



Deset „NEJ“ v KARDIOLOGII 2008

American Heart Association (AHA) prezentovala začátkem tohoto roku své hodnocení nejvýznamnějších výzkumných projektů, klinických studií a dalších aktivit, které lze označit jako hlavní pokroky v oblasti kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních onemocnění v roce 2008. Podle prezidenta AHA dr. Timothy Gardnara v tomto výběru nefigurují pouze výsledky základního výzkumu, ale i klinické studie, které podstatně ovlivnily směřování a úroveň klinické medicíny. Jsou totiž ukázkou toho, jak implementace vědeckých poznatků může změnit reálný svět.

1. Dýcháme čistší vzduch aneb legislativa omezující kouření snížila počty hospitalizovaných pro akutní koronární syndromy

Jestliže se přesvědčení o škodlivosti kouření „z první ruky“ čili aktivního podařilo prosadit až po řadě desetiletí, o to složitější je to s přesvědčováním o škodlivosti kouření „z druhé ruky“ čili pasivního. O to těžší je proto prosazování legislativy zajišťující nekuřákům čistý vzduch na veřejných místech a ve veřejných místnostech. Nicméně se zdá, že uplynulý rok byl v tomto smyslu doslova přelomový, neboť kromě několika dalších států USA se k zásadním legislativním úpravám rozhodlo i několik zemí evropských. A hlavně – podařilo se prokázat nejen to, že restaurace a jiné podniky v důsledku toho nekrachují, ale naopak se stávají kulturnějšími a hojněji navštěvovanými, ale i to, že se velmi brzy dostavují i pozitivní zdravotní účinky. Výsledky studie ze Skotska publikované v *N Engl J Med* prokázaly, že po zákazu kouření ve všech uzavřených prostorech poklesl počet hospitalizací pro akutní infarkt myokardu o plných 17 %, což je statisticky významně více než čtyřprocentní pokles, dosažený v sousední Velké Británii bez podobné právní úpravy. Pokles nutných hospitalizací byl nejvyšší u osob, které nikdy nekouřily, menší u bývalých kuřáků, a nejmenší u těch, kdo nadále kouří – nicméně i tam se počet hospitalizací snížil o 14 %. Celkem 67 % poklesu připadal na nekuřáky – a to je nejsilnější důkaz toho, že nová legislativa skutečně chrání především ty, kdo ke škodlivým účinkům kouření přicházeli nedobrovolně a nevině.

Zdroj: New England Journal of Medicine, July 31, 2008; *N Engl J Med* 2008;359:482–89. www.nejm.org

2. Péče o nemocné s akutní kardiovaskulární či cerebrovaskulární příhodou – jak uvést doporučení v život

Navzdory jednoznačným vědeckým důkazům o účinnosti akutní péče o nemocné s kardiovaskulárními a cerebrovasku-

lárními akutními syndromy se zdaleka ne vždy daří implementovat doporučení z nich vyplývající v celé klinické praxi. American Heart Association proto považuje za jeden z největších úspěchů uplynulého roku, že se jí podařilo úspěšně uvést v život program nazvaný Get With Guidelines (GWTG). Tento program má modul věnovaný ischemické chorobě srdeční a modul zaměřený na cévní mozkové příhody, a na jeho základě už bylo léčeno více než dva miliony pacientů. A dvě práce publikované v roce 2008 v *Archives of Internal Medicine* ukazují významné zlepšení hospitalizačních výsledků v obou oblastech.

Zdroje: 1. *Archives of Internal Medicine*, Feb. 25, 2008; *Arch Intern Med* 2008;168:411–7; 2. *Archives of Internal Medicine*, Sept. 8, 2008; *Arch Intern Med* 2008;168:1813–9. www.jama.ama-assn.org.

