

## Top ten v kardiologii 2009

Zásadní změny v kontrole obezity a kuřáctví jako dvou nejzávažnějších rizikových faktorů kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních (ale i dalších) chorob, nové léky umožňující prevenci a léčbu tromboembolických katastrof či nové poznatky základního výzkumu včetně využití progenitorových buněk jako zdroje funkčních kardiomyocytů – to jsou podle prezidenta American Heart Association (AHA) prof. Clyda W. Yancyho jen některé z mnoha zásadních pokroků, jichž dosáhla kardiologie v uplynulém roce. American Heart Association právě v těchto dnech jako již tradičně na začátku každého roku zveřejnila deset nejvýznamnějších pokroků lékařské vědy a klinické medicíny v oblasti kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních chorob. Zde jsou:

### 1. Redukční diety s různým obsahem tuků, bílkovin a sacharidů – nezáleží na složení, ale na množství

Výsledky studie, sponzorované National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) v Bethesda, publikované v *New England Journal of Medicine* a provedené u 811 obézních dospělých náhodně podrobených vždy jedné ze čtyř různých redukčních diet (s nejnižším až nejvyšším obsahem tuků, bílkovin a sacharidů) ukázaly, že na dosažený pokles hmotnosti měl prokazatelný vliv jedině celkový obsah kalorií ve stravě. V závislosti na složení stravy se váhové úbytky nijak nelišily. (N Engl J Med 2009;360:859–873.)

### 2. Legislativa proti kouření vedla k poklesu incidence kardiovaskulárních a cerebrovaskulárních katastrofických příhod a snížení individuálního rizika v důsledku pasivního kouření

Zatímco u nás si politici podplacení tabákovým průmyslem netroufnou udělat proti otravování veřejnosti tabákovým kouřem nic, v civilizovaných zemích již sklízí první úspěchy účinné protikuřácké legislativy. V časopisech *Circulation* a *Journal of Clinical Cardiology* byly publikovány hned dvě významné práce svědčící o tom, že pozitivní účinek těchto zákazů je nejen větší, ale také rychlejší, než se očekávalo, a s přibývajícím časem navíc dále narůstá.

Prof. James Lightwood (University of California, San Francisco) publikoval v *Circulation* (Circulation 2009;120:1373–1379) metaanalýzu 13 dříve publikovaných prací a dospěl k závěru, že incidence infarktů myokardu v Evropě i Severní Americe začala klesat během velmi krátké doby po zavedení zákazu kouření na pracovištích a veřejných místech – již po prvním roce činil tento pokles 17 % a pak dále pokračoval až k 36 % na konci třetího roku. Jen ve Velké Británii se odhaduje počet zachráněných životů během deseti let platnosti protikuřáckých opatření na sedmdesát tisíc!

Druhým dokladem pozitivního dopadu zákazu kouření je práce D. G. Meyerse, J. S. Neubergera a Jianghua He publikovaná on-line 21. září 2009 v *Journal of the American College of Cardiology* (JACC). Autoři v ní přinesli systematický přehled a výsledky metaanalýzy, jejímž cílem bylo posoudit vztah mezi zákazem kouření na pracovištích a veřejných místech a incidencí akutních infarktů myokardu.

Metaanalýza výsledků jedenácti studií (trvaly od několika měsíců až po tři roky a zahrnuly celkem 24 milionů osob (!)) z deseti různých center v USA, Kanadě, Itálii a Skotsku ukázala pokles rizika akutního infarktu myokardu o 17 % (IRR: 0,83, 95% CI 0,75–0,92); k největšímu poklesu přitom došlo u mladších osob (především žen) a nekuřáků, včetně zaměstnanců nejrozličnějších restauračních a zábavních podniků.

Prof. Meyers komentoval výsledek tak, že i když bylo možno největší přínos u nekuřáků očekávat (neboť aktivní kuřáci se se svým zlovykem odsunuli z veřejných míst jinam), některé výsledky svědčí o tom, že zákaz kouření pomohl také radě kuřáků s kouřením skoncovat. A spočítal, že celonárodní zákaz kouření v USA by mohl zabránit každý rok 156 000 novým infarktům myokardu.

Významným zjištěním je také fakt, že každý rok sledování po vyhlášení zákazu kouření klesalo relativní riziko o 26 procent. Závěr práce je tedy jednoznačný: zákaz kouření na pracovištích a veřejných místech má statisticky významný vztah k redukci incidence akutních infarktů myokardu, a to zejména, pokud je hodnocen ve víceleté perspektivě – čím déle tedy bude zákaz kouření v platnosti a dodržován, tím lepší bude zdravotní stav populace.

