IX. KONGRES INTERNÍ MEDICÍNY PRO LÉKAŘE V PRAXI

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
Interní klinika IPVZ
Diabetologické centrum Baťovy nemocnice Zlín

1. část – Kardiologie

Ve dnech 18.–21. září 2002 se konal ve Zlíně už IX. kongres interní medicíny pro lékaře v praxi s mezinárodní účastí a paralelně s ním VII. kongres gerontologie a geriatrie s mezinárodní účastí. Zájem o oba kongresy je tradičně velký a letos se zúčastnilo téměř 1 500 přihlášených lékařů. Jako každý rok i letos byly součástí kongresů výstavy farmaceutických výrobků a zdravotnické techniky. Kongres interní medicíny je pořádán Českou internistickou společností za spoluúčasti Slovenské internistické společnosti ve spolupráci se Spolkem lékařů Zlín – Kroměříž – Uh. Hradiště. Letošní kongres byl věnován 75. výročí založení Baťovy nemocnice ve Zlíně. Záštitu nad kongresem přijal pan Tomáš Baťa a ministryně zdravotnictví ČR MUDr. Marie Součková a stejně jako minulý rok se kongres konal pod záštitou World Medical Association.

Hlavním tématem kongresu byly ***„Pokroky ve farmakoterapii etiopatogeneze a diagnostice vnitřních chorob“.*** Kromě hlavních přednášek vyzvaných přednášejících byly součástí kongresu postgraduální kurzy, které se těší velkému zájmu posluchačů, dále diskuze s experty v průběhu lunche, edukační granty farmaceutických firem, řada odborných sympózií, ale také možnosti ke vzájemným diskusím a výměnám zkušeností.

Předsjezdové sympózium firmy Servier bylo věnováno ***„Studii PROGRESS – sekundární prevence cévních mozkových příhod a ovlivnění demence a kognitivních funkcí!“.*** Prof. J. Bauer (Praha) přednesl první sdělení týkající se sekundární prevence mozkové příhody jako nezbytné součásti komplexní péče o pacienta po cévní mozkové příhodě (CMP). V následující přednášce se prof. J. Widimský st. věnoval problematice ovlivnění demence a kognitivních funkcí po CMP. Výsledky studie prokázaly účinnost snížení krevního tlaku antihypertenzní léčbou opírající se o perindopril + indapamid u nemocných po mozkové příhodě nebo TIA v sekundární prevenci recidiv cévních mozkových příhod, snížení kognitivních funkcí při recidivě CMP a snížení vzniku demence při recidivě CMP. V primární prevenci snížení nefatálních i. m. a srdečního selhání.

Kardiologický blok se zabýval celou škálou akutních problémů. V úvodní přednášce ***„Hypertenze 2002“*** (prof. K. Horký – Praha) uvedl, že i dnes představuje arteriální hypertenze závažný zdravotnický problém s vysokou prevalencí v dospělé populaci (až 30 %), s nedostatečnou kontrolou i ve vyspělých státech (v ČR 18 %).

Definice hypertenze z roku 1999 dle WHO/ISH: normotenze < TK 140/90 mmHg, hypertenze > 140/90 mmHg.

Hlavním cílem léčby je nejen pouhé snížení tlaku krve (TK), ale především dosažení maximálního snížení rizika kardiovaskulárních (KV) chorob: ovlivněním a léčbou rizikových faktorů – kouření, obezita, hyperlipoproteinémie, diabetes; kombinací antihypertenziv s dalšími kardioprotektivními léky (ASA, hyperlipidemika); snížení celkové mortality. V závěru shrnul: dosud chybí cílené klinické studie, které by porovnaly, zda zahájení léčby pacientů s vyšším normálním TK snižuje morbiditu a mortalitu na

KV onemocnění ale některé novější studie (HOPE a PROGRESS) naznačují, že v primární i sekundární prevenci mají ze snížení TK prospěch i pacienti bez hypertenze.

Akutní koronární syndrom se zaměřením na farmakoterapii 2002 (prof. M. Aschermann – Praha)

Autor se soustředil na léčbu nemocných s akutním infarktem myokardu (AIM) s elevacemi ST úseku v nemocnici bez katetrizace a s akutními koronárními syndromy (AKS) bez elevace ST úseku.

U nemocného s AIM s elevacemi ST je nutno při přijetí do nemocnice stanovit rychlou diagnózu (EKG, laboratorní markery/troponin T, a I, enzymy CK, CKMB).

Podat nemocnému základní neodkladnou léčbu a rozhodnout o metodě reperfuze.

