

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Amiodaron u chronické fibrilace síní

Správná léčba chronické fibrilace síní spočívá ve zpo-
malení rychlé frekvence srdečních komor a antikoagulač-
ní terapii. První z postupů zabráňuje rozvoji srdečního
selhání, vznikajícího na podkladě tzv. tachykardické kar-
diomyopatie, druhý pak představuje prevenci tromboem-
bolie.

Z antiarytmik redukcujících tepovou frekvenci je nej-
známější a nejdéle používaný digoxin, dále jsou to beta-
blokátory a blokátory kalciových kanálů non-dihydropyri-
dinového typu. Účinnost obou těchto skupin je proti digo-
xinu vyšší, především pak při fyzické zátěži.

Dalším lékem, který má také negativně dromotropní
efekt, je amiodaron, jehož použití je výhodné především
u pacientů s těžším srdečním selháním. Na rozdíl od beta-
blokátorů či blokátorů kalciových kanálů totiž nemá nega-
tivně inotropní efekt. Zároveň je ale nutno si uvědomit, že
beta-blokátory jsou u srdečního selhání jednou ze základ-
ních lékových skupin, ne však v případě akutní srdeční sla-
bosti. Co se týče digoxinu, ten nemusí být v monoterapii
dostatečně účinný.

Nedávno byla skupinou autorů z Hong Kongu publi-
kována práce, jejímž cílem bylo zjistit účinek nízké dáv-
ky amiodaronu na hodnotu tepové frekvence u pacientů
s chronickou fibrilací síní a jeho srovnání s digoxinem.

Sledováno bylo celkem 16 pacientů s chronickou
fibrilací síní, z nichž 7 užívalo digoxin (0,25 nebo
0,125 mg/den), zbývajících 9 užívalo amiodaron (první
týden v dávce 600 mg/den, poté 100 mg/den). Studie tr-
vala 24 týdnů a sledovanými parametry byly: redukce tepo-
vé frekvence, nepravidelnost srdečního rytmu, kapacita zá-
těže, kvalita života a symptomatologie fibrilace síní.

Na začátku studie, po 12 a 24 týdnech bylo provedeno
Holterovo monitorování EKG a zátěžový test na běhátku
s analýzou vydechaného O_2 a CO_2 .

Výsledky byly následující: po 12 a 24 týdnech snížil
jak digoxin, tak i amiodaron významně průměrnou denní
tepovou frekvenci a současně i zátěžovou tepovou frekven-
ci oproti výchozím hodnotám (P méně jak 0,05). Redukce
tepové frekvence po 24 týdnech léčby byla u obou medika-
mentů srovnatelná a nebyl mezi nimi statisticky signifikant-
ní rozdíl.

Další sledované hodnoty, kterými byly nepravidelnost
rytmu, kapacita zátěže, kvalita života či symptomy fibrila-
ce síní, se při léčbě digoxinem ani amiodaronem oproti vý-
chozím hodnotám podstatně nezměnily.

Zajímavým vedlejším zjištěním bylo, že po 24týdenní
léčbě digoxinem došlo ke statisticky signifikantnímu vze-
stupu ejekční frakce levé komory, což u amiodaronu pozo-
rováno nebylo. Dále potom fakt, že kromě jednoho paci-
enta, vyřazeného ze studie pro námahovou dušnost, se při
medikaci nízké dávky amiodaronu nevyskytly žádné ved-
lejší účinky.

Na základě popsané studie se můžeme domnívat, že
účinek nízké dávky amiodaronu u chronické fibrilace sí-

ní je srovnatelný s digoxinem. Jaký by byl účinek vyšší dáv-
ky amiodaronu nebo jeho kombinace s digoxinem, v této
chvili neznáme.

Clin Exp Pharmacol Physiol 2001; 28 (5-6): 446-450.