### 3. Dodržování zásad kvality se vyplatí nejen nemocnicím, ale i pacientům

Studie sledující, jak se dodržují doporučení American Heart Association týkající se kvality péče o pacienty s kardiovaskulárními a cerebrovaskulárními onemocněními ve vybraných amerických nemocnicích, jednoznačně prokázala možnost snížit tak morbiditu i mortalitu nemocných postižených infarktem myokardu či srdečním selháním. Nemocnice, které získaly ocenění GWTG (Get With The Guidelines), dosahovaly v těchto parametrech jednoznačně lepší úroveň než ty, které se do tohoto procesu nezapojily. (Am Heart J 2009;158:546–553.)

### 4. Studie PLATO – ticagrelor snižuje úmrtnost při akutních koronárních syndromech více než clopidogrel

V rozsáhlé mezinárodní studii PLATO byla srovnávána léčba ticagrelorem a clopidogrelem (v obou případech spolu s kyselinou acetylsalicylovou). V 893 centrech 43 zemí všech kontinentů bylo do studie zařazeno 18 624 pacientů, kteří byli přijati k hospitalizaci pro některý z akutních koronárních syndro-

mů – u jedné třetiny to byl infarkt s elevacemi, u dvou třetin bez elevací úseku ST.

Ticagrelor je první perorální antagonist receptorů pro adenosindifosfát (ADP) s reverzibilní vazbou, který selektivně inhibuje enzymový systém P2Y<sub>12</sub>, klíčový cílový receptor pro ADP. Tato blokáda ADP pak inhibuje aktivitu krevních destiček a brání recidivám trombotických příhod. Jde o první lék z nové skupiny tzv. cyklopentyl-triazolo-pyrimidinů (CPTP), a je tedy chemicky odlišný od thienopyridinů, k nimž patří clopidogrel a prasugrel. Pokud úspěšně proběhne schvalovací řízení Úřadu pro kontrolu potravin a léků (FDA) a Evropské lékové agentury (EMA), bude uveden na trh pod názvem Brilinta.

A předložení léku k registračnímu řízení je otázkou dnů, neboť výsledky studie PLATO ukázaly, že ticagrelor snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod (souhrn kardiovaskulárních úmrtí, infarktů myokardu nebo cévních mozkových příhod) o 11,7 %, zatímco clopidogrel (Plavix) pouze o 9,8 % (snížení relativního rizika o 16 %,  $p < 0,001$ ), aniž by se současně zvýšil výskyt závažných krvácení.

Rozdíl v poklesu celkového rizika připadá na konto kardiovaskulárních úmrtí a infarktů myokardu, zatímco počet cévních mozkových příhod byl v obou skupinách srovnatelný. Vedle zmíněného složeného sledovaného ukazatele se přínos ticagreloru prokázal i při sledování úmrtí z jakýchkoli příčin, infarktů myokardu, cévních mozkových příhod, transitorních ischemických atak, rekurentních ischemií myokardu (včetně závažných) a ostatních trombotických příhod.

Na každou tisícovku pacientů přijatých k hospitalizaci pro akutní koronární syndrom bylo ve skupině léčené ticagrelorem v průběhu jednoho roku o 14 úmrtí, 11 infarktů myokardu a o osm trombóz ve stentu méně než ve skupině léčené clopidogrelem, přičemž krvácivých komplikací bylo v obou skupinách stejně. Křivky obou skupin se přitom začínaly rozbíhat velmi brzy po zahájení léčby a benefit z léčby ticagrelorem v průběhu času narůstal.

Ticagrelor se tak stal prvním protideštičkovým lékem, který vedl k poklesu kardiovaskulárních úmrtí u všech typů pacientů s akutními koronárními syndromy. (N Engl J Med 2009;361: 1045–1057.)

## 5. Cirkulující transformující růstový faktor beta jako biomarker u Marfanova syndromu

Marfanův syndrom je relativně vzácné, dědičné onemocnění pojivových tkání. Zahrnuje širokou skupinu příznaků, mezi něž patří vysoká postava, dlouhé tenké končetiny, dlouhé tenké prsty (*arachnodaktylie*), dislokace oční čočky a anomálie srdce a cév (prolaps mitrální chlopně, aneurysma aorty, dilatace plicnice). Jde o autosomálně dominantní dědičné onemocnění, časté jsou však i spontánní mutace. Četnost výskytu je přibližně 1 : 10 000. Uvádí se, že syndromem trpěli například prezident USA Abraham Lincoln nebo houslista Niccolò Paganini.