Základní neodkladná léčba spočívá v úlevě bolesti, podání kyslíku, beta-blokátoru, dále léčba komplikací, zejména arytmie, srdečního selhání a kardiogenního šoku. Důležité je časné zahájení léčby statiny (do 24 hodin). Prioritou u pacienta s AIM v nemocnici je obnovit průtok koronární tepnou, a to rychle, kompletně a trvale. Průtok je nutno obnovit jak v epikardiální tepně, tak i na úrovni mikrocirkulace. O obnovení koronárního průtoku se lze přesvědčit neinvazivním vyšetřením – ústup elevací ST segmentu na EKG anebo sofistikovanějšími metodami, jako je kontrastní ECHO nebo MRI.

Nejlepší metodou k obnovení koronárního průtoku je přímá PTCA s implantací stentu. Pokud je možný neodkladný transfer pacienta na pracoviště schopné provádět PTCA, je třeba pacientovi zajistit dvě žilní linky, během převozu podat medikaci: kyselinu acetylsalicylovou (ASA), nízkomolekulární heparin a clopidogrel. Pokud transfer není možný, pak provést fibrinolýzu.

Jednoznačnou indikací PTCA je kontraindikace fibrinolýzy, iniciální fáze kardiogenního šoku (zde je efekt fibrinolýzy sporný a mortalita extrémně vysoká), selhání fibrinolýzy – tzv. záchranná PTCA, trvající bolest a elevace ST. PTCA je nutno provést do 12 hodin od počátku AIM.

Výhody přímé PTCA jednoznačně dokumentují studie PRAGUE 1 (n = 208) a PRAGUE 2 (n = 429). V obou studiích byla zaznamenána pouze dvě úmrtí a pět případů komorové fibrilace. Obdobné výsledky ukazuje studie DANAMI (n = 790) s nulovou mortalitou, komorová fibrilace 1,4 %, A – V blok 2,3 %. Studie prokazují, že transport do kardiocentra k PTCA do 150 km / 90 min je bezpečný (komplikace během transportu 1,2 %). Příznivý efekt přímé PTCA přetrvává i po 30 dnech, mortalita 6,8 % oproti 10,8 % mortalitě u trombolyzovaných pacientů.

U pacienta s bolestí trvající méně než tři hodiny s pozitivním EKG nálezem je jednoznačně indikovaná PTCA, pokud je dosažitelná do 30 min. V případě, že je angioplastika dostupná od 30–90 minut, přichází v úvahu PTCA anebo fibrinolýza, event. kombinace fibrinolýzy a PTCA. Pokud je předpokládaný čas do PTCA delší než 90 min., je indikována fibrinolýza.

U bolesti s trváním 3–12 hodin je indikována PTCA, pokud ji lze provést do 30–90 minut. V případě, že předpokládaná doba do PTCA je více než 90 minut, přichází v úvahu PTCA nebo fibrinolýza. U bolesti trvající nad 12 hodin je indikována konzervativní léčba na koronární jednotce (bez fibrinolýzy nebo přímé PTCA).

Fibrinolytická léčba u AIM má nejlepší výsledky v první „zlaté hodině“. Čas dveře-jehla nesmí být delší než 30 minut. Nevýhodou fibrinolýzy je její relativně malá účinnost – úplné otevření infarktové tepny (TIMI 3 průtok) se docílí pouze ve 45–55 %. S reokluzí je nutno počítat v 5–15 % kdy dochází k reinfarktům v důsledku protrombotické aktivity. Ve snaze zlepšit výsledky fibrinolýzy jsou používány další léky: ASA, standardní (nefrakcionovaný) heparin (UFH), nízkomolekulární hepariny (LMWH), inhibitory destičkových receptorů IIb / IIIa v kombinaci s fibrinolytikem nebo přímé antitrombiny. Standardní strategií je streptokináza (SK) + ASA, altepláza, retepláza + UFH.

Mezi nové strategie lze zařadit: SK + enoxaparin, SK + bivalirudin, altepláza v redukované (poloviční) dávce + abciximab, tenectepláza + enoxaparin a redukovaná tenectepláza (poloviční dávka) + abciximab.

