

ZE ZAHRANIČNÍHO TISKU

Antitrombotická léčba po prodělaném infarktu myokardu

Na potenciální úlohu perorální antikoagulační léčby v sekundární prevenci ICHS se zaměřila studie WARIS II (Warfarin, Aspirin, Reinfarction study), ve které byli nemocní hospitalizovaní ve 20 norských centrech pro akutní infarkt myokardu náhodně rozděleni pro dlouhodobou antikoagulační léčbu do tří skupin: 1. skupina léčená warfarinem (INR=2,8–4,2), 2. skupina léčená aspirinem v dávce 160 mg/den a 3. skupina léčená aspirinem 75 mg/den spolu s warfarinem (INR=2,0–2,5). Ve studii byla sledována celková mortalita, nefatální reinfarkt a tromboembolická cévní mozková příhoda. Tyto primární výstupy studie byly dosaženy u 20 % pacientů pouze na aspirinu, u 16,7 % pacientů léčených pouze warfarinem a u 15 % pacientů na kombinaci terapii. Kombinovaná terapie přinesla 29 % snížení celkového rizika, zatímco podávání pouze warfarinu snížilo celkové riziko o 19 %. Incidence nefatálního velkého krvácení mezi pacienty na warfarinu (buď samotném nebo v kombinaci s aspirinem) byla 3–4× vyšší než u pacientů léčených pouze aspirinem.

Má tedy hypotéza, že antikoagulační léčba je účinná v sekundární prevenci akutního infarktu myokardu, vědecký základ? Angioskopické studie dokumentovaly reziduální trombózu a měkké (vulnerabilní) pláty u většiny nemocných ještě několik měsíců po infarktu myokardu. V těchto místech se stále vytváří trombin, který se váže na sraženiny fibrinu. Trombin představuje primární prokoagulační enzym jak u fyziologické hemostázy, tak u patologické trombózy. Buněčný model cévní trombózy, založený na komplexním fyziologickém pohledu na biologické děje odehrávající se na buněčné membráně, identifikuje monocyty a endoteliální buňky (buňky na svém povrchu nesoucí tkáňový faktor) jako buňky startující koagulaci. Po vytvoření komplexu tkáňového faktoru s plazmatickým aktivovaným faktorem VIIa vede k tvorbě trombinu a ten následně přes receptory aktivuje trombocyty. Podíl zánětu na atherotrombóze ještě více zdůrazňuje význam koagulačních proteáz a tvorby trombinu na netrombocytárních površích. Zánětlivé cytokiny (interleukin 1, TNF) urychlují tvorbu trombinu a kromě toho brzdí fibrinolýzu. Konečně leukocyty adherující na aktivovaných endoteliálních buňkách také urychlují vznik trombózy několika různými mechanismy. Koagulační proteázy se tedy přímo podílejí na trombotických, zánětlivých a buněčných regulačních procesech atherotrombózy. Naše znalosti aterosklerózy, zánětu a trombózy jednoznačně podporují použití perorální antikoagulační léčby v sekundární prevenci po infarktu myokardu.

Vývoj názorů na antikoagulační terapii v léčbě akutních koronárních syndromů prodělal poměrně dlouhý vývoj lemovaný několika klinickými studiemi. Ve studii WARIS I dostávali pacienti s infarktem myokardu buď warfarin (INR=2,8–4,8) nebo placebo. S warfarinem bylo krvácení dvakrát častější než u placeba, ale mortalita a výskyt reinfarktů byly redukovány o 24 % a 34 %. V devadesátých letech zájem o antikoagulační léčbu poklesl, protože studie CARS (Coumadin

Aspirin Reinfarction Study) a CHAMP (Combination Hemotherapy and Mortality Prevention) neprokázaly u warfarinu (samotného nebo v kombinaci s aspirinem) ve srovnání se samotným aspirinem žádný pokles mortality na reinfarkt ani na CMP. Příznivé výsledky studie WARIS I a negativní závěry studií CARS a CHAMP jednak nastolily potřebu definitivní studie o antikoagulační terapii u akutních koronárních syndromů a jednak vyvolaly otázku týkající se optimální dávky perorálních antikoagulancií. Potom přišla studie WARIS II, která pro antikoagulační monoterapii stanovila cílovou hodnotu INR=3,0 (rozmezí 2,5–3,5) a pro kombinovanou léčbu s aspirinem hodnotu INR=2,5 (rozmezí 2,0–3,0). Dostupná data, založená na sledování téměř 20000 pacientů, zahrnutých v klinických studiích, jednoznačně ukázala, že perorální antikoagulační dávky snižují výskyt reinfarktů a tromboembolických mozkových příhod za cenu zvýšeného výskytu krvácivých komplikací.