MUDr. Viktor Bureš

Zamykání leukocytárního integrinu statiny

První z inhibitorů hydroxymetylglutaryl-koenzym
A (HMG-CoA) reduktázy, souhrnně nazývaných statin-
y, byl objeven v r. 1976. Dnes jsou statiny nejúčinnější-
mi hypolipidemickými léky. Protože intermediální pro-
dukty syntézy cholesterolu dovolují připojení signálních
proteinů k buněčné membráně, mají statiny také další bi-
ologické účinky. Mohou stimulovat tvorbu kostí, měnit
funkci endotelií, indukovat apoptózu buněk hladkého
svalu, inhibovat růst nádorových buněk a snižovat zá-
nětlivou odpověď organismu. Tyto doprovodné účinky
vyplývají z inhibice HMG-CoA reduktázy. Nedávno by-
lo prokázáno, že statiny také ovlivňují zánětlivou odpo-
věď přímou inhibicí hlavního beta2-integrinu, integrinu
LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1).

Funkce LFA-1 integrinu závisí na podskupině leuko-
cytů, na které se zrovna nachází. Například na T-lymfocy-
tech se podílí na imunitní odpovědi, na myelocytech uleh-
čuje přestup (diapedézu) leukocytů přes endotel. Normál-
ně existuje LFA-1 integrin v klidovém stavu, ale může být
různě silně aktivován konformačními změnami při buněč-
né stimulaci. Aktivace začíná uvnitř buňky a signály jsou
přenášeny do extracelulární části molekuly, kde se nachází
tzv. doména, ukrývající MIDAS (metal-ion-dependent ad-
hesion site). Na leukocyt navázaný, aktivovaný LFA-1 in-
tegrin konformační změnou otevírá svou doménu a vysouvá
MIDAS, prostřednictvím kterého se váže na ICAM-1 (in-
tercellular adhesion molecule 1) antigen-prezentující buň-
ky nebo buňky endoteliální. Dochází tak k propojení (in-
tegraci) dvou buněk.

Protizánětlivé léky (např. kyselina acetylosalicylová)
ovlivňují adhezi leukocytů interferencí s intracelulárními
signálními molekulami, které přenášejí signály z vnitřku
buňky ven. Některé statiny (lovastatin, simvastatin a me-
vastatin, nikoliv pravastatin) inhibují vazbu (interakci) LFA-
1 integrinu leukocytů na ICAM-1. Lovastatin a mevastatin
kromě toho inhibují také proliferační odpověď T-buněk.

Tyto děje mají významné klinické důsledky. Protože pa-
cienti, kteří užívají statiny, mají aterosklerotické léze infil-
trované monocyty a T-buňkami, blokáda LFA-1 integrinu
statiny může ovlivnit progresi aterosklerózy. Je důležité si
pamatovat, že ačkoliv statiny blokují HMG-CoA reduktá-
zu již při velmi nízkých koncentracích (nanomolární hod-
noty), inhibice interakce LFA-1 integrinu s ICAM-1 vyža-
duje koncentrace mnohem vyšší (mikromolární hodnoty),
které standardním dávkováním používaných statinů nemo-
hou být nikdy dosaženy.

Statiny, které neblokují funkci LFA-1 integrinu, mohou
mít klinicky významné protizánětlivé účinky. Například

pravastatin zlepšuje přežívání a snižuje incidenci akutní rejekce po srdeční transplantaci. Dvě nedávné studie prokázaly, že pravastatin a lovastatin snižují sérovou koncentraci C-reaktivního proteinu (ukazatel zánětlivé odpovědi organismu) asi o 15 %. Potíznětlivé mechanizmy působení statinů mohou také zahrnovat sníženou lipidaci nitrobních bílkovin podílejících se na buněčných signálech nebo migraci.

V současnosti syntetizovaný statinům podobný inhibitor je prvním z nové skupiny syntetických inhibitorů, které mohou in vivo významně ovlivnit funkci beta2-integrinů. Tyto léky mohou být použity v prevenci a léčbě poruch postihujících myeloidní buňky a T-lymfocyty (působení transplantátu proti hostiteli, autoimunitní choroby).

Frenette PS. NEJM 2001; 345: 1419-1421.

MUDr. Dalibor Musil Ph.D.