Tabulka 1. Definice

diastolické srdeční selhání je specifická entita způsobená primárním postižením myokardu (např. ischemií, hypertrofií, fibrózou atd.)
nutný je objektivní průkaz diastolické dysfunkce levé komory (katetrizačně, Dopplerem)

Tabulka 2. Diastolické srdeční selhání – definice ESC (EHJ 1998)

• příznaky a známky srdečního selhání (dušnost, otoky...) • zachovaná systolická funkce levé komory (EF > 0,50, event. > 0,45) • průkaz abnormální relaxace, diastolické distenzibility a/nebo plnění levé komory

Tabulka 3. Blokátory receptorů pro ATII při srdečním selhání (doporučení ČKS)

Shrnují dosavadní poznatky o blokátorech receptorů ATII následovně: • neexistuje důkaz, že blokátory receptorů pro ATII jsou lepší než inhibitory ACE, proto se používají pouze v případě intolerance inhibitorů ACE • vliv kombinační léčby inhibitory ACE a blokátory receptorů pro ATII na snížení úmrtnosti nebyl potvrzen; tato kombinace je možná pouze u nemocných s kontraindikací či netolerancí beta-blokátorů

Tabulka 4. Rozdělení BKK

I. generace	nižší vaskulární selektivita, krátká doba účinku (nifedipin, verapamil, diltiazem)
II. generace (hydrofilní)	vysoká vaskulární selektivita, delší doba účinku (*felo-, isra-, niso-, mitre-, nilva-, nimodipin*)
III. generace (lipofilní)	afinita k buněčným membránám, pomalý nástup účinku, dlouhy efekt, antiaterogenní působení (*amlo-, barni-, laci-, lercainidipin*)

Tabulka 5. Výhody pomalého nástupu účinku BKK III. generace

velmi pomalý a stabilní pokles TK neaktivuje regulační mechanizmy
Přednosti minimální stimulace systémů sympatoadrenálního a RAA: 1. **není omezená antihypertenzní odpověď** (vazokonstrikcí a retencí tekutin)
2. **neuplatní se proarytmický a tachykardický efekt**
3. **neobjevuje se metabolický efekt** (vzestup intracel. kalcia s aktivací apoptózy, hyperlipidemický a hyperglykemizující efekt)

Kombinace fibrinolytik s LMW hepariny. Ve studii AMI-SK kombinace SK+enoxaparin vedla k lepší rezoluci ST segmentů a vyššímu procentu TIMI 3 průtoku u 70 % oproti 58 % v kontrolní skupině (SK+placebo). Výskyt reinfarktů a postinfarktové anginy byl rovněž nižší v léčené skupině (13 %) oproti placebové skupině (21 %). Kombinace fibrinolytik s GP IIb/IIIa inhibitory v souhrnu zvýšily účinnost léčby (TIMI 3 průtok až v 77 %). Při použití poloviční dávky fibrinolytika bylo méně komplikací a méně reinfarktů. Mírně častější byly krvácivé komplikace, ne však mozková krvácení.

Současnou – nepříliš uspokojivou praxi na základě registru 11 543 nemocných z 95 nemocnic ze 14 zemí ukazuje studie GRACE. Lékem první volby byla streptokináza samostatně (!) v 62,2 %, tPa pouze v 17,9 %, jiná fibrinolytika byla použita velmi vzácně. Zcela bez reperfuzní léčby bylo 28,8 % pacientů.

Léčba AKS bez elevací ST úseků. Účinnými léky jsou zde ASA, clopidogrel, heparin (lépe LMW hepariny), beta-blokátory a blokátory kalciových kanálů. V léčbě AKS bez elevací ST úseku je nutno rozhodnout, zda volit konzervativní nebo invazivní postup. Důležité je posouzení rizikového profilu pacienta. Akutní koronární trombózou jsou ohroženi nemocní s refrakterní anginou pectoris (AP), opakováním AP, s depresemi a dynamickými změnami ST, zvýšením troponinu T (nebo I) s elevací C-reaktivního proteinu a s nálezem trombu při angiografii. Vysoké riziko je u pacientů starších 75 let, s IM v anamnéze, s nestabilní anginou pectoris, dále u diabetiků a u pacientů se zvýšením C-reaktivního proteinu. Vysokému riziku jsou vystaveni pacienti s postižením kmene levé věnčité tepny, s nemocí tří tepen prokázanou angiograficky a s dysfunkcí levé komory.

Konzervativní postup je indikován u nemocných s nízkým rizikem – stabilizace stavu farmakoterapií, pak zátěžový test a dle výsledku selektivní koronarografie (SKG). Invazivní postup je indikován u pacientů se středním a s vysokým rizikem – SKG provést v první den, podle výsledku pak časnou revaskularizaci.

Při medikamentózní léčbě AKS bez elevací ST je dobře vědět, že 5–15 % nemocných je rezistentních na ASA, a tito mají 3,5× vyšší riziko úmrtí z kardiovaskulárních příčin. Při kombinaci ASA+clopidogrel lze snížit riziko IM, TIA a kardiovaskulárního úmrtí do 9 měsíců o 20 % (studie CURE a PCI CURE).

