnosti významnejšie ovplyvňujú dlhodobú profylaktickú liečbu a prevenciu NSS antiarytmikami.

#### **Prehľad štúdií, ktoré významnejšie ovplyvnili manažment chorých po infarkte myokardu a preventívnu liečbu antiarytmikami**

Štúdie CAST sú najvýznamnejším testovaním hypotézy, že supresia asymptomatických komorových extrasystol rutinnou ne-cielenou (empirickou) liečbou účinnými antiarytmikami môže re-

dukovať riziko NSS u chorých po IM (CAST, 1989; Echt a spol., 1991; CAST II, 1992; Epstein a spol., 1993). Do štúdie boli zaradení chorí po IM bez významnejších sprievodných klinických symptómov so zvýšeným výskytom komorovej extrasystolie alebo nepretrvávajúcej komorovej tachykardie (do 15 predčasných komorových komplexov s frekvenciou nad 120/min) počas Holterovho monitorovania. Zaradili sa do nej len tí chorí, u ktorých sa pri liečbe antiarytmikami pri opakovanom Holterovom monitorovaní v úvodnej otvorenej časti štúdie (CAPS, 1986, 1988) zistil významný ústup alebo vymiznutie komorových extrasystol. Títo chorí boli potom randomizovaní a buď sa pokračovalo v liečbe vybratým antiarytmikom (enkainid, flekainid alebo moricizín), alebo sa im podávalo placebo. Podmienkou zaradenia do štúdie bola aj prítomnosť dysfunkcie LK s ejekčnou frakciou pod 55 % u chorých zaradených do štúdie do 90. dňa od vzniku akútneho IM a pod 40 % u chorých, ktorí boli do štúdie zaradení neskôr.

Štúdia bola plánovaná na 3 roky (od júna 1987 do júna 1990). Na základe zhodnotenia priebežných výsledkov (po zistení zvýšenej mortality v dôsledku častejšieho výskytu srdcovej arytmickej smrti a vzostupu úmrtí pri častejšom výskyte zlyhania srdca a šoku pri event. reinfarkte) sa muselo podávanie enkainidu u 432 chorých a flekainidu u 641 chorých v apríli 1989 prerušiť. Bezprostredne bola publikovaná aj predbežná správa o štúdií (CAST, 1989). Na túto štúdiu nadviazala štúdia CAST II (1992) s podávaním moricizínu. Ani v tejto štúdií (zaradených 4549 chorých) sa nezistilo u liečených chorých zlepšenie dlhodobého prežívania, ale zistilo sa zvýšenie mortality pri liečbe moricizínom v malých dávkach počas úvodného dvojtyždňového titračného obdobia lieku. Medikamentózna supresia komorových arytmií u asymptomatických chorých a u chorých s nezávažnými klinickými symptómami nevedla ku zlepšeniu prežívania, ale naopak mortalita podľa štúdie CAST (1989) sa zvýšila. Vzostup mortality bol predovšetkým u chorých s výraznejšou dysfunkciou ľavej komory a u chorých s väčším rizikom opakovaných ischemických epizód napr. u chorých s non-Q infarktom (Akiyama a spol., 1991). Negatívny inotropný účinok enkainidu a flekainidu môže byť klinicky veľmi dôležitý a môže sa prejaviť vo zvýšenom výskyte zlyhania srdca alebo kardiogénneho šoku pri event. reinfarkte. Zhoršenie prognózy (zvýšenie mortality) sa dokonca zistilo aj u chorých so zachovanou funkciou ľavej komory, hoci úmrtnosť v skupine chorých, ktorí dostávali placebo, bola signifikantne nižšia, ako sa čakalo. Aj Hine a spol. (1989) metaanalýzou 10 štúdií (4122 chorých po IM) zistili zvýšenú úmrtnosť pri liečbe antiarytmikami triedy I. Hoci v štúdiách CAST sa sledovali iba tri antiarytmiká triedy I, nepriame dôkazy nasvedčujú tomu, že vzostup ohrozenia chorého je spojený aj s inými antiarytmikami triedy I a je taký veľký, ak nie väčší, ako pri antiarytmikách podtriedy IC. Liečba zameraná len na supresiu komorových extrasystol (a nepretrvávajúcej komorovej tachykardie) by sa u chorých po IM už nemala realizovať (Epstein a spol., 1993).

Teo a spol. (1993) v záveroch vykonanej metaanalýzy o účinnosti preventívnej liečby antiarytmikami potvrdzujú, že rutinná empirická liečba antiarytmikami triedy I u chorých po IM štatisticky významne zvyšuje úmrtnosť. Analýza štúdií podľa trvania liečby naznačuje, že v dlhodobých štúdiách škodí hlavne neskorý začiatok liečby. Zdôrazňujú, že vzhľadom na zistené nepriaznivé výsledky liečby antiarytmikami treba byť u chorého po IM extrémne opatrní pri predpisovaní akéhokolvek antiarytmika triedy I. Pokiaľ nebudú publiko-

vané presvedčivé údaje o znížení mortality pri liečení niektorými antiarytmikom tejto triedy, považujú za rozumné, rešpektovať, že všetky antiarytmiká triedy I môžu byť potenciálne škodlivé.

Liečba betablokátormi (BB) štatisticky významne znižuje mortalitu a priaznivý účinok tejto liečby je neobyčajne presvedčivý. Teo a spol. (1993) preto odporúčajú túto liečbu zväžiť u všetkých chorých s ICHS, najmä u tých, ktorí sú zvýšene ohrození NSS. Liečba BB, hoci nie je osobitne účinná v supresii komorových extrasystol, má u chorých po IM osobitné postavenie v prevencii NSS. Svedčia o tom výsledky liečby alprenolomom (Wilhelmsom a spol., 1974), praktololom (Multicenter ..., 1975) a nórskej štúdie s timololom (Norwegian ..., 1981), ktoré boli skutočným prelomom v tejto oblasti klinického výskumu. Iné veľké štúdie potvrdili účinnosť liečby metoprololom a propranololom a zníženie jednoročnej mortality o 26–36 % (Hjalmarson a spol., 1981; Beta-blocker ..., 1982). Významné zníženie mortality pri liečbe BB metaanalýzou zistili už Yusuf a spol. (1985) a vyplývajú aj z analýzy štúdie TIMI-II B 1989 (Roberts a spol., 1991).

Z metaanalýzy Tea a spol. (1993) vyplýva, že účinnosť liečby amiodaronom (antiarytmikom triedy III) sa sledovala u chorých po IM v menšom množstve štúdií. Výsledky označujú za sľubné, aj keď významné zníženie mortality (o 61 % pri porovnaní s podávaním placebo a o 53 % pri porovnaní s liečbou inými antiarytmikami) sa zistilo iba v štúdií BASIS (Burkart a spol., 1990). V ďalších siedmich, relatívne dostatočne veľkých štúdiách sa pozoroval u chorých liečených amiodaronom trend ku zníženiu mortality (o 29 % so širokým intervalom spoľahlivosti). Zistilo sa aj štatistický významné zníženie výskytu arytmiických príhod.

V dlhodobom pokračovaní štúdie BASIS sa zistilo, že zníženie celkovej a kardiálnej mortality pretrváva aj počas dlhodobého podávania amiodaronu. Nízky výskyt NSS a celkovej kardiálnej mortality (1,2 %/rok u chorých liečených amiodaronom a 4,6 %/rok v kontrolnej skupine) umožňuje po 1 roku liečby amiodaronom zväžiť jej prerušenie (Pfisterer a spol., 1993). Pfisterer a spol. (1992) upozorňujú, že liečba amiodaronom nebola účinná u chorých s dysfunkciou LK s ejekčnou frakciou menej ako 40 %. Zníženie mortality sa zistilo len u chorých so zachovanou funkciou ľavej komory.

Ak by sľubné výsledky liečby amiodaronom (zníženie celkovej mortality a výskytu NSS u chorých s vysokým rizikom) z menších randomizovaných štúdií (Burkart a spol., 1990; Cairns a spol., 1991; Ceremuzynski a spol., 1992; Pfisterer a spol., 1993) potvrdili výsledky veľkých štúdií s nízkymi dávkami amiodaronu, znamenalo by to významný prínos pre liečbu arytmií a prevenciu NSS. Mal by k tomu prispieť podľa Hamera a spol. (1989) malý alebo žiadny a podľa Tandeho a Refsuma (1988) skôr mierne pozitívny ako negatívny inotropný účinok amiodaronu, ktorý umožňuje jeho použitie aj u chorých so závažnou dysfunkciou ľavej komory bez toho, aby sa manifestovalo zlyhanie srdca.

Prínos liečby amiodaronom u chorých so zlyhaním srdca nie je jednoznačný. V štúdií GESICA sa zistila 30 % redukcia celkovej mortality s približne rovnakým znížením výskytu NSS a mortality v dôsledku progresívneho zlyhanie srdca (Doval a spol., 1994). Liečba amiodaronom bola však neúspešná v americkej štúdií CHF-STAT u chorých so zlyhaním srdca s dominantnou ischemickou etiológiou (Singh a spol., 1994).