I když antiagregační léčba zatím v mnoha zemích zůstává standardem v sekundární prevenci infarktu myokardu, výsledky studie WARIS II nesmíme přehlížet. Perorální antikoagulační léčba v sekundární prevenci infarktu myokardu je zatím jednoznačně určena pacientům s rizikem tromboembolické nemoci, pacientům s trombofilií (např. antifosfolipidový syndrom) a pacientům rezistentním na aspirin.

Becker RC. NEJM 2002; 347: 1019–1021.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Genový polymorfismus a riziko infarktu myokardu – vypořádání se vztah

Dnes na genotyp jedince nahlédneme z rozdílných aspektů klinické medicíny, od náchylnosti k různým onemocněním, přes jejich patogenezi a klinický průběh, až po individuální odpověď na léčbu. Nový, celkový pohled na lidský genom stimuloval intenzivní hledání klinicky důležité genetické informace, která je ukryta zejména v různorodosti (polymorfismu) jednotlivých nukleotidů (single-nucleotide polymorphisms – SNPs).

Genomy jednotlivých lidí jsou z 99,9 % identické, pouze 0,1 % genomu vykazuje polymorfismus. V různých genech byly nalezeny asi 2–3 miliony polymorfních nukleotidů (SNPs). Téměř všechny geny tedy obsahují polymorfni oblasti (SNPs), ale pouze malá část těchto SNPs má na svědomí variabilitu aminokyselinové sekvence kódované těmito geny v syntetizovaných bílkovinách. Komplexita se dále zvyšuje na úrovni syntetizovaného proteinu, protože jeden lidský gen může produkovat více než pět různých proteinů, jako výsledek různých variant štěpení již syntetizovaného aminokyselinového řetězce.

Ateroskleróza je vyvolána dynamickou, celoživotní interakcí mezi genetickými, environmentálními a behaviorálními faktory. Klasické rizikové faktory infarktu myokardu jako hypertenze, diabetes a hyperlipidemie jsou výsledkem interakce mezi mnoha různými genetickými predispozicemi, chováním jedince a vlivy prostředí. Například údaje

Framinghamské studie ukazují, že běžný polymorfismus genu pro enzym hepatální lipázu (obsaženého v játrech a podílejícího se na metabolismu chylomikronů a VLDL částic, poznámka překladatele) je modifikován živinami. Jedinci s genotypem TT měli nízké plazmatické koncentrace HDL cholesterolu pouze tehdy, když tuk tvořil alespoň 30 % jejich denního energetického příjmu. Podobně se mutace faktoru V Leiden stává rizikem tromboembolizmu u žen užívajících perorální kontraceptiva.

Nová japonská studie se zaměřila na 2 819 pacientů s infarktem myokardu a 2 242 kontrol. Kontrolami byli asymptomatické osoby navštěvující kliniku, které měly alespoň jeden z klasických rizikových faktorů ICHS. Studie srovnala u nemocných po infarktu myokardu výskyt 112 nukleotidových polymorfizmů (SNPs) u 71 podezřelých genů (vybraných na základě očekávané změny v expresi nebo funkci proteinu) se zdravými kontrolami. Takto bylo určeno 179 402 genotypů. Dvoustupňová analýza stratifikovaná podle pohlaví prokázala jedno statisticky významné spojení mezi infarktem myokardu a nukleotidovým polymorfismem u mužů a dvě u žen. Spojení mezi mnoha SNPs s ICHS, prokázaná v minulosti, tak nebyla v této populaci potvrzena. Autoři uzavírají, že tyto tři identifikované polymorfni genové oblasti (SNPs) předpovídají riziko infarktu myokardu a mohou pomoci zaměřit intervenci v primární prevenci.

Peters RJG, Boekholdt S M. NEJM 2002; 347: 1963–1965.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.