V léčbě AKS bez elevací ST jsou účinné inhibitory GP IIb/IIIa zejména u diabetiků tirofiban, eptifibatide (studie PRISM-PLUS a PURSUIT). Velmi dobrý efekt má ABCIXIMAB zejména v kombinaci s časnou revaskularizací bez stentu i se stentem.

Hypolipidemická léčba statiny snižuje mortalitu bez závislosti na hladině lipidů v době AKS. Ve studii MIRACL atorvastatin vs. placebo podaný do 96 hodin snížil kombinovaný cíl o 16 %. Součástí léčby AKS bez elevací ST segmentů je kyselina acetylsalicylová, beta-blokátory, blokátory Ca-kanálů (amlodipin), statiny a ACE inhibitory.

Do budoucna lze očekávat uplatnění nových poznatků patofyziologie, zejména úlohy zánětlivých změn a využití pokroků v časné detekci plátů. V úvahu přichází užití nových fibrinolytik, event. antibiotik. Ve stadiu výzkumu jsou inhibitory faktoru Xa, tkáňového faktoru, perorální antitrombiny, nové inhibitory IIb/IIIa a nové technologie intervencí.

Tabulka 6. Taktika postupu při hypertenzi (H) v těhotenství

těžká H + plánovaná gravidita	nahradit ACE inhibitory a AIIRA
těžká H v I. trimestru gravidity	posoudit prognózu pro matku a plod a zvážit přerušení gravidity
chronická H nebo preeklampsie u zralého plodu	hospitalizce, monitoring matky a plodu, prevence eklampsie, medikamentózní kontrola TK, porod
chronická H nebo preeklampsie u nezralého plodu	expektační postup, ambulantní léčba hypertenze, monitoring matky a plodu, hospitalizace
těžká chronická H, nebo těžká preeklampsie nebo superponovaná preeklampsie u nezralého plodu, fetálním distressu nebo IURR	hospitalizace, léčba hypertenze, prevence křečí, porod (císařský řez) po aplikaci kortikosteroidů (prevence RDS plodu) nebo u těžkého stavu i bez nich
Eklampsie – bez ohledu na zralost plodu	léčba křečí, léčba hypertenze, stabilizace matky, porod = císařský řez

„Srdeční selhání 2002“ (doc. J. Hradec – Praha) zdůraznil – spolehlivá diagnóza je nejdůležitější podmínkou úspěšné léčby srdečního selhání:

- rozpoznání typu dysfunkce levé komory (systolická vs. diastolická)
- stanovení tíže srdečního selhání

„Definice srdečního selhání“ (Evropská kardiologická společnost, Česká kardiologická společnost 2001).

- symptomy srdečního selhání (v klidu a/nebo během zátěže)
- prokázaná srdeční dysfunkce (v klidu)
- příznivá odpověď na léčbu (v případě, že diagnóza je sporná)

Zdůraznil: termíny „srdeční selhání se zachovanou systolickou funkcí a diastolická selhání“ nejsou totožné (tabulka 1,2)!

Prokázané účinné léky při CHSS: inhibitory ACE, beta-blokátory, diuretika, Spironolacton, digoxin (tabulka 3).

Blokátory kalciových kanálů (BKK) – změny a proměny 2002 (doc. J. Bultas – Praha)

Co přinesl počátek 21. století ve skupině BKK?

- 80. léta a počátek 90. let: „krátkodobé BKK negativně ovlivňují prognózu
- konec 90. let posun k dlouhodobě působícím formám, zůstává otázka dopadu léčby BKK na mortalitu
- počátek 21. stol.: doklady o vlastním antiaterogenním působení III. generace BKK a pravděpodobném příznivém ovlivnění prognózy (studie PREVENT, ELSA).

Blokátory angiotenzinových receptorů v léčbě hypertenze 2002 (doc. J. Widimský – Praha).