Vo veľkých štúdiách CAMIAT (Canadian Amiodaron Myocardial Infarction Arrhythmia Trial) a EMIAT (European Myocar-

dial Infarction Arrhythmia Trial), v ktorých je zaradených viac ako 3400 chorých, liečba amiodaronom podľa už prednesených výsledkov (ktoré budú publikované v odbornej tlači zrejme už v najbližšom čase), znížila len výskyt NSS bez významnejšieho ovplyvnenia celkovej mortality. Je to určitým prekvapením, lebo v pilotnej štúdií CAMIAT (Cairns a spol., 1991) sa zistil silný trend nielen zníženia arytmickej smrti pri liečbe amiodaronom pri dávke 300–400 mg/deň (2,1 %) pri porovnaní s placebom (13,8 %), ale aj celkovej mortality (10,4 % u chorých liečených amiodaronom a 20,7 % u chorých, ktorým sa podávalo placebo). Liečba sa musela prerušiť u viac ako u 1/3 chorých pre vedľajšie účinky (štitna žľaza a kožné prejavy). V štúdií CAMIAT sa sleduje vplyv liečby amiodaronu u chorých po IM s komorovými extrasystolami a s príznakmi zlyhanie srdca štádia III a IV podľa NYHA. Štúdia EMIAT vyhodnocuje vplyv liečby amiodaronom u chorých po IM s nízkou ejekčnou frakciou ľavej komory bez prihliadnutia na výskyt komorových extrasystol.

Liečba amiodaronom vzhľadom na jeho možné závažné vedľajšie účinky by mala byť limitovaná, a týmto antiarytmikom by sa mali liečiť chorí s výraznými klinickými symptómami a chorí, ktorí majú vysoké riziko, a to aj napriek tomu, že liečba malými dávkami amiodaronu (200–300 mg/deň) je podľa metaanalýzy Millera a spol. (1996) pomerne bezpečná.

V štúdií MADIT (Moss a spol., 1996) sa porovnávali výsledky liečby antiarytmikami a liečby ICD u chorých po IM so: 1. zníženou funkciou LK, 2. spontánnou nepretrvávajúcou komorovou tachykardiou a 3. indukovateľnou pretrvávajúcou komorovou tachykardiou alebo fibriláciou komôr pri elektrofyzilogickom testovaní (ich indukovateľnosť nebola potlačená prokaínamidom). Celková mortalita u chorých liečených s ICD bola o 54 % nižšia napriek tomu, že 80 % do štúdie zaradených chorých užívalo amiodaron.

Aj keď sa empirická liečba amiodaronom zdá (okrem BB) najúčinnejšou medikamentóznou liečbou závažných komorových arytmií, už známe výsledky štúdie MADIT (Moss a spol., 1996) poukazujú na oprávnenosť uprednostňovania ICD u chorých s vysokým rizikom vzniku závažných komorových arytmií a NSS pred liečbou antiarytmikami.

Jednoznačne zlyhanie antiarytmik triedy I v prevencii NSS viedlo nielen k zvýšenému záujmu o liečbu amiodaronom, ale upriamilo pozornosť aj na ďalšie dostupné antiarytmikum triedy III — sotalol. Účinok d,l-sotalolu na celkovú mortalitu u chorých po IM sledovali Julian a spol. (1982). Zistili nevýznamnú 19 % redukciu celkovej mortality a signifikantné zníženie výskytu IM. Nepozorovali zníženie výskytu NSS. Mason (1993) u chorých s pretrvávajúcou komorovou tachykardiou zistil, že d,l-sotalol bol účinnejší v supresii ektopickej komorovej aktivity a v indukcii arytmií pri elektrofyzilogickom testovaní ako konvenčná liečba antiarytmikami triedy I. Riziko opakovaného výskytu komorovej tachykardie a mortalita boli v tejto nerandomizovanej štúdií pri liečbe sotalolom nižšie ako pri liečbe ostatnými antiarytmikami (účinok konvenčnej liečby BB sa nesledoval).

V štúdií SWORD (Waldo a spol., 1996) sa zisťovala možnosť využitia novovyvinutého selektívneho antiarytmika triedy III d-sotalolu (bez významnej betalytickej aktivity) v sekundárnej prevencii u chorých po IM s vysokým rizikom (ejekčná frakcia ľavej komory pod 40 %). Štúdia nebola zameraná na supresiu častých alebo komplexných komorových arytmií. Musela byť predčasne

prerušená, lebo u 1549 chorých, ktorí dostávali d-sotalol (100–200 mg/deň) bola vyššia mortalita (5 %) ako u 1572 chorých, ktorí dostávali placebo (mortalita 3,1 %). Aj táto štúdia, podobne ako výsledky dosiahnuté ostatnými účinnými antiarytmikami (hlavne triedy I), vedie k záveru, že všetky antiarytmiká sú potenciálne letálne (Sanderson, 1996), hlavne u chorých s ICHS a po IM.

Autori metaanalýzy (Teo a spol., 1993) u chorých po IM neodporúčajú preventívne podávanie antiarytmík triedy IV (blokátory  $Ca^{2+}$ -kanálov). Analýzy, ktoré rozdeľujú blokátory  $Ca^{2+}$ -kanálov podľa ich vplyvu na frekvenciu akcie srdca, naznačujú možnosť rozdielneho pôsobenia tých, ktoré vedú k bradykardii (verapamil a diltiazem) a dihydropyridínov, ktoré zvyšujú frekvenciu akcie srdca (Yusuf a spol., 1991). Ukazuje sa potreba otestovať blokátory  $Ca^{2+}$ -kanálov druhej generácie, ktoré sú štruktúrne rozdielne látky, v dobre naplánovaných a dostatočne veľkých štúdiách (Teo a spol., 1993).

*Veľký počet*, možno až 50 % (Grandman a spol., 1989), *chorých s prejavmi zlyhania srdca zomiera v dôsledku závažných arytmií* (Khosla a spol., 1996). Sweeney a spol. (1995) retrospektívne analyzovali celkovú mortalitu kardiálnu mortalitu a NSS u 291 chorých s *pokročilým zlyhaním srdca*, ktorých v rokoch 1986–1995 vybrali na transplantáciu srdca. Zisťovali vplyv liečby v troch skupinách chorých: 1. s ICD (59 chorých), 2. liečených antiarytmikami (53 chorých) a 3. bez antiarytmickej liečby (179 chorých) na spôsob srdcovej smrti (NSS a nenáhla srdcová smrť) a celkovú mortalitu. V celkovej mortalite a vo výskyte nenáhlej srdcovej smrti nezistili rozdiely medzi jednotlivými skupinami. Výskyt NSS bol najnižší v skupine chorých, ktorí boli liečení ICD, stredný v skupine chorých bez antiarytmickej liečby a najvyšší (so štatistickou významnosťou) bol v skupine chorých liečených antiarytmikami, a to aj napriek tomu, že najväčší počet pacientov z tejto skupiny (20=37,7 %) užívalo amiodaron a jeden sotalol. Antiarytmiká podtriedy IA užívalo 17 chorých (32,1 %). Ani jeden z chorých tejto skupiny sa neliečil BB. Získané výsledky boli v súlade s pribúdajúcimi pozorovaniami, že dlhodobá liečba antiarytmikami u chorých s významným organickým ochorením srdca a komorovými arytmiami zvyšuje mortalitu v dôsledku fatálnych arytmií, ktoré sú v súvislosti s vlastnou liečbou antiarytmikami (Roden, 1994).

*Chorí*, ktorí boli mimo nemocnice *úspešne resuscitovaní* a u ktorých bola NSS odvrátená (aborted sudden death), sú ohrození rizikom vzniku ďalšej podobnej arytmickej príhody (Schaffer a Cobb, 1975; Cobb a spol., 1975). Vplyv liečby antiarytmikami v prevencii opakovania výskytu NSS u chorých s miernym a vysokým rizikom nie je jednoznačne známy (Cobb a spol., 1984; Moosvi a spol., 1990). Moosvi a spol. (1990) nezistili prínos empirickej liečby prokaínamidom a chinidínom u viac ako 200 chorých prežívajúcich po mimonemocničnej resuscitácii.

Hallstrom a spol. (1991) sledovali prežívanie a antiarytmickú liečbu u 941 chorých s fibriláciou komôr, ktorí boli v rokoch 1970–1985 resuscitovaní mimo nemocnice. Najviac z nich dostávalo BB (28,3 %), chinidín (18,7 %) a prokaínamid (17,5 %). Antiarytmikami nebolo liečených 39,4 % z celkového počtu postihnutých. Zistili dramaticky nižší počet prežívajúcich v skupine chorých, ktorí sa liečili chinidínom a prokaínamidom, a signifikantne zlepšené prežívanie u chorých, ktorí sa liečili BB. Efekt liečby prokaínamidom bol nepriaznivejší ako liečba chinidínom. Autori liečbu chinidínom a prokaínamidom u chorých s fibriláciou

komôr, ktorí boli resuscitovaní mimo nemocnice, považujú za neoprávnenú a potenciálne nebezpečnú. Tieto klinické pozorovania a poznatky, nie randomizovaná štúdia, sú najväčšou komplexnou analýzou liečby antiarytmikami v takejto skupine chorých.