3. Intenzivní léčba diabetu 2. typu má dlouhodobý význam

Studie UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) už před více než deseti lety jako první rozsáhlá klinická studie prokázala možnost prevence komplikací diabetu 2. typu, zejména diabetické retinopatie a nefropatie, intenzivnější a účinnější kontrolou jak glykemie (HbA_{1c}), tak krevního tlaku oproti terapii konvenční. V letech 1977 až 1997 do ní bylo ve třídvaceti centrech zařazeno 5 102 pacientů s nově diagnostikovaným diabetem 2. typu a podařilo se v ní prokázat, že hlavní diabetické komplikace, dříve považované za nevyhnutelné, lze významně omezit pouhým zkvalitněním kontroly glykemie (tehdy sulfonylureou, metforminem či inzulinem) a krevního tlaku (inhibitorem ACE nebo beta-blokátorem). Výsledky této dvacetileté studie, přednesené na kongresu EASD v Barceloně a publikované v roce 1998, zásadním způsobem změnilly celou péči o diabetiky a staly se základem dodnes platných doporučených postupů (byť samozřejmě později bylo nutno řešit některé problémy spojené s riziky hypoglykemií či hmotnostních přírůstků). Pokud jde o účastníky studie, ti se po jejím ukončení vrátili do standardní péče svých lékařů; výzkumní pracovníci studie UKPDS z Oxford University v čele s prof. R. R. Holmanem již nadále nezasahovali do jejich léčby, rozhodli se však dále sledovat jejich osud. Prvních pět let u nich pravidelně hodnotili biochemické a klinické parametry, dalších pět let je sledovali pomocí dotazníků zasílaných jim samotným i jejich lékařům. A v roce 2008 v článku publikovaném v *N Engl J Med* ukázali, že zatímco statisticky významný účinek snížení krevního tlaku již prokázat nelze, účinek včas zahájené a intenzivně vedené kontroly glykemie – a to v poklesu komplikací mikrovaskulárních (retinopatie, nefropatie) i makrovaskulárních

(výskyt infarktů myokardu, kardiovaskulární úmrtí) – přetrvává i po dalších deseti letech, tedy na konci třetího desetiletí; zvláště dobré výsledky byly zaznamenány u nemocných léčených metforminem. Výstižně to nazval vedoucí pracovník studie prof. R. Holman, když hovořil o „dědičných efektech“. Autoři studie považují její výsledky za důkaz toho, že včasné zahájení (co nejdříve po diagnóze diabetu 2. typu) a optimálně vedená kontrola glykemie přináší léčeným pacientům dlouhodobý prospěch ve významném poklesu komplikací – pokles rizika mikrovaskulárních komplikací, incidence infarktů i celkové úmrtnosti byly patrné i po deseti letech od ukončení studie. Naopak v kontrole hypertenze je třeba setrvat dlouhodobě, jinak kardiovaskulární riziko opět narůstá.

Zdroj: New England Journal of Medicine, Oct. 9, 2008; N Engl J Med 2008;359:1577–89. www.nejm.org

4. Epidemie dětské obezity – náznak možného řešení

Před rychle se rozšiřující pandemií obezity, která v posledních letech navíc stále častěji postihuje i děti a dospívající, dnes už nemůže zavírat oči nikdo – a to tím spíše, že se již začínají projevovat její negativní dopady v podobě zvyšování kardiovaskulárních rizik. Horší už je to s aktivitami, které by měly tuto pandemii zpomalit nebo ji dokonce zastavit, a také s možnostmi skutečně objektivního hodnocení jejich účinnosti. O to zajímavější jsou výsledky dvouletého programu školní intervence na základním stupni deseti městských škol v USA, který přinesl padesátiprocentní pokles incidence a prevalence obezity, které byly publikovány v časopise *Pediatrics*.

Zdroj: *Pediatrics*, April 1, 2008; *Pediatrics* 2008;121:e794–802. <http://pediatrics.aappublications.org>

5. Transkutánní katetrizační implantace chlopně nejen pro staré

Léčba těžké aortální stenózy zůstávala až donedávna výlučně doménou chirurgů, neboť medikamentózní léčba neexistuje a balonková valvuloplastika nepřinášela žádný významný prospěch ani ve zmírnění symptomatologie, ani v přežívání. Nicméně tradiční náhrady chlopní, které symptomatologii i přežívání zlepšují, byly zatíženy značnou morbiditou a mortalitou, a to zejména u osob ve vyšším věku s řadou komorbidit. Naštěstí v posledních letech začalo rychle přibývat implantací chlopní pomocí katetrizační techniky, nejprve u neoperabilních pacientů a nemocných s vysokým operačním rizikem, ale s postupným zlepšováním zkušeností a výsledků i se širším spektrem dostupných implantabilních náhrad i u dalších skupin nemocných. Nyní se tedy stává perkutánně prováděná implantace chlopně za pomoci katetrizační techniky rovnocennou alternativou konvenčního chirurgického řešení – tak to alespoň doporučuje společné stanovisko European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), European Society of Cardiology (ESC) a European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Zdroj: *European Heart Journal*, May 13, 2008; *Eur Heart J* 2008;29:1463–70. www.eurheartj.oxfordjournals.org

