



Dvakrát z kongresu AHA

Hlavní událostí letošního výročního zasedání AHA v New Orleans se stala prezentace výsledků předčasně ukončené studie JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), a to zejména proto, že tentokrát k předčasnému ukončení nevedla neúspěšnost, nýbrž naopak výrazně vysoká úspěšnost aktivní látky v ní testované, a to navíc v populaci považované dosud za nízkorizikovou. Vzhledem k významnosti těchto výsledků byly paralelně s prezentací v New Orleans publikovány rovněž v New England Journal of Medicine (N Engl J Med 2008;359:2195–207).

Studie JUPITER, gov number NCT00239681 – dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, multicentrická studie uskutečněná v 1315 centrech 26 zemí – totiž sledovala 17 802 zdravých dobrovolníků, kteří podle konvenčních kritérií nevykazovali vysoké plazmatické koncentrace cholesterolu a byli vybráni z celkem 89 000 vyšetřených; vstupním kritériem byla koncentrace LDL-cholesterolu v hodnotách méně než 3,4 mmol/l. Ta je v současné době považována za podprahovou hodnotu pro zahájení farmakologické terapie v rámci primární prevence, i když právě na této úrovni je léčba indikována u pacientů, u nichž je přítomno klinické koronární onemocnění nebo diabetes.

Autoři studie, prof. Paul M. Ridker (Harvard Medical School, ředitel instituce Center for Cardiovascular Disease Prevention, Brigham and Women's Hospital, Boston, USA) a spol. však vyšli z hypotézy, že jedním z prediktorů zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod je také zvýšená koncentrace vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (CRP), a protože je známo, že podávání statinů snižuje koncentraci nejen cholesterolu, ale i CRP, rozhodli se ověřit účinek této léčby právě u pacientů bez hyperlipidemie, avšak s vysokými koncentracemi CRP.

Ve studii měli po dobu čtyř let sledovat 17 802 osob, klinicky zdravých mužů a žen s koncentracemi LDL-cholesterolu pod 3,4 mmol/l a s hodnotami CRP $\geq 2,0$ mg/l, kteří byli randomizovaně rozděleni do skupiny léčené rosuvastatinem (20 mg/den) a skupiny placebové.

Primární hodnotící kombinovaný ukazatel zahrnoval infarkty myokardu, cévní mozkové příhody, nutnost revaskularizačního výkonu, hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris nebo úmrtí z kardiovaskulární příčiny. Jako sekundární ukazatel sloužily jednotlivé individuální komponenty ukazatele primárního a celkové úmrtnosti.

Nicméně studie byla předčasně ukončena po uplynutí pouze 1,9 roku z plánovaného čtyřletého trvání, když u účastníků, kterým byl podáván rosuvastatin, byly ve srovnání s kontrolní placebovou skupinou zjištěny signifikantně lepší výsledky i snížení kardiovaskulární a celkové úmrtnosti.

Co přineslo podávání rosuvastatinu?

- Pokles koncentrace LDL-cholesterolu o 50 %;
- Pokles koncentrace vysoce senzitivního CRP o 37 %;

- Pokles v primárním ukazateli o 44 %, z 1,36 na 0,77 příhod na 100 paciento-roků (251 vs. 142 příhod, hazard ratio [HR] 0,56; 95% IS 0,46–0,69; $p < 0,00001$);
- Pokles výskytu infarktů myokardu o 54 %, z 0,37 na 0,17 příhod na 100 paciento-roků (HR 0,46; 95% IS 0,30–0,70; $p = 0,0002$);
- Pokles výskytu cévních mozkových příhod o 48 %, z 0,34 na 0,18 příhod na 100 paciento-roků (HR 0,52; 95% IS 0,34–0,79; $p = 0,002$);
- Pokles potřeby revaskularizací či hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris o 47 %, z 0,77 na 0,41 (HR 0,53, 95% IS 0,40–0,70; $p < 0,00001$);
- Pokles celkové úmrtnosti o 20 %, z 1,25 na 1,00 na 100 paciento-roků (HR 0,80; 95% IS 0,67–0,97; $p = 0,02$);
- Pokles výskytu první příhody o 37 %.

Tyto významné pozitivní účinky podtrhuje fakt, že byly konzistentně zaznamenány ve všech hodnocených podskupinách účastníků studie, a že v rosuvastatinové skupině nebyl zjištěn žádný signifikantní vzestup myopatií ani nádorových onemocnění. Jedinou méně potěšitelnou skutečností je tedy určitý vzestup incidence diabetu.

V tomtéž čísle N Engl J Med, kde byly publikovány výsledky studie JUPITER, si hned můžeme přečíst i první hodnocení možných dopadů studie JUPITER, a to v úvodníku, jehož autorem je Mark A. Hlatky ze Stanfordovy univerzity v Palo Alto (Department of Health Research and Policy).