V štúdií CASCADE (1992, 1993), ktorá sa začala roku 1984, sa porovnávala účinnosť empirickej liečby amiodaronom a antiarytmik triedy I, vrátane ich kombinácií, u chorých s fibriláciou komôr (bez súvislosti s IM s kmitom Q), ktorí boli mimo nemocnic úspešne resuscitovaní. Empirická liečba amiodaronom bola účinnejšia ako liečba antiarytmikami triedy I, ktorá bola riadená elektrofyziologicky alebo Holterovým monitorovaním. Chýbanie skupiny chorých s placebom v tejto štúdií neumožňuje zhodnotiť, či zlepšené prežívanie u chorých preventívne liečených amiodaronom bolo skutočne v dôsledku liečby týmto antiarytmikom a nielen ako dôsledok nepriaznivého účinku vlastných antiarytmík, ako sa ukázalo napr. v štúdií CAST (1989). Zistenie vysokej kardiálnej mortality (19 %) so 17 % mortalitou v dôsledku arytmiických príhod, ktorá bola oveľa vyššia, ako uvádzajú Lehman a spol. (1988), viedlo autorov štúdie k požiadavke, že všetci chorí s vysokým rizikom opakovaných fibrilácií komôr by sa mali podľa možnosti liečiť ICD (CASCADE, 1991). Táto liečba sa potom realizovala až u 67 % do štúdie zaradených chorých.

Elektrofyziologicky riadená liečba antiarytmikami u chorých resuscitovaných po NSS, ktorí majú čo aj len mierne prejavy zlyhania srdca, je limitovaná pre signifikantne nižšiu pravdepodobnosť supresie arytmie aj preto, že počiatočná účinnosť antiarytmika sa v priebehu jeho proťahovaného podávania môže stratiť (Wilber a spol., 1988). Empirická liečba antiarytmikami nie je oprávnená (Packer, 1992) a je, hádam okrem amiodaronu (Stewart a spol., 1989; Cairns a spol., 1991; CASCADE, 1991; Ceremuzynski a spol., 1992; Pfisterer a spol., 1992), až nebezpečná (CAST, 1989; Monganroth a Goin, 1991; Salerno, 1991).

Na posúdenie prínosu a rizika antiarytmickej liečby u chorých s relatívne vysokým rizikom fatálnych komorových arytmií aj u pacientov s ICD sú potrebné veľké randomizované štúdie. Predbežné výsledky štúdie MADIT (Moss a spol., 1996) potvrdzujú, že súčasná nedôvera a skepsa k liečbe antiarytmikami a výrazné rozpaky klinikov o ďalšom používaní antiarytmík sú opodstatnené. V súčasnosti je dôležité sledovať, ako sa výsledky výskumných randomizovaných, dvojitoslepých veľkých štúdií prenášajú a realizujú v klinickej praxi. Treba počítať s tým, aj keď je to dosť prekvapujúce, že vedecké poznatky sa uplatňujú v klinickej praxi len pomaly (Lamas, 1992).

### Prevenca náhlejšej srdcovej smrti antiarytmikami v súčasnosti

Už uvedené odporúčania sa nemajú interpretovať ako záväzná pokyny na užívanie antiarytmík u chorých po IM vrátane chorých s vysokým rizikom arytmiických príhod. Mali by sa však považovať za dôležité upozornenie, že priaznivý účinok liečby antiarytmikami nie je pri všetkých antiarytmikách dokázaný. Zistený nepriaznivý pomer rizika a benefitu, ktorý sa zistil tak výrazne pri antiarytmikách podtriedy IC v štúdií CAST (1989), môže platiť aj pre iné antiarytmiká (Furberg, 1983; Hine a spol., 1989; Aronow a spol., 1990; Teo a spol., 1993), a to aj u chorých s vysokým rizikom arytmiických príhod. Výnimkou je liečba BB a možno aj liečba amiodaronom.

Veľké štúdie u chorých po prekonaní akútneho IM začali podstatným spôsobom meniť naše názory na význam a opodstatnenosť chronickej profylaktickej liečby NSS antiarytmikami. Poznatky zo štúdie CAST začali už podstatným spôsobom ovplyvňovať doterajšiu klinickú prax a snahu čo najviac arytmií liečiť antiarytmikami. Zistilo sa, že sledované moderné a účinné antiarytmiká podtriedy IC (flekainid a enkainid) u chorých po IM síce redukovávajú až odstraňujú komorové extrasystoly, ale zvyšujú celkovú úmrtnosť v dôsledku oveľa závažnejších arytmií. Zistilo sa, že sú aj málo účinné a často zhoršujú arytmiu u chorých s pretrvávajúcou komorovou tachykardiou, hlavne ak je spojená so zlou funkciou ľavej komory. Nepotvrdila sa hypotéza, že liečba komorovej extrasystólie (a nepretrvávajúcej komorovej tachykardie) antiarytmikami u chorých po IM je opodstatnená a má význam v prevencii náhlej srdcovej arytmickej smrti. Zistila sa naopak možnosť paradoxného účinku takejto liečby: antiarytmikum u chorého s ischémiou alebo po IM výrazne predisponuje u neho tú arytmiu, pred ktorou sme ho chceli chrániť.

Záver, ktoré vyplývajú z ďalších realizovaných štúdií zameraných na *zhodnotenie chronickej profylaktickej liečby u chorých po akútnom IM antiarytmikami, sa dajú zhrnúť nasledovne:*

1. antiarytmiká triedy I zvyšujú mortalitu,
2. betablokátory jednoznačne znižujú mortalitu.
3. amiodaron, sotalol — výsledky sa zdajú priaznivé,
4. blokátory  $Ca^{2+}$ -kanálov — údaje o ich účinnosti sú stále skeptické.

Antiarytmiká podtriedy IC (flekainid, enkainid) sú kontraindikované najmä u chorých po IM, u ktorých sa zistila prítomnosť abnormálnych neskorých komorových potenciálov. U takýchto pacientov sa zvyšuje ich ohrozenie vznikom monomorfnnej komorovej tachykardie alebo jej agraváciou s možným prechodom do fibrilácie komôr.

Tieto závery sa nie celkom oprávnenne prenášajú do celej arytmológie. Mali by sa však považovať za modelové zistenia pri najčastejšie sa vyskytujúcich srdcovocievnych ochoreniach, pri ktorých ako problematiku vlastných arytmií, tak aj ich liečby najlepšie poznáme. Jednoznačne však z nich vyplýva, že všetci *chorí po IM by sa mali liečiť*, ak nie sú kontraindikované, *betablokátormi*. Liečba chorých BB môže byť úspešná aj u chorých vo vyššom veku. Aronow a spol. (1994 a) v prospektívnej randomizovanej štúdiu u chorých s priemerným vekom 81 rokov so srdcovým posilnutím (prevažne so stavom po IM), komplexnými komorovými arytmiami a ejekčnou frakciou ľavej komory pod 40 % zistili, že propranolol viedol k významnému poklesu NSS o 47 %, celkovej kardiálnej mortality o 37 % a k nesignifikantnému poklesu celkovej mortality o 20 %.

V prevencii NSS sa uplatňujú selektívne i neselektívne BB. Betablokátory so silne vyjadrenou ISA (intrinsic sympathomimetic activity), ktoré majú malý kardioprotektívny účinok na myokard, ako pindolol a oxprenolol, nie sú vhodné na prevenciu NSS. Uprichard a spol. (1989) v experimente nezistili redukciu NSS po ich podávaní. V European Infarction Study (1984) s oxprenololom a v Swedish Pindolol Study (1983) sa nezistila oprávnenosť ich použitia na sekundárnu prevenciu po IM. O možnosti použitia BB so slabou ISA v prevencii NSS svedčia výsledky štúdie APSI (Boissel a spol., 1990 a, b). Autori zistili 48 % zníženie celkovej mortality a 58 % zníženie kardiovaskulárnej mortality u chorých po IM liečených acebutolom v porovnaní s placebo. Je to naj-

väčší úspech, ktorý sa dosiahol BB v tejto indikácii (Frishman, 1991). Do štúdie boli zaradení chorí s vysokým rizikom (s väčším ako 20 % rizikom smrti v prvom roku po akútnom IM). Výsledky svedčia o tom, že práve u takýchto chorých bolo možné dosiahnuť najväčší liečebný úspech. Výskyt aspoň jedného „veľkého“ rizikového faktora (už prekonaný dokumentovaný IM, anamnéza dýchavičnosti pri chôdzi po rovine, dokumentovaná fibrilácia predsiení, komorová tachykardia, zlyhanie srdca, sínusová tachykardia, reinfarkt alebo stenokardia v priebehu prvých 8 dní ochorenia) bola podmienkou pre zaradenie do súboru.

BB sa v súčasnosti oprávnenne používajú (najmä v prvých 2—3 rokoch) u chorých po prekonaní akútneho IM a v prevencii NSS pre: 1. antiischemický účinok, znižovanie výskytu reinfarktov, NSS a celkovej mortality, 2. zvyšovanie fibrilačného prahu a znižovanie výskytu komplexných komorových arytmií, vrátane komorových tachykardií, 3. potlačovanie stresovej reakcie, znižovanie katecholaminémie a antagonizovanie metabolických vplyvov hyperkatecholaminémie, 4. znižovanie TK a spomaľovanie frekvencie akcie srdca, 5. možný antiaterosklerotický a aterosklerotický plát stabilizujúci účinok. Analýza 15 štúdií o účinnosti liečby BB u chorých po IM ukazuje, že BB znižujú výskyt nefatálnych infarktov o 20 %, NSS o 33 % a celkovej mortality o 22 % (Frishman, 1991). Tieto priaznivé výsledky liečby BB nezávisia od veku a ani od lokalizácie akútneho IM.