6. Optimální léčba stabilní anginy pectoris

Trvalé pokroky ve vývoji instrumentária i v klinických zkušenostech s perkutánními koronárními intervencemi (PCI) dovoluují zasahovat s jejich pomocí na stále menších a technicky obtížnějších tepnách, jakož i využívat PCI stále více i v léčbě stabilní anginy pectoris. Nicméně srovnání výsledků optimální konzervativní léčby s výsledky léčby katetrizační donedávna chybělo – přinesla je až v roce 2008 studie COURAGE. V ní byla pacientům obou skupin aplikována vhodná farmakoterapie, včetně kyseliny acetylsalicylové, beta-blokátorů, nitrátů, statinů, blokátorů kalciového kanálu, lisinoprilu nebo losartanu a v PCI kohortě clopidogrelu. Následná observace zahrnovala tříměsíční vyhodnocování kvality života (QOL) při využití různých měření zdravotního stavu. V obou skupinách došlo k rychlému zlepšení příznaků anginy pectoris, více ve skupině PCI, a to zejména u pacientů s nejzávažnějším stavem anginy pectoris na počátku studie. V kohortě PCI bylo dosaženo účinnější kontroly anginy pectoris a lepší kvality života ve srovnání se skupinou léčenou medikamentózně, ale rozdíly byly skromné a rozplynuly se do tří až šesti měsíců. Po této době se již obě kohorty z tohoto pohledu staly ekvivalentními. Více pacientů bylo vyléčeno z anginy pectoris v případě terapie PCI, avšak i z tohoto pohledu se obě skupiny staly rovnocennými po uplynutí dvou let. Kvalita života byla významně lepší ve skupině PCI jen po šesti měsících, po roce již nebyl rozdíl statisticky signifikantní. Lze tedy souhrnně konstatovat, že výkon PCI není u pacientů s chronickou stabilní anginou, kterým je aplikována agresivní farmakoterapie podle guidelines, povinný. Současná analýza potvrdila, že provedení PCI je účinnější terapií ve srovnání s farmakoterapií po delší období po výkonu. Dokládá také, že PCI vykazuje největší užitek u pacientů se závažnou a/nebo frekventní anginou pectoris; u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, ale bez přítomnosti bolesti na hrudi, však přínos nesplnil očekávání. Farmakoterapie je účinná a bezpečná obdobně jako PCI. Pacienti skupiny PCI vykazovali zlepšení anginy pectoris ve větší míře a po delší období. V průběhu času se však sledované charakteristiky u obou skupin vyrovnaly, snad vzhledem k progresi kardiovaskulárního onemocnění. Optimální farmakoterapie tedy zůstává terapií první volby, přičemž PCI je rezervována pro pacienty, kteří nevykazují potřebnou odpověď nebo u kterých je přítomna závažná symptomatologie.

Zdroj: New England Journal of Medicine, Aug. 14, 2008; N Engl J Med 2008;359:677–87. www.nejm.org