Autor článku připomíná, že tvrzení „prevence je lepší než terapie“, bylo dosud vztahováno především ke zdravotním návykům typu racionálního stravování, pravidelného fyzického cvičení, v důsledku toho i udržování ideální tělesné hmotnosti a absence kouření. V posledních letech se však stále více bere v úvahu i při aplikaci medikamentózní léčby. Týká se to především kontroly hypertenze, ale také léčby dyslipidemií, v níž stěžejní místo zaujímají inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny). Ty vstoupily nejprve do sféry sekundární prevence, poté i do prevence primární, a to u pacientů nejprve s vysokým a později i s nižšími stupni kardiovaskulárního rizika. A je zřejmé, že výsledky této klinické studie by mohly posunout orbitální dráhu statinové terapie a expandovat směrem k ještě mnohem větší části populace.

Nejprve však bude třeba zodpovědět nejméně dvě důležité otázky týkající se primární prevence ischemické choroby srdeční:

1. Mělo by se skutečně přikročit k expanzi indikací pro statinovou terapii?
2. Jak využít výsledků měření koncentrace vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu?

Pokud jde o odpověď na první otázku – redukce relativního rizika vzniku kardiovaskulárních příhod byla u aktivně léčených v rámci studie JUPITER jednoznačně signifikantní. Avšak pro rozhodování, zda doporučit tu či onu medikamen-

tózní terapii, jsou klinicky významnější absolutní rozdíly ve stupni rizika než relativní rozdíly v jeho redukci, protože absolutní prospěch terapie musí být dostatečně významný, aby odůvodnil rizika a náklady související s farmakoterapií, uvedl Hlatky. Podíl účastníků studie, u nichž došlo k závažným kardiálním příhodám, byl redukován z 1,8% (157 z 8901 osob) v placebové skupině na 0,9% (83 z 8901 osob) v rosuvastatinové skupině, tedy na polovinu, což znamená, že pro zabránění vzniku jedné příhody bylo třeba po dobu 1,9 roku aktivně léčit 120 účastníků.

Na druhé straně bilancování jsou obavy z nálezů výrazně vyšších koncentrací glykovaného hemoglobinu a vyšší incidence diabetu v rosuvastatinové skupině účastníků studie JUPITER (3,0% ve srovnání s 2,4% v placebové skupině, $p=0,01$).

Chybějí také údaje o dlouhodobé bezpečnosti redukce plazmatické koncentrace LDL-cholesterolu na hodnotu 1,4 mmol/l, které bylo dosaženo v rosuvastatinové větvi ve studii JUPITER, a která je nižší než bylo zaznamenáno v předchozích studiích, poznamenal Hlatky. Hodnocení dlouhodobé bezpečnosti je samozřejmě při zvažování medikace u nízkorizikových pacientů bez přítomnosti klinických symptomů onemocnění o to důležitější, když vezmeme v úvahu její možné trvání v době 20 i více let.

A v neposlední řadě je třeba vzít v úvahu i finanční náročnost medikace rosuvastatinem (zhruba 3,45 dolaru za den), jež je mnohem vyšší než u generických statinů, podotkl Hlatky. Ostatně kdosi už v New Orleans přišel s odhadem, že jen v USA by takovéto rozšíření terapie rosuvastatinem stálo nejméně 9 miliard dolarů.

Jiní zase začali uvažovat o tom, co by znamenalo zavedení screeningového vyšetřování CRP. Hlatky mj. upozornil, že uspořádání studie JUPITER má za následek, že poskytla pouze limitované a nepřímé informace o roli vyšetření vysoce senzitivního CRP v rámci klinického managementu, neboť neporovnávala pacienty, u nichž testy prováděny byly nebo nebyly, ani využití vysoce senzitivního CRP s využitím jiných ukazatelů kardiovaskulárního rizika. Studie podle něj také nezjišťovala, zda by i jedinci s hodnotou vysoce senzitivního CRP na úrovni nižší než 2,0 mg/l vykázali terapeutický prospěch.

K identifikaci pacientů, pro něž by realizace testů vysoce senzitivního CRP byla přínosná, by měla být provedena detailní analýza relace mezi odhadovaným (a skutečným) kardiovaskulárním rizikem u sledovaných pacientů a změnami hodnot vysoce senzitivního CRP, zejména ve vztahu k všeobecně akceptovaným prahovým hodnotám rizika.

Z tohoto úhlu pohledu je třeba považovat současná doporučení pro měření vysoce senzitivního CRP i nadále za odůvodněná: testy by měly být prováděny u asymptomatických pacientů tehdy, když vykazují středně závažnou úroveň rizika, odhadnutou na základě standardních rizikových klinických ukazatelů tehdy, jestli rozhodnutí o iniciaci farmakoterapie může být ovlivněno informací o hodnotě vysoce senzitivního CRP.