Studie publikovaná v loňském roce v časopise *Circulation* přináší důkazy, že biomarkerem úspěšnosti léčby tohoto onemocnění může být cirkulující transformující růstový faktor beta (TGF-β). Autoři studie testovali tuto hypotézu v experimentu i v klinické praxi při podávání losartanu a beta-blokátoru. Koncentrace TGF-β poklesla jak po obou léčích v monoterapii, tak po jejich kombinaci. (*Circulation* 2009;120: 526–532.)

## 6. Dabigatran versus warfarin u pacientů s fibrilací síní ve studii RE-LY

Studie RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy), jejíž výsledky publikoval *New England Journal of Medicine*, byla dosud největší studií fáze III prevence cévních mozkových příhod u pacientů s fibrilací síní. Bylo do ní zařazeno 18 113 pacientů ve více než 900 centrech 44 zemí, u nichž byl porovnáván nový přímý inhibitor trombinu dabigatran etexilát s warfarinem. Léčba těchto nemocných pomocí antagonistů vitamínu K (warfarin) je vysoce účinná při snižování rizika cévní mozkové příhody (o 67 %) a rizika úmrtí (o 27 %), je však vzhledem ke svým omezením (nutnost monitorace, riziko lékových a potravinových interakcí, zvýšené riziko krvácivých příhod) vhodná pouze pro 51 % pacientů, z nichž navíc pouze méně než polovina má hodnotu INR ve správném terapeutickém rozmezí. Odtud plyne potřeba minimálně stejně účinného, avšak bezpečnějšího perorálního antikoagulačního přípravku bez omezení, která se vyskytují u léčby pomocí antagonistů vitamínu K.

V čele nové generace perorálních antikoagulačních přípravků – přímých trombinových inhibitorů – která má za cíl uspokojit naléhavou potřebu prevence a léčby akutních a chronických tromboembolických příhod – stojí právě dabigatran etexilát (Pradaxa). Lék má silné antitrombotické účinky, jež specificky blokují aktivitu trombinu (koagulačního faktoru IIa), klíčového enzymu v procesu vedoucím k tvorbě trombů. Zatím byl schválen a široce se používá ve více než 40 zemích pouze k primární prevenci žilních tromboembolických příhod u dospělých pacientů po plánované totální náhradě kyčelního nebo kolenního kloubu, hledají a nacházejí se však i perspektivy dalších indikací.

Primárním cílem studie RE-LY bylo prokázat, že u pacientů s non-valvulární fibrilací síní je dabigatran etexilát stejně účinný a bezpečný jako správně nastavená a kontrolovaná léčba pomocí warfarinu v prevenci cévní mozkové příhody (včetně hemoragické) a systémové embolizace. Sekundární výstupy zahrnovaly úmrtí ze všech příčin, výskyt cévní mozkové příhody (včetně hemoragické), systémových embolizací, plicních embolizací, akutních infarktů myokardu a úmrtí z cévních příčin (včetně úmrtí na krvácení). Bezpečnostní sledování zahrnovala významná a malá krvácení, intrakraniální krvácení, intracerebrální krvácení, zvýšení hladiny jaterních transamináz, bilirubinu a dysfunkci jater.

Výsledky ukazují, že:

- › dabigatran etexilát v dávce 150 mg dvakrát denně ve srovnání se správně nastavenou léčbou warfarinem u pacientů s fibrilací síní významně snižuje výskyt cévních mozkových příhod a systémové embolizace, a to o 34 % ( $p < 0,001$ ), aniž by se zvýšilo riziko závažnějších krvácivých příhod;
- › dabigatran etexilát v dávce 110 mg dvakrát denně dosahuje ve srovnání se správně nastavenou léčbou warfarinem u pacientů s fibrilací síní obdobného poklesu výskytu cévních mozkových příhod a systémové embolizace, přičemž současně statisticky významně snižuje výskyt závažných krvácení – včetně život ohrožujících a intracerebrálních – o 20 % ( $p = 0,003$ ).
- › Velmi pozitivních výsledků se dosáhlo i v sekundárních ukazatelích, a to včetně superiority ve snížení výskytu hemoragické cévní mozkové příhody v případě obou dávkování – 150 mg, resp. 110 mg dvakrát denně, a v poklesu úmrtí z cévních příčin.
- › Dabigatran etexilát v dávce 150 mg dvakrát denně ve srovnání se správně nastavenou léčbou warfarinem u pacientů s fibrilací síní snížil riziko vzniku hemoragické cévní moz-

kové příhody o 74 % ( $p < 0,001$ ), v dávce 150 mg dvakrát denně o 69 % ( $p < 0,001$ ).