Betablokátormi treba liečiť aj chorých, ktorí mali v akútnom štádiu IM prejavy zlyhania srdca, ktorí majú nižšiu ejekčnú frakciu ľavej komory (aj pod 40 %) a ktorí majú (pri neprítomnosti nežiaducich klinických symptómov) frekvenciu akcie srdca pri liečbe 50—60/min. Práve títo chorí majú po akútnom IM zvýšené riziko NSS a najviac profitujú z liečby BB. Sínusová bradykardia sa dá považovať za prejav účinnej liečby BB a frekvencia akcie srdca 50—60/min u chorých po IM je dokonca žiaduca. Len pri výraznejšej sínusovej bradykardii treba uvažovať o znížení dávky BB alebo jeho výmene za BB so slabou vyjadrenou vnútornou sympatomimetickou aktivitou (Widimský, 1995). Vo všeobecnosti sa však BB s ISA v liečbe chorých po prekonaní akútneho IM neodporúčajú (Gunnar a spol., 1996).

Odhaduje sa, že pri prepustení je vhodných viac ako 70 % chorých s akútnym IM na liečbu BB. V skutočnosti sa však táto liečba často realizuje u menej ako 40 % prepustených (Leung a spol., 1995; Rogers a spol., 1994). Z tohto iba 11 % chorých dostáva dávku ekvivalentnú (viac ako 50 %) odporúčanej efektívnej dávky, ktorá priniesla benefit vo veľkých štúdiách (Viskin a spol., 1995) a takmer 90 % chorých sa lieči BB v dávke, ktorá predstavuje menej ako polovicu odporúčanej efektívnej dávky. Podľa údajov z Francúzska z roku 1990 dostávalo BB 41,5 % chorých po IM (Boissel a spol., 1990 c). Roku 1995 to bolo 54 % chorých (Marques-Vidal a spol., 1995). V Severnom Írsku sa lieči BB 67 % (Marques-Vidal a spol., 1995) a v Škandinávii 57 % chorých po IM. (Scandinavian Simvastatin Survivals Study Group, 1994). V malej štúdiu v Anglicku (Whitford a Southern, 1994) zistili, že liečba BB sa realizovala u 48 % chorých pri prepustení a u 42 % chorých po jednom roku od prepustenia. Až u 45 % pri prepustení a u 36 % chorých po jednom roku od prepustenia zistili kontraindikácie liečby BB. V Kanade zistili v 3178-člennom súbore chorých pri prepustení chorého po akútnom IM liečbu BB v 61 % (Rouleau a spol., 1996). Údaje z veľkého súboru chorých po IM v USA (16 124 chorých) uvádzajú liečbu BB pri prepustení u 45 % „ideálnych kandidátov“ pre túto špecif-

kú intervenciu (Ellerbeck a spol., 1993). V analýze 350 755 chorých z národného registra IM v USA (v rokoch 1990–1994) sa uvádza aj liečba BB v jednotlivých vekových kategóriách: BB sa po IM liečilo 41,8 % mužov a 33,7 % žien vo veku do 55 rokov a 21,8 % mužov a 22,2 % žien starších ako 85 rokov. Pokles percenta liečených BB medzi týmito dvoma hraničnými vekovými skupinami bol plynulý (Gurwitz a spol., 1996). V známej štúdii CAST sa liečilo BB iba 29 % chorých po IM a chorí s predchádzajúcim zlyhaním srdca v akútnej fáze IM ich užívali ešte menej často (Kennedy a spol., 1991, 1994).

Údaje o liečení chorých s akútnym IM a po jeho prekonaní BB u nás nie sú známe. Tieto informácie treba, podobne ako aj údaje o realizácii trombolytickej liečby a ostatnej podpornej liečbe chorých s IM, získať čo najskôr. Mala by k tomu prispieť realizácia pripraveného projektu Ministerstva zdravotníctva SR *Audit diagnostického a terapeutického postupu u chorých s akútnymi koronárnymi syndrómami v predhospitalizačnej i nemocničnej fáze* (Cagán a spol., 1996). Dnes už poznáme pre nás vari najdôležitejšie údaje z ČR o farmakoterapii chorých po IM, ktorí sa roku 1995 liečili v kúpeľoch (Widimský a spol., 1996). BB sa liečilo 59,4 % chorých. Z nich užívala metoprolol takmer polovica (49,5 % chorých), atenolol 22 %, bisoprolol 8 %, metipranolol 6,9 %, betaxolol 5,9 %, bopindolol 4,7 %, acebutolol 2,2 %, pindolol 0,5 % a celiprolol 0,3 %. BB sa liečilo až 42 % chorých s ejekčnou frakciou do 40 %. Liečba BB bola podstatne častejšia ako liečba blokátormi kalciových kanálov, ktoré užívalo len 9,1 % chorých: z nich nifedipín až 48,8 % (!), diltiazem 22,5 % a verapamil 19,7 % chorých. Prevažná časť chorých však dostávala také malé dávky BB, ktoré vedú k otázke, či v takýchto dávkach majú vôbec kardioprotektívny účinok. Aj keď išlo o nereprezentatívnu vzorku chorých po prekonaní akútneho IM (pravdepodobne s nedostatočným zastúpením mladých chorých a chorých s malým infarktom, ktorí dali prednosť skorému návratu do práce, a na druhej strane aj chorých s ťažkým a komplikovaným priebehom ochorenia a chorých vo vyššom veku, ktorým sa kúpeľná liečba neodporúčala), analýza farmakoterapie u 1084 chorých po akútnom IM poskytuje základnú orientáciu o farmakologickej liečbe týchto chorých a aj určitú možnosť konfrontovať tieto nálezy so zisteniami v iných krajinách. Smerodajnosť týchto údajov pre nás sa môže ukázať len v budúcnosti. V súčasnosti by sme mali na ne prihliadať.

Na význam nevyhnutnej liečby základného ochorenia poukazuje napríklad zistenie, že supresiou kompletnej komorovej extrasystólie a nepretrvávajúcej komorovej tachykardie propranololom sa dosiahol pokles NSS o 33 %, celkovej kardiálnej mortality o 27 % a celkovej mortality o 30 %. Supresia tichej ischémie týmto liekom je spojená so štatisticky významným poklesom týchto parametrov až o 70 %, 72 % a 69 %! Redukcia mortality pri kardiálnom ochorení a komplexných komorových arytmiách môže byť teda viac efektom antiischemického ako antiarytmického (Aronow a spol., 1994 b). Ukazuje sa, že intervencia proti ischémii myokardu (BB, revaskularizácia, antitrombotická a antihyperlipidemická liečba) môže u chorých s ICHS znížiť riziko NSS (aj keď sa neovplyvní výskyt komorových extrasystol). Z blokátorov  $Ca^{2+}$ -kanálov u chorých po IM možno použiť len tie, ktoré spomaľujú frekvenciu akcie srdca (verapamil, diltiazem). Výhodnejšie môžu byť u chorých po netransmurálnom IM. Inhibitory enzýmu konvertujúceho angiotenzín u chorých po akútnom IM so zníženou funkciou ľavej komory zabraňujú nielen remodelácii ľavej komo-

ry, ale u chorých so zlyhaním srdca ovplyvňujú neurohumorálne zmeny a zvýšenú sympatikotóniu (Francis a spol., 1993). Pôsobia antiarytmicky (znižujú výskyt komorových extrasystol a komorovej tachykardie) (Fletcher a spol., 1993) a znižujú výskyt NSS. Okrem prínosu v prevencii NSS sa ich priaznivý účinok prejaví aj v zlepšení hemodynamiky (Khosla a spol., 1996).

Za nevyhnutnú sa považuje adekvátna liečba ICHS v jej jednotlivých štádiách, liečba jej komplikácií a úprava rizikových faktorov. Nemalo by sa zabúdať ani na preventívne aspekty, ktoré môžu výrazne ovplyvniť nielen priebeh ICHS, ale aj výskyt závažných komorových tachykardií. Pri ovplyvňovaní základného ochorenia a modulujúcich faktorov závažných komorových arytmií sa treba u chorých s ICHS vždy snažiť dosiahnuť revaskularizáciu myokardu a úpravu kardiálnej dekompenzácie. BB, ak nie sú kontraindikované, kontrolujeme arytmogénny efekt lokálne uvoľňovaných i cirkulujúcich katecholamínov. Najmä u chorých so zlyhaním srdca treba upraviť prípadne prítomné abnormality elektrolytov a realizovať komplexnú prevenciu ich ďalších manifestácií.

Avanzini a spol. (1995) v rámci štúdie GISSI (1986), GISSI-2 (1990) a GISSI-3 (1992) analyzovali liečbu antiarytmikami triedy I a III u 38 072 chorých po akútnom IM (reprezentatívna vzorka — asi 75 % kapacity koronárnych jednotiek v Taliansku). Zistili, že nepriaznivé výsledky v štúdii CAST (1989) sa rýchlo transferovali do rutínnej klinickej praxe v Taliansku: počet pacientov, ktorí boli liečení antiarytmikami triedy I a III, v sledovanom období postupne klesol o polovicu (z 11,4 % pri prepustení z nemocnice a z 14,4 % v období po prepustení do 6 mesiacov z obdobia na začiatku 80. rokov, na 5,8 % v oboch skupinách na začiatku 90. rokov). Najčastejšie predpisovaným liekom bol amiodaron (asi polovica užívaných antiarytmik), potom mexiletín a propafenon. Flekainid po uverejnení výsledkov štúdie CAST (1989) prestal byť na zozname antiarytmik. Prispelo k tomu aj stanovisko Ministerstva zdravotníctva Talianska, ktoré ihneď po oboznámení sa s výsledkami štúdie CAST (apríl 1989) už 10. mája 1989 označilo liečbu flekainidom u chorých po akútnom IM s cieľom supresie komorových arytmií za kontraindikovanú. Trend poklesu predpisovania antiarytmik bol pri všetkých uvedených antiarytmikách rovnaký. Pokles predpisovania amiodaronu, ktorý sa stáva široko používaným a ako sa zdá oprávnené často používaným antiarytmikom (Burkart a spol., 1990; Ceremuzynski a spol., 1992; Teo a spol., 1993), zrejme súvisí aj s tým, že sa začalo uznávať, že netreba všetky komorové arytmie liečiť antiarytmikami. Pri sledovaní liečby betablokátormi sa zistil opačný — vzostupný trend (Latini a spol., 1994; Zuanetti a spol., 1994).