Hlatky proto zastává názor, že dostupné důkazy stále preferují selektivní strategii pro měření vysoce senzitivního CRP, nikoli strategii rutinního měření. Podle něj se stále více zvyšuje váha poznání, že výsledky laboratorních a screeningových testů je třeba hodnotit ve vztahu k jejich účinku na klinický management a terapeutické výsledky, nikoli pouze podle úrovně rizika. JUPITER reprezentuje studii statinové terapie, nikoli studii testů vysoce senzitivního CRP. Proto přímé hodnocení klinického významu těchto testů mohou přinést až reálné randomizované studie specificky zaměřené

na hodnocení a terapii a vedené v relevanci na vývoj hodnot vysoce senzitivního CRP.

Závěrem tedy lze konstatovat, že studie JUPITER nabízí další důkazy o účinnosti statinové terapie v úsilí o redukci kardiovaskulárního rizika, a to i u osob, u nichž iniciace farmakoterapie dosud nebyla považována za adekvátní. Pokyny pro primární prevenci budou bezpochyby na základě daných výsledků studie JUPITER přehodnoceny, ale je třeba si uvědomit, že vhodný poloměr oběžné dráhy statinové terapie závisí na rovnováze mezi prospěchem terapie a její dlouhodobou bezpečností a její nákladovostí. Tak alespoň uzavřel svůj komentář k výsledkům studie JUPITER prof. Hlatky.

Prospěšnost bezbolestné stimulace u pacientů s implantabilními kardiovertery-defibrilátory

Další důkaz prospěšnosti antitachykardické stimulace čili elektroimpulsoterapie (léčba řadou impulsů o vyšší frekvenci, než má vzniklá tachykardie) prokázalo několik studií sponzorovaných společností Medtronic, která je v této sféře léčby tachykardií průkopníkem. Ve studii SCD-HeFT (Sudden Cardiac Death in Heart Failure) vedla implantace kardioverteru-defibrilátoru k poklesu úmrtnosti o 23% ve srovnání se skupinou placebovou, přičemž 98% všech potenciálně smrtících tachykardií se podařilo ukončit pouze elektroimpulsoterapií čili antitachykardickou stimulací (ATP), bez kardioverze či defibrilace.

V New Orleans byly prezentovány i výsledky analýzy 2 135 pacientů ze studií PainFREE Rx, PainFREE Rx II, EMPIRIC (Comparison of Empiric to Physician-Tailored Programming of Implantable Cardioverter-Defibrillators) a PREPARE (The Primary Prevention Parameters Evaluation). I tato analýza ukázala, že pacienti léčení pouze elektroimpulsoterapií měli významně lepší výsledky než ti, u nichž došlo třeba jen k jediné epizodě, vyžadující léčbu kardioverzí či defibrilačním výbojem. Ukazuje se tak, že bezbolestná impulsoterapie dovoluje ukončit komorové tachyarytmie, které jinak hrozí až náhlou smrtí, stejně účinně jako léčba výbojem. Navíc analýza více než 2 000 pacientů neodhalila žádné zvýšení úmrtnosti ani rizika synkopy či akcelerace srdečního rytmu, ani žádnou příčinnou souvislost mezi typem terapie (elektroimpulsoterapie vs. kardioverze či defibrilace) a mortalitou.

Analyzováno bylo celkem 3 630 léčených epizod tachykardií, z nichž 97% bylo klasifikováno jako komorová tachykardie nebo jako flutter komor, tedy nepravidelný srdeční rytmus v rozmezí 100–300 tepů za minutu, které jsou léčitelné pomocí implantabilního kardioverteru-defibrilátoru. Z těchto léčených příhod se podařilo pomocí elektroimpulsoterapie úspěšně zvládnout 80,2%, přičemž úspěšně ukončeno pouze elektroimpulsoterapií bylo 91,9% z 2 176 léčených epizod komorových tachyarytmií a 68,2% z 1 339 epizod flutteru, aniž by bylo nutno aplikovat výboj. Průměrná doba sledování přítom činila 10,8 měsíce.

Tyto výsledky nesporně už v nejbližší budoucnosti napomohou k širšímu využití elektroimpulsoterapie, jako součásti širší strategie zaměřené na redukci počtu nezbytných výbojů, a tedy i ke zvýšení tolerance pacientů k této léčbě, čímž se zvýší i život zachraňující účinky užití kardioverteru-defibrilátorů v klinické praxi. Zdá se totiž, že elektroimpulsoterapie by měla být rutinně programována u všech implantovaných kardioverterů-defibrilátorů.

Mgr. Jaroslav Hořejší