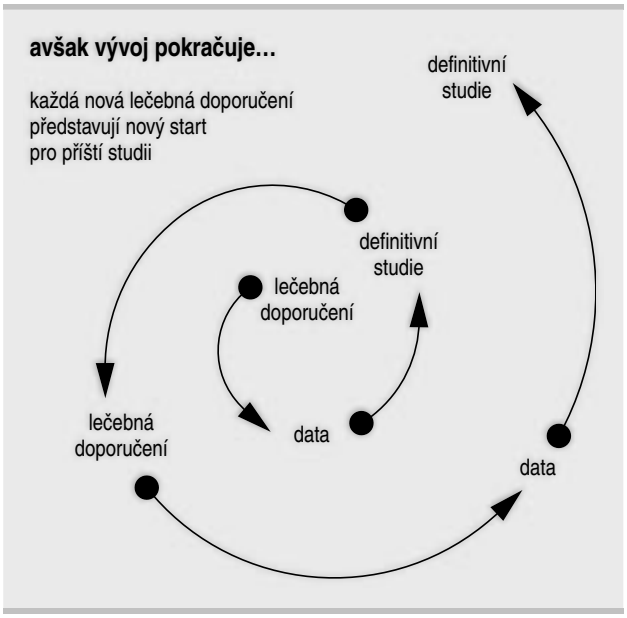
Angiotenzin II – významný faktor orgánového postižení. Výhody AT1 blokátorů u hypertenze:

Tabulka 7. Farmakologická léčba hypertenze v graviditě

• alfa antagonisté s centrálním účinkem
• kardioselektivní blokátory
• antagonisté kalcia
• přímé vazodilatátory
nepodávat diuretika na léčbu edémů!
• ACE inhibitory a AIIRA – KI v graviditě

The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure – Antihypertensive Drugs Used in Pregnancy

Schéma 1.



- velmi dobrá tolerance (srovnatelná s placebem)
- podávání 1x denně
- metabolická neutralita prevence DM?
- možnost kombinace se všemi třídami antihypertenziv (včetně ACEI)
- příznivé tkáňové působení
- ovlivnění prognózy (evidence based).

Současná indikace AT1 blokátorů u hypertenze
- monoterapie i kombinační léčba u středně těžké a těžké hypertenze
- intolerance ACEI
- kombinační léčba u těžké hypertenze
- hypertenze a diabetická nefropatie u DM II (irbesatan schválen)
- diabetes mellitus II + hypertenze? (vyšší riziko DM?).

Vaskulární zánět při progresi a klinické aktivaci aterosklerotického koronárního onemocnění
(prof. J. Murín – Bratislava)

Patogeneze aterosklerotického procesu je multifaktoriální:
- genetická dispozice
- rizikové faktory (hypertenze, diabetes, kouření, obezita, zánět, infekce).

„Zápalová hypotéza" patogenezy aterosklerózy: zvýšené parametry „zápalovej reakcie", postihnuté cévy (arterie), sérum. Záchyt některých mikroorganizmů přímo v aterosklerotickém plaku, přítomnost protilátek v krvi (séru) – *Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori.*

Markery aterosklerotického zánětu dovedou předpovědět riziko vývoje vaskulárních příhod. U pacientů s AKS existuje asociace mezi klinickým stavem AKS a zánětlivými (infekčními) parametry: protilátky proti *Chlamydia pneumoniae*, CRP a fibrinogen v séru.

Terapie hypertenze u těhotných (doc. Andrej Dukát – Bratislava)

Autor ve své přednášce podal ucelený pohled na problematiku hypertenze v průběhu gravidity (tabulky 6, 7).

V další části kardiologického bloku byla věnována pozornost aktuálním novinkám v ***léčbě srdečního selhání*** (prof. J. Vítovec – Brno), ***blokátorům angiotenzinu II (ARB) v léčbě srdečního selhání*** (sdělení doc. J. Widimského ml. Praha) – ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality léčbou Losartanem u nemocných s hypertenzí a přednášce doc. J. Bultase (Praha) ***Za hranice blokátorů kalciových kanálů.***

Zajímavá byla přednáška ***MUDr. P. Václavíka (Jeseník) Originál a kopie věčný problém*** – hlavní myšlenky: výzkum a vývoj jsou procesy, které vedou ke zdokonalování lidského zdraví. Každý lék je produktem znalostí a práce. V současnosti činí průměrná doba mezi objevením léku a jeho použitím v medicíně 15 let. Ve vývoji nového léku je důležitá klinická zkušenost. Lék představuje více než jen chemický vzorec. ***Terapeutická hodnota*** je schopnost léku vyvolat léčivý proces v lidském organizmu. ***Terapeutická ekvivalence*** znamená, že dva léky obsahující stejnou účinnou látku v totožném množství vyvolávají stejný léčebný účinek (schéma 1).

Zdůraznil význam medicíny založené na důkazech a přínos rozhodujících „zásadních" klinických studií pro medicínu:
- umožňují shromáždit velké množství epidemiologických údajů
- jde o studie v léčbě velké a různorodé skupiny populace
- poskytují informace o KV morbiditě a mortalitě na základě studovaných populací. Léčebné doporučení pak představují cenný zdroj údajů pro vytvoření léčebných doporučení. Vývoj však pokračuje.