Léčba komunitní pneumonie

Pacienti s pneumonií obvykle trpí kašlem (více než 90 %), dušností (66 %), vykašláváním sputa (66 %) a pleurální hrudní bolestí (50 %), ačkoliv někdy mohou být v popředí také nerespirační symptomy. U starších pacientů bývá symptomatologie chudší. Bohužel anamnéza ani fyzikální vyšetření nemohou spolehlivě potvrdit nebo vyloučit diagnózu pneumonie. Pro diagnózu je nutný průkaz plicního infiltrátu na rentgenu hrudníku.

Počáteční léčba antibiotiky je empirická, vybraná tak, aby pokryla běžné typické a atypické patogeny. Pneumonie vyvolané atypickými patogeny (*Mycoplasma pneumoniae*, druhy legionela a *Chlamydia pneumoniae*) tvoří 20–40 % všech pneumonií, ale podle anamnézy, fyzikálního vyšetření a rentgenu hrudníku nelze tyto případy odlišit od pneumonií vyvolaných typickými bakteriemi. Léčba by měla trvat 10 až 14 dní. Intravenózní antibioterapie nemá u nemocných s nekomplikovaným onemocněním a funkčním trávicím traktem žádnou výhodu.

Rozhodnutí o hospitalizaci pacienta s pneumonií by mělo být založeno na stabilitě klinického stavu, riziku

smrti, přítomnosti dalších doprovodných a komplikujících onemocnění a na psychosociální charakteristice nemocného. Někdy je nutná aspoň krátkodobá hospitalizace starších pacientů, i když nejsou riziková. Příčinou bývají závažná průvodní onemocnění, odmítnutí domácí léčby nemocným a nedostatečné domácí zázemí. Hospitalizování by měli být všichni nemocní s hypoxemií (saturace kyslíkem menší než 90 % nebo parciální tlak kyslíku v arteriální krvi pod 60 mmHg u nemocných nedýchajících čistý kyslík) nebo se závažnou hemodynamickou nestabilitou. Dalšími indikacemi k hospitalizaci jsou hnisavé nebo vzdálené komplikace onemocnění (empyém, plicní absces, endokarditida, meningitida nebo osteomyelitida) a infekce vysoce rizikovými patogeny (např. *Staphylococcus aureus*, gram-negativní tyčky a anaeroby).

Pokud je u nemocného diagnostikována pneumonie a nasazena antibioterapie, dalším důležitým rozhodnutím je, zda může být léčen doma. K tomu, aby nemocný odešel domů, musí mít stabilní všechny životní funkce, dostatečnou oxygenaci arteriální krve bez dýchání čistého kyslíku a musí být schopen a ochoten užívat perorální antibiotika.

Pro ambulantní léčbu pneumonií se v současnosti doporučují nové antipneumokokové fluorochinolony nebo nové makrolidy, antibiotika pokrývající jak typické, tak atypické organizmy. Tato léčebná strategie je účinnější než dříve používaná iniciační léčba antibiotiky s úzkým spektrem. Intravenózní léčba antibiotiky se doporučuje u pacientů s legionelovou infekcí, s bakteriemi vyvolanou vysoce rizikovými organizmy (*S. aureus* nebo gram-negativní tyčky) nebo při hnisavých komplikacích. Přejít na perorální léčbu antibiotiky je podmíněna ústupem kašle a dušnosti, dlouhodobým poklesem teploty pod 37,8 °C a funkčním trávicím traktem.

Většina pacientů s nízkým rizikem může být léčená doma, nebo může být domů propuštěna po krátké hospitalizaci. Rizikový nemocní naopak musí být hospitalizováni a léčeni intravenózními antibiotiky. Po propuštění z hospitalizace by měli být pacienti informováni o délce rekonvalescence a upozorněni na příznaky klinického zhoršení stavu, které by vyžadovalo lékařské ošetření. Týden po začátku pneumonie trpí únavou a kašlem 80 % pacientů, dušností a vykašláváním sputa 50 % nemocných. Většinou trvá několik týdnů než vymizí všechny symptomy a nemocní se budou moci vrátit ke svým běžným aktivitám. Také HIV pozitivní pacienti mohou být léčeni stejným způsobem jako ostatní nemocní, pokud se ovšem nejedná o pokročilou HIV infekci.

Halm EA, Teirstein AS. NEJM 2002; 347: 2039–2045.

MUDr. Dalibor Musil, Ph.D.