- › Mortalitu z cévních příčin snížil dabigatran etexilát v případě dávkování 150 mg dvakrát denně o 15 % ( $p = 0,04$ ).

Pokud jde o bezpečnost, obě dávkování vedla k významnému snížení výskytu krvácení ohrožujících život, intrakraniálních a celkových krvácení. Navíc tyto výsledky nebyly provázeny hepatotoxicitou – výskyt koncentrací ALT/AST vyšších než trojnásobek horní meze normálních hodnot byl nízký a obdobný u všech skupin pacientů zařazených do studie.

Dabigatran tedy slibuje být do budoucna účinným a bezpečným perorálním přípravkem, který zajišťuje prevenci cévní mozkové příhody s nižším rizikem krvácení a bez potřeby rutinního monitorování. Na rozdíl od antagonistů vitamínu K účinkuje předvídatelným a konzistentním způsobem jako antikoagulans s nízkým potenciálem pro interakce s léky, bez interakcí s potravinami a bez potřeby rutinního monitorování srážlivosti nebo upravování dávek. (N Engl J Med 2009;361:1139–1151.)

## 7. Z myších progenitorových buněk se podařilo vygenerovat funkční buňky komorového myokardu

Výsledky studie publikované v časopise *Science* znovu oživují naděje na možnost obnovy buněk myokardu poškozených infarktem s využitím progenitorových buněk. Jejím autorům se podařilo z progenitorových kmenových buněk získaných od myších embryí vypěstovat spontánně tepající buňky srdeční svaloviny. (Science 2009;326:426–429.)

## 8. Funkční kardiomyocyty z lidských indukovaných pluripotentních kmenových buněk

Ještě zajímavějším zjištěním je, že k získání funkčních kardiomyocytů lze využít i indukovaných pluripotentních kmenových buněk lidských. Toto zjištění totiž podporuje koncept, podle něhož lze za pomoci pluripotentních kmenových buněk od daného jedince jako zdroje nové tkáně dosáhnout regenerace myokardu. (Cir Res 2009;104:e30–e41.)

## 9. V lidském genomu odhaleno osm alel predisponujících k hypertenzi

Vzhledem k tomu, že neexistuje přímý vztah mezi specifickými alelami genů a krevním tlakem, byla pro genetické studie navržena hypotéza, že esenciální hypertenze je podmíněna nikoli „nezbytnými“, ale spíše „predisponujícími“ geny, které riziko vývinu hypertenze zvyšují. Odhalení takovýchto „predisponujících“ genů je ovšem velmi obtížné. Studium zvířecích modelů esenciální hypertenze ukázalo, že ne veškerá variabilita v krevním tlaku populací pokusných zvířat je podmíněna společnými efekty mnoha „predisponujících“ genů s malými účinky, ale že se uplatňují i výraznější efekty „nezbytných“ genů. To je povzbudivé, protože zřetelné fenotypové projevy genů jsou základní podmínkou pro jejich odhalení. Předpokládá se, že způsob, jak genová výbava určuje krevní tlak (a tím i esenciální hypertenzi) u lidí, by mohl být srovnatelný. Pro odhalení genů odpovědných za vysoký krevní tlak se u člověka nejčastěji používají dvě metody – asociační a vazebné studie.

Výsledky jedné z asociačních studií, publikované loni v časopise *Nature Genetics*, pomohly identifikovat v lidském genomu osm specifických míst se souvislostí s krevním tlakem; představuje to významný pokrok nejen v poznání etiopatogeneze hypertenze, ale i na cestě za cílenou terapií tohoto onemocnění. (Nat Genet 2009;41:666–677, 677–687.)

## 10. Prevalence a progresse subklinické aterosklerózy u mladých dospělých se zdánlivě nízkým kardiovaskulárním rizikem – studie CARDIA a MESA

K zodpovězení otázky, proč infarkty myokardu a cévní mozkové příhody postihují i lidi relativně mladé a se zdánlivě nízkým kardiovaskulárním rizikem v dospělosti, přispívají dvě nové studie zabývající se celoživotní kumulací kardiovaskulárních rizikových faktorů. Ukazují, že v těchto případech je rozhodující přítomnost a závažnost rizikových faktorů již v raném dětství a časně dospělosti – celoživotní riziko kardiovaskulární či cerebrovaskulární příhody se začíná počítat už od prvních let života. (Circulation 2009;119:382–389.)

Mgr. Jaroslav Hořejší,  
šéfredaktor MEDICAL TRIBUNE CZ