

O srdci a jablku – nová paradigma ich vzťahu v roku 2019?

Hatala R

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb a.s. a Lekárska fakulta Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave

Známe anglické príslovie „*An apple a day keeps the doctor away*“ (voľne preložené „Jedno jablko denne zabráni návštevám lekára“) podáva už od 19. storočia v zhuťnenej podobe dodnes platné základné posolstvo správnej výživy, ktorá by mala obsahovať dostatočný podiel ovocia a zeleniny. Jablko má relatívne málo kalórií (osobitne druhy, ktoré pravdepodobne rástli vo Walesi v 18. storočí, odkiaľ príslovie pochádza...) a sodíka, veľa vitamínu C a vlákniny a jeho pravidelná konzumácia je veľmi prospešná aj pre kardiovaskulárne zdravie.

Príslovie však nemusí byť len folklórnym mýtom: americká prierezová štúdia, publikovaná v prestížnom časopise JAMA Internal Medicine, zistila v populácii takmer 9 000 dospelých osôb, že jablká pravidelne konzumovalo len 9 % sledovanej populácie. Priemerná denná konzumácia jedného malého surového jablka (asi 150 g) znížila pritom o významných 27 % pravdepodobnosť potreby lieku viazaného na recept (1).

Tolko ku konzumácii jablák a ich vplyve na zdravie. Moderná digitálna spoločnosť a s ňou aj medicínsky svet však nežije (žiaľ...) konzumáciou jablák, ale očakávaniami sústredenými na „digitálne zdravie“. Súčasne každý rok táto spoločnosť netrpezlivo očakáva, čím prekvapí svet firma **Apple**. Posledné roky bolo technických prekvapení o niečo menej (čo sa prejavilo okrem iného doposiaľ bezprecedentným 30 % poklesom predaja legendárnych smartfónov v prvom kvartáli roku 2019) (2). O to väčšia je však ambícia firmy preniknúť do nových teritórií poskytovania služieb – od hudby, kníh a filmov až po digitálne zdravie. Marketingový cieľ je jasný: „s produktmi a službami slávnej firmy s nahryznutým jablkom v logu budete zdravší!“

Dôvod pre toto zamyslenie kardiológa je nedávna mediálna „medicínska senzácia“, ktorá „prehrmela“ všetkými významnými informačnými kanálmi na jar tohto roku: Na kongrese slovutnej American College of Cardiology (ACC) 16. marca 2019 v Orlande bola v rámci kongresových „hot-lines“ prezentovaná Apple Heart Study. Ide o kooperáciu medzi dvoma kalifornskými gigantmi – priemyselným Apple a medicínskym Stanford University. V tlačovej správe vydané spoločnosťou Apple sa hovorí o „bezprecedentnej (...) štúdii“. Skúsme sa však pozrieť na výsledky štúdie optikou súčasnej medicíny dôkazov.

Nové epidemiologické štúdie jasne dokazujú, že skutočná prevalencia fibrilácie predsiení je 5 – 10-násobne vyššia ako sme predpokladali na základe dlhodobých sledovaní slávnej Framinghamskej štúdie a predstavuje najmenej 3 %. Medicínska i spoločenská závažnosť tejto epidémie má viacero rozmerov:

- Fibrilácia predsiení päťnásobne zvyšuje riziko náhlej cievnej mozgovej príhody (NCMP) tromboembolického charakteru.
- Fibrilácia predsiení je až u 70 % osôb asymptomatická a až u 30 % pacientov sa diagnostikuje pri vzniku NCMP.
- Riziko tromboembolizmu možno účinne znížiť až o 70 % účinnou trombopropylaxiou pomocou antikoagulačnej liečby, preferenčne priamymi orálnymi antikoagulanciami.

Vzhľadom na tieto skutočnosti sa aktívny skrining fibrilácie predsiení môže javiť ako zmysluplná stratégia prevencie NCMP na populačnej úrovni. Epidemiológovia však majú jasné kritériá pre zmysluplnosť skriningu akejkoľvek choroby:

- choroba predstavuje závažný verejný zdravotnícky problém s potrebou riešenia,
- choroba je dominantne asymptomatická,
- dostupnosť adekvátnych diagnostických nástrojov na pátranie, ktorých cena je primeraná cieľu,
- včasná diagnóza zabraňuje vzniku komplikácií,
- dostupnosť efektívnej a bezpečnej liečby.