V SR nemáme dostupné dostatočné údaje o liečbe antiarytmikami u chorých po akútnom IM. Určitý, nie však úplný a presný, obraz o liečbe antiarytmikami u chorých po akútnom IM nám poskytujú čerstvé údaje Widimského a spol. (1996) u už uvedenej vzorky 1084 chorých po IM. Antiarytmikami triedy I a III sa liečilo 12,6 % chorých. V skladbe užívaných antiarytmik absolútne prevažuje liečba sotalolom (10,8 %). Amiodaron užívalo 1,5 % a propafenon len 0,8 % chorých. Mexiletín, chinidín aj malín a prajmalín užívalo iba nepatrné množstvo chorých (0,05–0,01 %).

Vo Francúzsku podľa Boissela a spol. (1990c) sa liečilo antiarytmikami okrem betablokátorov 13,4 % chorých po IM. Marques-Vidal a spol. roku 1995 udávajú liečbu antiarytmikami u 10 % chorých po IM vo Francúzsku a len u 1 % chorých v Severnom Írsku. Aj Rouleau a spol. (1996) udávajú veľmi malé percento lie-

čených antiarytmikami v Kanade: 2 % 3178-členného súboru chorých po akútnom IM.

Skúšanie rôznych antiarytmík v liečbe môže ohroziť chorého. Ani výber antiarytmika na základe zisťovania supresie komorovej tachykardie pri programovanej elektrickej stimulácii nespĺňa všetky očakávania, ktoré sa do tejto metodiky vkladali (Mason a spol., 1996). Pri zlyhaní farmakoterapie, vrátane liečby amiodaronom a sotalolom, je možná účinná nefarmakologická liečba vrátane ICD. U nás sa k nej pristupuje zatiaľ len výnimočne, na niektorých špecializovaných pracoviskách. Je finančne nákladná.

Kontrola mnohých arytmií sa u niektorých chorých nedá antiarytmikami dosiahnuť, a preto neprekvapuje, že sa zvýšená pozornosť venuje aj iným nefarmakologickým liečebným postupom. *Éra intervenčnej liečby arytmií už nastúpila* a postupne sa zvyrazňuje. Tieto prístupy v liečbe môžu podstatne zlepšiť kvalitu života mnohých chorých. Ich využívanie závisí aj od ochoty zdravotných poisťovní platiť za tieto moderné a účinné možnosti liečby a čiastočne aj od pokrokov súvisiacich s vývojom a rozvojom samých intervenčných, katérových alebo implantovateľných techník a prístrojov.

*Chronickú profylaktickú liečbu antiarytmikami s cieľom robiť prevenciu náhlejšej srdcovej arytmickej smrti u chorých po IM*, v porovnaní s nedávnou minulosťou v *súčasnej klinickej praxi* podstatne redukuje a *indikuje ju jednoznačne len u tých chorých, u ktorých sa po akútnom IM vyskytli pretrvávajúce komorové tachykardie a fibrilácia komôr. U ostatných chorých o nej uvažujeme. O jej indikácii by sme mali rozhodnúť podľa výsledkov programovanej elektrickej stimulácie srdca.* Antiarytmikami by sa mali liečiť tí chorí, u ktorých pri tomto vyšetrení vznikla monomorfná komorová tachykardia. Každý pacient so závažnými komorovými arytmiami sa má *komplexne zhodnotiť na (špecializovanom) pracovisku*, ktoré disponuje možnosťami neinvazívnych vyšetrení (záťažový EKG, echokardiografia, monitorovanie EKG podľa Holtera, priemerný EKG, vyšetrenie autonómnych funkcií) a invazívneho vyšetrenia programovanou elektrickou stimuláciou komôr. Toto pracovisko rozhodne o potrebe liečby a určí jej spôsob (farmakoterapia a výber antiarytmika, rádiofrekvenčná ablácia, ICD, antitachykardická operácia).

### Význam programovanej stimulácie komôr a stratifikovanie rizika

Pretrvávajúca monomorfná komorová tachykardia a fibrilácia komôr sú základnými príčinami NSS v prvom roku po akútnom IM (Multicenter ..., 1988; Rosenthal spol., 1985; Bayes de Luna a spol., 1989). Je veľmi žiaduce zistiť takéto riziko u všetkých chorých po prekonaní akútneho IM. Umožnila by sa tak adekvátna liečba len u tých chorých, ktorí ju skutočne potrebujú.

Weiss (1991) pri prognostickom hodnotení významu indukovateľnej tachykardie pri programovanej stimulácii komôr uvádza, že riziko NSS alebo výskytu spontánnej pretrvávajúcej komorovej tachykardie do 2 rokov po akútnom IM, je pri indukovaní komorovej tachykardie 22 % a pri jej neindukovateľnosti len 5 % ( $p < 0,001$ ).

Zoni-Berisso a spol. (1996) v prospektívnej štúdií *hodnotili prognostickú hodnotu programovanej stimulácie komôr* u 286 vybraných chorých po akútnom IM. Zistili, že programovaná stimulácia komôr (s mierne agresívnym stimulačným protokolom) u 103 vybraných chorých (ktorí mali buď ejekčnú frakciu pri rádionukli-

dovej ventrikulografii menej ako 40 % alebo prítomné abnormálne neskoré komorové potenciály, alebo výskyt spontánnych komplexných komorových arytmií pri ambulantnom monitorovaní EKG) je špecifická, ale menej senzitívna metóda (99 % a 55 %) s pozitívnou predpovednou hodnotou 67 %. Indukcia pretrvávajúcej monomorfnéj komorovej tachykardie (s cyklom  $> 230$  ms) umožňuje správne vybrať chorých, u ktorých môže byť prínosom antiarytmická liečba. Potvrdili, že navrhované „*dvojstupňové*“ stratifikovanie rizika (výber vhodných chorých neinvazívnymi metódami s následným elektrofyziologickým testovaním) je vo včasnom období u chorých po akútnom IM efektívnym prístupom na predpoved výskytu NSS a pretrvávajúcej monomorfnéj komorovej tachykardie. Lineárnou diskriminantnou analýzou zistili, že z uvedených, podľa nich najsilnejších neinvazívnych ukazovateľov výskytu NSS a komorovej tachykardie u chorých po akútnom IM, bola najdôležitejšia indukovateľnosť pretrvávajúcej komorovej tachykardie ( $p < 0,00001$ ). Ostatné boli v nasledovnom poradí: 1. ejekčná frakcia menej ako 40 % ( $p < 0,01$ ), 2. spontánny výskyt ostatných komplexných komorových arytmií ( $p < 0,05$ ) a 3. prítomnosť abnormálnych neskorých komorových potenciálov ( $p = NS$ ). Holterovo monitorovanie EKG bolo vyšetrené u 98 %, neskoré komorové potenciály u 97 % a rádionuklidová ventrikulografia u 96 % chorých, ktorí boli zaradení do analyzovaného súboru.

Pri výbere chorých na elektrofyziologické testovanie sa prihliadalo aj na ostatné *klinické ukazovatele* vrátane anamnézy, priebehu ochorenia (hlavne vo včasnej fáze hospitalizácie na koronárnej jednotke), elektrokardiografické a echokardiografické nálezy, symptómami limitované a maximálne záťažové elektrokardiografické testovanie (urobené u 75 % pacientov) a výsledok selektívnej koronarografie (urobené u 42 % chorých). Za závažnú koronárnu chorobu srdca považovali redukciu lúmenu kmeňa ľavej koronárnej artérie o 50 % a u ostatných hlavných koronárnych artérií o 75 %.

Napriek dostupnosti nových diagnostických a liečebných postupov na zisťovanie a prevenciu arytmií ohrozujúcich život zomiera NSS v prvom roku po prepustení z nemocnice 3—5 % chorých (Farrel a spol., 1991; McClements a spol., 1993; Pfisterer a spol., 1993; Zoni-Berisso a spol., 1994). V snahe zlepšiť predpoveď takýchto závažných arytmiických príhod navrhuje sa *stratifikovanie rizika* na základe využitia kombinácie neinvazívnych testov a programovanej stimulácie komôr (Bhandari a Rahimtoola, 1987; Dhingra, 1991; Viskin a Belhassen, 1994). Podľa Zoni-Berisso (1996) ideálne *dvojstupňové stratifikovanie rizika* má splniť nasledovné podmienky: 1. neinvazívne skríningové testy pred elektrofyziologickým vyšetrením musia mať čo najväčšiu senzitivitu na predpovedanie arytmiických príhod (aby sa tak zabezpečila čo najčastejšia pozitívna výsledku pri programovanej stimulácii komôr), 2. stimulačný protokol má byť bezpečný, nie príliš agresívny a má zabezpečovať najpriaznivejšie rozhranie medzi senzitivitou a špecificitou.