7. Jak vybírat pacienty pro preventivní podávání statinů

Hlavní událostí výročního zasedání AHA v New Orleans v roce 2008 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 N Engl J Med. Studie JUPITER 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 nižších než 3,4 mmol/l. Autoři studie však vyšli z hypotézy, že jedním z prediktorů zvýšeného rizika kardiovaskulárních příhod je také zvýšená koncentrace vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP), 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 hsCRP. Účastníci byli randomizováni rozděleni do skupiny léčené rosuvastatinem (20 mg/den) a skupiny placebové. 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 redukce kardiovaskulární a celkové úmrtnosti. Šlo zejména o pokles koncentrace LDL-cholesterolu o 50 %, pokles koncentrace vysoce senzitivního CRP o 37 %, pokles primárního kombinovaného ukazatele (infarkty myokardu, cévní mozkové příhody, nutnost revaskularizačního výkonu, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, úmrtí z kardiovaskulární příčiny) o 44 %, z 1,36 na 0,77 příhody na 100 pacientů-roků (251 vs. 142 příhod – hazard ratio 0,56; $p < 0,00001$), pokles výskytu infarktů myokardu o 54 %, z 0,37 na 0,17 příhody na 100 pacientů-roků (hazard ratio 0,46; $p = 0,0002$), pokles výskytu cévních mozkových příhod o 48 %, z 0,34 na 0,18 příhody na 100 pacientů-roků (hazard ratio 0,52; $p = 0,002$), pokles potřeby revaskularizací či hospitalizací pro nestabilní anginu pectoris o 47 %, z 0,77 na 0,41 (hazard ratio 0,53; $p < 0,00001$); pokles celkové úmrtnosti o 20 %, z 1,25 na 1,00 na 100 pacientů-roků (hazard ratio 0,80; $p = 0,02$) a pokles výskytu první příhody o 37 %. Tyto významné pozitivní účinky podtrhuje fakt, že byly konsistentně 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 byl určitý vzestup incidence diabetu.

Zdroj: New England Journal of Medicine, November 20, 2008; N Engl J Med 2008;359:2195–207. www.nejm.org

8. Přirozená biologická platforma pro bioarteficiální srdce

Pro nemocné s nejtěžšími stupni srdečního selhání je v současné době k dispozici několik systémů umělé srdeční podpory a náhrady. Ty však mají určité limity, k jejichž překonání by mohly napomoci dokonalejší systémy „bioarteficiální“ – tedy

systémy kombinující techniku s biologickým myokardem, v nichž namísto součástek z kovu a plastických hmot vykonává čerpací funkci vlastní srdeční sval. Jednu z hlavních překážek na cestě k nim se podařilo překonat právě v loňském roce – v experimentální studii se podařilo vytvořit bioarteficiální srdce, které bylo plně funkční. Autoři studie odstranili z originální matrix původní buňky a využili ji jako biologickou platformu pro kultivaci imunokompatibilních, plně funkčních a dlouhodobě přežívajících buněk nových.

Zdroj: Nature Medicine, Jan. 13, 2008; Nature Med 2008;14:213–21. www.nature.com/nm

9. Využití progenitorových buněk pro „pěstování“ nových srdcí

Snažíte-li se „vypěstovat“ nové srdce, potřebujete k tomu nejen kardiomyocyty, ale též endoteliální buňky pro jeho vnitřní výstelku a konečně také buňky schopné neoangiogeneze čili novotvorby cév. A právě v roce 2008 se podařilo zjistit, že všechny tři uvedené typy buněk lze získat z progenitorových buněk společných pro celý kardiovaskulární systém, které se derivují z lidských embryonálních kmenových buněk. Jde o poznatek zásadní důležitosti pro další vývoj metod umožňujících „opravovat“ či dokonce „nahrazovat“ poškozená srdce biologická.

Zdroj: Nature, April 23, 2008; Nature 2008;453:524–28. www.nature.com

10. Neexistují hypertonici příliš staří na terapii

O tom, že dlouhodobá účinná kontrola krevního tlaku představuje jeden ze zásadních faktorů prevence kardiovaskulárních komplikací, jako jsou ischemická choroba srdeční či srdeční selhání nebo cévní mozkové příhody dnes již nikdo nepochybuje. A jestliže izolovaná systolická hypertenze u starších osob byla nicméně dlouho považována za nutný a dokonce užitečný průvodní jev vyššího věku, studie SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) ukázala účinek antihypertenzní léčby i v tomto případě. Otázkou tedy zůstávala již pouze terapie hypertenze u osob v nejvyšším věku, neboť ty byly vesměs vylučovány ze všech prováděných studií s antihypertenzní léčbou. A tak tedy teprve výsledky studie HYVET (Hypertension in the Very Elderly Trial), publikované v roce 2008, definitivně prokázaly, že výjimkou v účinnosti léčby hypertenze na snižování kardiovaskulárního rizika nejsou ani lidé ve věku nad 80 let, a že tedy preventivní prospěch této léčby není lege artis odpírat ani jim.

Zdroj: New England Journal of Medicine, May 1, 2008; N Engl J Med 2008;358:1887–98. www.nejm.org

jš