Trvání profylaxe tromboembolické nemoci enoxaparinem po operaci pro nádor

Účinnost nízkomolekulárních heparinů (LMWH) v prevenci pooperační tromboembolické nemoci je dobře dokumentována, ale doposud nebyla jasně definována optimální doba trvání této profylaxe. Profylaxe je obvykle omezena na dobu hospitalizace, ale riziko tromboembolické nemoci (TEN) zůstává vysoké ještě během několika dalších týdnů. Šest randomizovaných, dvojité slepých studií prokázalo, že profylaxe LMWH po dobu jednoho měsíce od ortopedické operace snižuje frekvenci hluboké žilní trombózy (HŽT) ve srovnání s profylaxí LMWH podávanou pouze během prvního pooperačního týdnu.

TEN je významnou příčinou smrti u pacientů s nádorem a abdominální chirurgie pro nádor nese zvláště vysoké riziko této komplikace. Ve studii ENOXACAN I (Enoxaparin and Cancer study I) se HŽT objevila u 15 % pacientů po břišní operaci pro nádor, kteří dostávali profylaxi enoxaparinem (LMWH).

Předkládaná, dvojité slepá, multicentrická studie ENOXACAN II studovala profylaktickou roli enoxaparinu u nemocných po plánované kurativní abdominální nebo pánevní operaci pro nádor. Prvních 6-10 dní dostávali všichni nemocní podkožně 40 mg enoxaparinu denně a poté byli pacienti randomizováni buď do skupiny, která dostávala dalších 21 dní pouze placebo, nebo do skupiny dostávající

stejnou dobu nadále enoxaparin. Oboustranná venografie žil dolních končetin byla provedena u všech pacientů mezi 25. a 31. dnem nebo dříve, pokud se objevily známky TEN. Studie sledovala účinnost profylaktického podávání enoxaparinu ve vztahu k incidenci TEN mezi 25. a 31. pooperačním dnem (primary end point). Počet hemoragických příhod během třítydenního sledování sloužil jako ukazatel bezpečnosti podávání enoxaparinu (primary safety end point). Všichni pacienti byli sledováni tři týdny.

Do studie bylo zahrnuto celkem 332 nemocných. Během 21 dnů od operace se TEN objevila u 12 % pacientů v placebové skupině a u 4,8 % pacientů ve skupině s enoxaparinem. Tento rozdíl přetrvával i po třech měsících (13,8 % proti 5,5 %). Tři pacienti v enoxaparinové skupině a šest nemocných v placebové skupině během tříměsíčního sledování zemřelo. Mezi oběma skupinami nebyl signifikantní rozdíl ve výskytu větších krvácení nebo jiných komplikací.

Hlavním zjištěním a přínosem studie ENOXACAN II je, že profylaxe enoxaparinem, trvající čtyři týdny po operaci pro nitrobršišní nebo pánevní tumor, signifikantně snižuje výskyt pooperační TEN. Absolutní riziko pokleslo o 7,2 %, relativní riziko o 60 % a přitom se nezvýšil počet žádných komplikací.

Někdy se poukazuje na to, že tromboprofylaxe není prevencí TEN, ale pouze ji oddaluje. Tento rebound fenomen byl vzácně pozorovaný i u enoxaparinu. Studie ENOXACAN II, která nemocné sledovala ještě tři měsíce po ukončení profylaxe enoxaparinem, takovéto domněnky však jednoznačně vyvrátila. Redukce rizika TEN bylo tak výrazné, že ve sledovacím tříměsíčním období, kdy už byla tromboprofylaxe ukončena, připadaly na jeden případ HŽT v enoxaparinové skupině tři případy HŽT ve skupině placebové.

Výsledky jiné, nedávno ukončené, prospektivní studie ukázaly, že pacienti s tromboprofylaxí prováděnou LMWH přežívali po operaci pro nádor déle než pacienti s tromboprofylaxí prováděnou nefrakcionovaným heparinem. Ve studii ENOXACAN II zemřelo šest pacientů v placebové a tři pacienti v enoxaparinové skupině. Statistický potenciál studie však není dostatečný na to, aby bylo možné zhodnotit rozdíly v mortalitě mezi oběma skupinami.

Bergquist D, et al. NEJM, 2002; 346: 975-980

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.