*Pretrvávajúca monomorfná komorová tachykardia* je jedinou prognosticky významnou indukovateľnou komorovou tachykardiou. Je najsilnejším nezávislým ukazovateľom výskytu závažných neskorých arytmiických príhod. Indukcia tejto komorovej tachykardie (s cyklom  $> 230$  ms) umožňuje detegovať dve veľmi dobre definované skupiny chorých s rôznym rizikom vzniku závažných arytmiických príhod v budúcnosti: skupinu s veľmi vysokým rizikom (približne 3 % celého súboru) a druhú skupinu s nízkym rizikom (ostatní

chorí). *Pacientov s indukovanou pretrvávajúcou monomorfnou tachykardiou treba považovať za kandidátov na profylaktickú antiarytmickú liečbu.* Ostatní pacienti môžu byť prepustení do domáceho prostredia bez tejto liečby. Pacienti s indukovateľnou pretrvávajúcou monomorfnou komorovou tachykardiou majú byť najprv liečení elektrofyziologicky určenou a riadenou liečbou BB alebo antiarytmikami triedy III. Ak sa zistí neúčinnosť takejto liečby, mal by sa u nich implantovať ICD (Zoni-Berisso a spol., 1996).

Zdanlivo prekvapujúci nález, že komorová tachykardia s dlhším cyklom (a teda nižšou frekvenciou) pri elektrofyziologickom testovaní chorých s akútnym IM pred prepustením, je spojená s horšou prognózou, zistili aj Sarter a spol. (1996). Uvádzajú, že u chorých s akútnym IM, ktorí sú pred prepustením z nemocnice už liečení antiarytmikami, môže byť prejavom arytmogénneho účinku antiarytmik. Aj preto je výber liečby antiarytmikami u chorých s akútnym IM, hoci aj so stabilnou komorovou tachykardiou, veľmi komplexnou záležitosťou, ktorú možno ťažko vyjadriť nejakým algoritmom. Liečba u každého pacienta musí byť individualizovaná. Treba brať do úvahy rôzne faktory, ktoré sú nielen v priamom vzťahu k arytmií, ale aj k rozsahu a štádiu koronárnej choroby srdca a možnosti výskytu opakovaných ischemických atakov.

Vester a Strauer (1994) odporúčajú (na základe vyšetrenia variability frekvencie akcie srdca, neskorých komorových potenciálov a ambulantného monitorovania EKG) nasledovný algoritmus: pri pozitívite dvoch testov alebo jedného, ale s ejekčnou frakciou menej ako 35 % sa má vykonať programovaná stimulácia komôr. Pri pozitívnom výsledku (indukcia monomorfných komorových tachykardií) sa potom ordinuje elektrofyziologicky riadená liečba antiarytmikami a pri jej neúspechu sa realizuje nefarmakologická liečba vrátane ICD. Pacient ostáva bez antiarytmickej liečby, ak sa: 1. pri programovanej stimulácii komôr komorová tachykardia neindukovala, 2. ak sú všetky testy negatívne, 3. keď je jeden pozitívny, ale pacient nemá závažnú dysfunkciu ľavej komory (ejekčná frakcia ľavej komory nad 35 %).

Kaliská a Kmeč (1996) publikovali nedávno algoritmus, ktorý používajú na svojom pracovisku na stratifikovanie rizika NSS u pacientov po IM. Podobne ako Semrád (1993) stratifikujú chorých, ktorí majú ejekčnú frakciu ľavej komory pod 40 %. Ďalej pokračujú Holterovým monitorovaním a pri prítomnosti komplexných komorových arytmií vyšetrojú neskoré komorové potenciály. Kaliská a Kmeč (1996) na rozdiel od Semráda (1993) pri prítomnosti abnormálnych neskorých komorových potenciálov zaraďujú do algoritmu pred elektrofyziologickým testovaním ešte vyšetrenie variability frekvencie akcie srdca a senzitivity baroreflexu.

Jedným z najdôležitejších determinantov komorových tachykardií ohrozujúcich život je *akútna ischemia myokardu*. Preto u chorých s akútnym IM do stratifikovania rizika vzhľadom na závažné arytmiické príhody treba zahrnúť nielen elektrický substrát komorovej tachykardie s reentry mechanizmom, ale aj ukazovatele, ktoré môžu mať vzťah k prechodným ischemickým príhodám. Na nešťastie v tejto súvislosti záťažové elektrokardiografické testy a aj selektívna koronarografia majú len obmedzený význam pre ich limitovanú schopnosť predpovedať budúce ischemické ataky. Sú potrebné nové, vysoko senzitivné, neinvazívne prognostické testy (Zoni-Berisso a spol., 1996).

Pri výbere pacientov po prekonaní IM na elektrofyziologické testovanie, ako už bolo uvedené, sa prihliada na anamnézu, prie-

beh ochorenia vo včasnom i následnom období akútneho IM, na ďalšie klinické ukazovatele a na výsledky vykonaných aj invazívnych vyšetrení. Zoni-Berisso a spol. (1996) už pri prítomnosti čo i jedného z troch závažných ukazovateľov ohrozenia chorého NSS (ejekčná frakcia do 40 %, prítomnosť abnormálnych neskorých komorových potenciálov a spontánny výskyt komplexných komorových arytmií pri Holterovom monitorovaní) indikovali realizáciu programovanej stimulácie komôr. Z celého 283-členného súboru to bolo u 103 chorých (viac ako u 1/3). Aj bez toho, že by sme prihliadali na ďalšie všeobecne akceptované markery NSS, mal by sa u nás, podľa tohto prepočtu, programovaná stimulácia komôr vyšetriť taký veľký počet pacientov po akútnom IM, ktorí nielen v súčasnosti, ale aj v blízkej budúcnosti príslušné odborné pracoviská v SR nedokážu elektrofyziologicky vyšetriť, a tak vybrať vhodných pacientov na vhodnú antiarytmickú liečbu.

*Závažnosť jednotlivých markerov NSS* nie je ešte určená tak jednoznačne, aby sa určilo poradie ich realizácie podľa významnosti. Preto treba vychádzať skôr z ich dostupnosti v čase a priestore pre konkrétneho pacienta a konkrétne zdravotnícke zariadenie. Z klinického aspektu vyšetrenie ejekčnej frakcie ľavej komory a neskorých komorových potenciálov, by mali patriť medzi najzákladnejšie a najčastejšie vyšetrované markery NSS, pretože nie sú ekonomicky náročné a mali by u chorých po akútnom IM patriť medzi skríningové vyšetrenia. Copie a spol. (1996) upozorňujú na význam určovania priemerného 24-hodinového intervalu R-R z ambulantného monitorovania EKG, ktorý pri trvaní menej ako 700 ms sa ukázal lepším ukazovateľom celkovej mortality a aj NSS ako znížená ejekčná frakcia ľavej komory (menej ako 35 %) a je na úrovni významnosti zníženia variability frekvencie akcie srdca.

Diagnostické postupy u chorých po IM zamerané na zhodnotenie rizika vzniku fatálnych komorových arytmií majú vysokú negatívnu predpovednú hodnotu. Sú však málo efektívne pre relatívne nízku pozitívnu predpovednú hodnotu, čo platí pre neskoré komorové potenciály, variabilitu frekvencie akcie srdca, senzitivitu baroreflexu, Holterovo monitorovanie aj programovanú stimuláciu komôr. Prítomnosť viacerých markerov NSS poskytuje osoznejšiu informáciu a umožní vytypovať chorých s výrazne zvýšeným rizikom NSS, u ktorých je liečba oprávnená aj pri súčasnom potenciálnom ohrození pacienta rizikom proarytmie alebo iných závažných vedľajších účinkov liečby. Zhodnocovanie väčšieho počtu neinvazívnych klinických markerov NSS vyžaduje vynaložiť veľké úsilie, ktoré sa zdá až neuskutočiteľným v klinickej praxi (keď by sa muselo vyšetriť viac ako 100 pacientov na to, aby sa získalo dost údajov o ohrození chorého NSS u menej ako 10 pacientov v nasledujúcich troch rokoch). Slabá účinnosť stratifikovania rizika NSS často vyplýva aj zo samého priebehu ICHS pri častej prítomnosti mnohých premenlivých veličín a ich vzájomných interakcií pri arytmogéneze, ktoré v priebehu času, akoby „náhodne“ vyústia do fatálnych tachyarytmií (Zehender a spol., 1995).

Experti Európskej kardiologickej spoločnosti považujú ambulantné monitorovanie EKG a programovanú elektrickú stimuláciu za cenné pri určovaní vysokého rizika u chorých po akútnom IM. Variabilitu frekvencie akcie srdca, disperziu Q-T, zníženú senzitivitu baroreflexu, prítomnosť abnormálnych neskorých komorových potenciálov tiež uvádzajú ako prognosticky významné markery NSS u chorých po akútnom IM. Sú však potrebné ďalšie klinické skúsenosti na zistenie, či uvedené markery sú podstatne významnejšie ako konvenčné prognostické testy. U každého chorého pri kaž-



dom stratifikovaní sa musí vychádzať z klinického stratifikovania chorého, ktoré ho umožňuje zaradiť do troch kategórií s malým, stredným alebo veľkým rizikom (Task Force ..., 1996) Skôr ako bude možné využiť súčasne možnosti stratifikovania rizika na profylaktickú liečbu chorých ohrozených vznikom malígnych komorových arytmií a NSS, treba prospektívne overenie tohto prístupu.

Uvedený postup stratifikovania chorých po akútnom IM, vzhľadom na súčasné možnosti jeho realizácie v SR, zrejme bude potrebné modifikovať a prechodne akceptovať, že pri nedostupnosti programovanej stimulácie komôr budeme prechodne u vysoko ohrozených chorých NSS o liečbe uvažovať a realizovať ju podľa prítomnosti a závažnosti viacerých markerov NSS (zníženej funkcie ľavej komory, abnormálnych neskorých komorových potenciálov, disperzie Q-T (Q-Tc) a predĺženého intervalu Q-T (Q-Tc), výskytu komplexných komorových arytmií a priemerného 24-hodinového intervalu R-R menej ako 700 ms pri ambulantnom monitorovaní EKG, zníženej variability frekvencie akcie srdca a zníženej senzitivity baroreflexu, ischémie myokardu a pretrvávajúcej oklúzie koronárnej artérie prislúchajúcej infarktu bez významnejších funkčných kolaterál a pod.). Základom takéhoto postupu je Holterovým monitorovaním riadená liečba BB alebo amiodaronom (event. sotalolom) pri kontraindikácii BB. Za nevyhnutnú sa považuje adekvátna liečba ICHS v jej jednotlivých štádiách, liečba jej komplikácií a úprava rizikových faktorov.

## Záver

V závere tejto závažnej problematiky považujeme za vhodné uviesť citát Roberta (1990): „*Najlepším antiarytmikom bude hypolipidemikum*“. Má upozorniť na to, že najväčšie úspechy v liečbe arytmií a v prevencii náhlejšej srdcovej arytmickej smrti sa dajú dosiahnuť tak, že preventívnymi opatreniami zabránime vzniku a rozvoju tých chorôb, u ktorých sa arytmie a náhla srdcová arytmiická smrť ako komplikácie vyskytujú.

Peters a spol. (1995) zistili, že *zanechanie fajčenia* u chorých s ICHS s hraničnou významnosťou redukuje výskyt arytmickej smrti a celkovú mortalitu. U chorých s vysokým rizikom NSS (s nízkou ejekčnou frakciou ľavej komory a výskytom komorovej tachykardie, u ktorých sa nemohla vykonať trombolytická liečba a u ktorých sa neurobil revaskularizačný výkon), sa štatisticky významne znížil výskyt NSS. Tieto zistenia môžu viesť k názoru, že najjednoduchším, najlacnejším a najlepším spôsobom nemedikamentózne prevencie NSS pri ICHS u fajčiarov je prestať fajčiť.

*Problém NSS a jej prevencia zostáva stále výzvou pre základný, ako aj pre klinický výskum.* Lepšie poznanie patofyziológie NSS u chorých s ischémiou myokardu a po IM, ale aj pri ostatných srdcových ochoreniach povedie k hľadaniu nových prístupov k riešeniu tejto závažnej problematiky. Rozčarujúce výsledky prevencie NSS antiarytmikami u chorých po IM na základe záverov viacerých štúdií (hlavne CAST, 1989) sa môžu z dlhodobého aspektu ukázať ako užitočné, ak povedú k zmene prístupov k problému NSS v základnom aj v klinickom výskume a k vývoju iných stratégií (vrátane nefarmakologických) na redukcii výskytu NSS u chorých s ICHS a aj pri srdcových ochoreniach s inou etiológiou (Pitt, 1992).

Z pohľadu na liečbu antiarytmikami a prevencie NSS antiarytmikami v klinickej praxi vyplýva, že ide o oblasť, ktorej sa v posledných rokoch oprávnenne venuje zvýšená pozornosť nielen z od-

borného, ale aj etického hľadiska, zdravia obyvateľstva a aj z ekonomických súvislostí.

## Literatúra

- 1. Akiyama T. et al.:** Amer. J. Cardiol., 68, 1991, s. 1551—1555.
- 2. Aronow W.S. et al.:** Amer. J. Cardiol., 66, 1990, s. 423—428.
- 3. Aronow W.S. et al.:** Amer. J. Cardiol., 74, 1994 a, s. 267—270.
- 4. Aronow W.S. et al.:** Amer. J. Cardiol., 74, 1994 b, s. 613—615.
- 5. Avanzini F.:** Arch. internal. Med., 155, 1995, č. 10, s. 1041—1046.
- 6. Australian and Swedish Pin-dolol Study Group:** Europ. Heart J., 4, 1983, s. 367—375.
- 7. Bayes de Luna et al.:** Amer. Heart J., 117, 1989, s. 151—159.
- 8. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group:** J. Amer. med. Ass., 247, 1982, s. 1707—1714.
- 9. Bhandari A.K., Rahimtoola S.H.:** Circulation, 75, 1987, Suppl. III, s. III-166—III-168.
- 10. Bigger J.T. et al.:** Circulation, 69, 1984, s. 250—258.
- 11. Boissel J.P. et al.:** Amer. J. Cardiol., 66, 1990 a, s. 251—260.
- 12. Boissel J.P. et al.:** Amer. J. Cardiol., 66, 1990 b, s. 24C—31C.
- 13. Boissel J.P. et al.:** Arch. Mal. Coeur., 83, 1990 c, s. 1777—1782.
- 14. Burkart F. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 16, 1990, s. 1711—1718.
- 15. Cagáň S. et al.:** Bratisl. lek. Listy, 97, 1996, s. 379—381.
- 16. Cairns J.A. et al.:** Circulation, 84, 1991, s. 550—557.
- 17. The CAPS Investigators:** Amer. J. Cardiol., 54, 1986, s. 91—95.
- 18. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators:** Amer. J. Cardiol., 61, 1988, s. 501—509.
- 19. The CASCADE Investigators:** Amer. J. Cardiol., 67, 1991, s. 578—584.
- 20. The CASCADE Investigators:** J. Amer. Coll. Cardiol., 72, 1993, s. 280—287.
- 21. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators:** New Engl. J. Med., 321, 1989, s. 406—412.
- 22. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators:** New Engl. J. Med., 327, 1992, s. 227—233.
- 23. Ceremuzynski L.:** Amer. J. Cardiol., 72, 1993, s. 82F—86F.
- 24. Ceremuzynski L. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 20, 1992, č. 5, s. 1056—1062.
- 25. McClements B.M., Adgey A.J.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 21, 1993, s. 1419—1427.
- 26. Cobb L.A. et al.:** Ann. N.Y. Acad. Sci., 432, 1984, s. 247—257.
- 27. Cobb L.A. et al.:** Circulation, 52, 1975, Suppl. III, s. III-223—III-235.
- 28. Copie X. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 27, 1996, s. 270—276.
- 29. Dhingra R.C.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 18, 1991, s. 789—790.
- 30. Doval H.C. et al.:** Lancet, 344, 1994, s. 493—498.
- 31. Echt D.S. et al.:** New Engl. J. Med., 324, 1991, č. 12, s. 781—788.
- 32. Ellerbeck E.F. et al.:** J. Amer. med. Ass., 273, 1995, 19, s. 1509—1514.
- 33. The European Infarction Study Group (EIS):** Europ. Heart J., 5, 1984, s. 189—202.
- 34. Epstein A.E. et al.:** J. Amer. med. Ass., 270, 1993, 20, s. 2451—2455.
- 35. Farrel T.G. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 18, 1991, s. 687—697.
- 36. Frishman W.H.:** Curr. Opinion Cardiol., 6, 1991, s. 567—573.
- 37. Furberg C.D.:** Amer. J. Cardiol., 52, 1983, s. 32C—36C.
- 38. Gruppo Italiano ... (GISS):** Lancet, 1, 1986, s. 397—402.
- 39. Gruppo Italiano ... GISSI-2:** Lancet, 336, 1990, s. 65—71.
- 40. GISSI-3 Gruppo Italiano ...:** Amer. J. Cardiol., 70, 1992, s. 62C—69C.
- 41. Gradman A. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 14, 1989, s. 564—570.
- 42. Gunnar R.M. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 16, 1990, č. 2, s. 249—292.
- 43. Gurwitz J.H. et al.:** Annal. Internal. Med., 124, 1996, č. 3, s. 283—291.
- 44. Hamer A.W.F. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 14, 1989, s. 1768—1774.
- 45. Hine L.K. et al.:** J. Amer. med. Ass., 262, 1989, s. 3037—3040.
- 46. Hjalmarson A. et al.:** Lancet, 1, 1981, s. 823—827.
- 47. Hallstrom A.P. et al.:** Antiarh. Cardiac. Arrest, 68, 1991, č. 15, s. 1025—1031.
- 48. Julian D.G. et al.:** Lancet, 1, 1982, s. 1142—1147.
- 49. Kaliská G., Kmeč P.:** Bratisl. lek. Listy, 97, 1996, s. 473—478.
- 50. Kennedy H.L. et al.:** Circulation, 84, 1991, Suppl. II, s. II—712.
- 51. Kennedy H.L. et al.:** Amer. J. Cardiol., 74, 1994, č. 7, s. 674—680.
- 52. Khosla S. et al.:** Amer. Heart J., 131, 1996, s. 1048—1050.
- 53. Latini R. et al.:** J. Amer. Coll. Cardiol., 23, 1994, Ssuppl., s. 210 A.
- 54. Lehman M.H. et al.:** Amer. J. Cardiol., 62, 1988, s. 803—805.
- 55. Leung M. et al.:** Canad. J. Cardiol., 11, 1995, s. 43—48.
- 56. Lown B., Wolf M.:** Circulation, 44, 1971, s. 130—142.
- 57. Marques-Vidal P. et al.:** Europ. Heart J., 16, 1995, s. 348—353.
- 58. Mason J.W. et**

- al.: *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 452–458. **59. Mason J.W. et al.:** *Prog. cardiovasc. Dis.*, 38, 1996, s. 347–358. **60. May G.S. et al.:** *Prog. cardiovasc. Dis.*, 24, 1982, s. 331–352. **61. Morganroth J., Goin J.E.:** *Circulation*, 84, 1991, s. 1977–1983. **62. Miller D.D. et al.:** *Amer. Heart J.* 131, 1996, č. 6, s. 1058–1066. **63. Moss A.J.:** In: *Guidant+Medit Iformation June 1996*. **64. Moss A.J. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 39, 1977, s. 635–640. **65. Moosvi A.R. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 65, 1990, s. 1192–1197. **66. Multicentre International Study:** *Brit. Med. J.*, 3, 1975, s. 735–740. **67. The Multicenter Post-Infarction Research Group:** *New Engl. J. Med.*, 309, 1983, s. 331–336. **68. Multicenter Post-Infarction Research Group:** *Amer. J. Cardiol.*, 61, 1988, s. 8–15. **69. The Norwegian Multicenter Study Group:** *New Engl. J. Med.*, 304, 1981, s. 801–807. **70. Packer M.:** *Circulation*, 85, 1992, Suppl. I, s. I-50–I-56. **71. Peters R.W. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 26, 1995, č. 5, s. 1287–1292. **72. Pfisterer M. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 69, 1992, s. 1399–1402. **73. Pfisterer M. et al.:** *Circulation*, 87, 1993, s. 309–311. **74. Pitt B.:** *Circulation*, 85, 1992, Suppl. I, s. I-107–I-111. **75. Roberts W.C.:** *Amer. J. Cardiol.*, 1990, s. 13B–19B. **76. Roberts R. et al.:** *Circulation*, 83, 1991, s. 422–437. **77. Roden D.M.:** *New Engl. J. Med.*, 331, 1994, s. 785–791. **78. Rogers W.J. et al.:** *Circulation*, 90, 1994, s. 2109–2120. **79. Rosenthal M.E. et al.:** *Amer. Heart J.*, 109, 1985, s. 865–875. **80. Rouleau J.L. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 27, 1996, s. 1119–1127. **81. Sanderson J.:** *Lancet*, 348, 1996, s. 2–3. **82. Salerno D.M.:** *Circulation*, 84, 1991, s. 2196–2198. **83. Sarter B.H. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 28, 1996, č. 1, s. 122–129. **84. Scandinavian ... Group:** *Lancet*, 344, 1994, s. 1383–1389. **85. Schaffer W.A., Cobb L.A.:** *New Engl. J. Med.*, 293, 1975, s. 259–262. **86. Semrád B.:** *AMI Report*, 5, 1993, s. 3–5. **87. Singh S.N. et al.:** *Circulation*, 90, 1994, Suppl. I, s. I-546. **88. Stewart R.A. et al.:** *Europ. Heart J.*, 10, 1989, s. 229. **89. Sweeney M.O. et al.:** *Circulation*, 92, 1995, č. 11, s. 3273–3281. **90. Tande P.M., Refsum H.:** *Pharmacol. Toxicol.*, 61, 1988, s. 272–277. **91. The Task Force ...:** *Europ. Heart J.*, 17, 1996, s. 43–63. **92. Teo K.K. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 270, 1993, s. 1589–1595. **93. Teo K.K. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 2, 1994, č. 3, s. 218–224. **94. The TIMI Study Group:** *New Engl. J. Med.*, 320, 1989, s. 618–627. **95. Uprichard A.C. et al.:** *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 251, 1989, s. 871–877. **96. Vester E.G., Stroner B.E.:** *Europ. Heart J.*, 15, 1994, Suppl., s. 34–48. **97. Viskin S., Belhassen B.:** *Pace*, 17, 1994, s. 1082–1089. **98. Viskin S. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 25, 1995, č. 6, s. 1327–1332. **99. Waldo A.L. et al.:** *Lancet*, 348, 1996, č. 1, s. 7–12. **100. Weinblatt E. et al.:** *Amer. J. Public. Health*, 58, 1968, s. 1329–1347. **101. Weiss J.N.:** *Ann. intern. Med.*, 114, 1991, č. 9, s. 784–797. **102. Whitford D.L., Southern A. J.:** *Brit. med. J.*, 309, 1994, s. 1268–1269. **103. Widimský J. et al.:** *Cor Vasa*, 38, 1996, č. 4, s. 183–191. **104. Widimský J.:** *Vnitřní Léč.*, 41, 1995, č. 6, s. 403–410. **105. Williams Vaughan E.M.:** *J. clin. Pharmacol.*, 24, 1984, s. 129–147. **106. Wilber D.J. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 318, 1988, s. 19–24. **107. Wilhelmsson C. et al.:** *Lancet*, 1974, ii, s. 1157–1163. **108. Yusuf S. et al.:** *Prog. cardiovasc. Dis.*, 27, 1985, s. 335–371. **109. Yusuf S. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 67, 1991, s. 1295–1297. **110. Zehender M. et al.:** *Herz*, 20, 1995, č. 3, s. 187–199. **111. Zoni-Berriso M. et al.:** *Amer. J. Cardiol.*, 77, 1996, s. 673–680. **112. Zuanetti G. et al.:** *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 23, 1994, Suppl., s. 210 A.

Do redakcie došlo 4.12. 1996.

## ODBORNÁ INFORMÁCIA

### COULD HELICOBACTER PYLORI INFECTION INCREASE THE RISK OF CORONARY HEART DISEASE BY MODIFYING SERUM LIPID CONCENTRATIONS?

NIEMELÄ S., KARTUUUNEN T., KORHONEN T., LÄÄRÄ E., KARTTUNEN R., IKÄHEIMO M., KESÄNIEMI Y.A.

### MÔŽE INFEKČIE HELICOBACTER PYLORI ZVÝŠIŤ RIZIKO KORONÁRNEJ CHOROBY SRDCA OVPLYVNENÍM KONCENTRÁCIE SÉROVÝCH LIPIDOV?

*Heart*, 75, 1996, s. 573–576.

Koronárna choroba srdca (KCHS) a infekcia *Helicobacter pylori* (HP) sú bežnými celoživotnými ochoreniami v strednom a vysokom veku. *Helicobacter pylori* je najčastejšou príčinou vredovej choroby, ktorá koinciduje s koronárnou chorobou srdca častejšie, ako sa očakávalo. V práci autori skúmajú vzťah medzi infekciou HP a KCHS. Štúdia sa uskutočnila v severnom Fínsku, v oblasti mesta Oulu, kde žije 650 000 obyvateľov. Porovnávali dve skupiny ľudí. V prvej skupine bolo 116 pacientov (96 mužov a 20 žien) vo veku 356–65 rokov (priemerný vek 54 rokov) s angiograficky dokumentovaným postihnutím koronárnych ciev. Druhú skupinu tvorilo 116 ľudí náhodne vybraných z registra fínskej poisťovne vo veku 40–59 rokov (priemerný vek 52 rokov). Do oboch skupín neboli zaradení tí, ktorí užívali hypolipidémiká a ktorá sa liečili na hypertenziu. U všetkých sa urobval titer protilátok proti HP (IgG-proti látky testom ELISA), hodnoty cholesterolu, triacylglycerolov a HDL v sére nalačno. Za významnú stenózu pri angiografickom vyšetrení koronárnych ciev sa považovalo zúženie lúmenu na viac ako 50 %. Výsledky sa vyhodnotili regresnou analýzou 64 % pacientov s KCHS a 53 % kontrol malo séropozitivitu na HP. Pomer upravený podľa veku a pohlavia bol 1,5 (interval spoľahlivosti bol 95 %).

Ak sa upravili zistenia dodatočne pre bežné rizikové faktory KCHS v regresnej analýze klesol pomer na 1,1. Medzi kontrolami, ktoré boli séropozitívne na HP, mali významne vyššie koncentrácie triacylglycerolov ako kontroly séronegatívne. Podobný trend sa zistil aj v skupine pacientov s KCHS, nebol však významný. Koncentrácie HDL-cholesterolu smerovali k nižším hodnotám u tých, ktorí boli HP pozitívni, ako u tých, ktorí boli séronegatívni na HP v oboch skupinách. Zistené údaje podporujú negatívny, hoci nie štatisticky významný účinok pozitivity HP na plazmatický apolipoproteín A (odrážajúci koncentráciu HDL-cholesterolu) a pozitívny účinok na koncentrácie triacylglycerolov v sére. Ak by infekcia HP modifikovala koncentrácie triacylglycerolov, HDL-cholesterolu, celkového cholesterolu v sére, potom by bol účinok infekcie HP na KCHS cez uvedené zmeny hladín lipidov. Na potvrdenie tejto hypotézy by mala byť urobená longitudinálna štúdia s liečebnou intervenciou a s viacerými prípadmi na vyšetrenie kauzálnej príčiny medzi týmito dvoma spojeniami.

I. Páv