Spĺňa tieto kritériá aj syndróm fibrilácie predsiení?

Cieľom Apple Heart Study bolo v kontexte hľadania nových nástrojov detekcie fibrilácie predsiení kvantifikovať výskyt iregulárneho pulzu meraného pomocou inteligentných hodín metódou intermitentnej fotopletyzmografie u osôb, u ktorých sa následne elektrokardiograficky potvrdí fibrilácia predsiení. Jedným zo sekundárnych cieľov bolo charakterizovať zhodu medzi detekciou nepravidelného pulzu inteligentnými hodinami a nálezom fibrilácie predsiení na súčasne snímanom elektrokardiograme.

Do Apple Heart Study (AHS), čo je oficiálny názov empirickej jednoramennej intervenčnej štúdie, sa v priebehu necelého roka podarilo zaradiť 419 297 osôb. Inklúzne kritériá boli jednoduché: vek > 18 rokov, absencia fibrilácie

predsiení a vlastníctvo inteligentných hodínok Apple Watch a smartfónu z niektorej novšej rady iPhone. Kompletný kontakt s probandmi bol realizovaný virtuálne pomocou špeciálnej aplikácie (3).

Pomocou inteligentných hodínok s použitím vstavaného fotopletyzmografického senzora sa v štúdiu sledovala pravidelnosť pulzu u 419 227 osôb s priemerným vekom 41 ± 13 rokov. Tým, u ktorých sa nepravidelnosť zistila, bolo odoslané upozornenie, že by mali kontaktovať cestou aplikácie koordinátora a požiadať o zaslanie externého EKG snímača kvôli verifikácii dôvodu nepravidelnosti. Na tomto mieste treba zdôrazniť dôležitú technickú limitáciu inteligentných hodínok Apple Watch: výdrž ich batérie je obvykle necelých 18 hodín, čo v praxi znamená, že v noci sa hodinky nabíjajú a samozrejme nemôžu slúžiť na monitorovanie pulzu.

Hlavné výsledky AHS možno zhrnúť nasledovne:

- Podozrenie na fibriláciu predsiení na základe nepravidelného pulzu detekovaného inteligentnými hodinkami vzniklo u 2 161 osôb, t. j. 0,53 % probandov, ale len u 450 z nich sa realizovalo EKG snímanie s cieľom zistiť EKG korelát nepravidelného pulzu.
- 80 % osôb, ktorí mali zistený nepravidelný pulz, sa zo sledovania „stratilo“ a nález pulzovej nepravidelnosti nemohol byť teda EKG verifikovaný.
- EKG verifikovaná fibrilácia predsiení sa zistila u 153 osôb, t. j. 0,04 % z celej monitorovanej populácie.
- Väčšina osôb (219 179, t. j. 52 %) bolo mladších ako 40 rokov, u 0,16 % z nich sa zaregistroval nepravidelný pulz, ale fibrilácia predsiení bola verifikovaná len u 9 osôb (0,004 %) (!)
- Osôb starších ako 65 rokov bolo v AHS len 24 626 (t. j. 5,9 % z celkového súboru), z toho 3,14 % bolo upozornených na nepravidelnosť pulzu, fibrilácia predsiení sa však potvrdila len u 64 (0,26 %).
- Len 13 % účastníkov malo hodnotu skóre $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{VASc} \geq 2$ a teda v prípade detekcie fibrilácie predsiení by boli potenciálne indikovaní na antikoagulačnú liečbu.
- Metodicky problémová je aj vlastná kalkulácia pozitívnej prediktívnej hodnoty, kde autori udávajú hodnotu 84 %, no vypočítavala sa len v podskupine osôb starších ako 65 rokov. Ak by sme prediktívne parametre sledovania fotopletyzmografie ako nástroja detekcie fibrilácie predsiení (korektne) počítali z celého súboru na základe autormi prezentovaných údajov, získame hodnoty špecificity 95 % a senzitivity 47 %. Vzhľadom na použitie tohto nástroja na hromadný skrining ide o presnosť nedostatočnú.
- Len 38 pacientov z celého súboru viac ako 400 000 osôb by bolo podľa aktuálnych odporúčaní pravdepodobne indikovaných na antikoaguláciu (!) Ak by sme vychádzali u týchto osôb z rizika NCMP bez antikoagulačnej liečby vo výške 10 % ročne (veľmi vysoké riziko) a antikoagulačná liečba znižuje toto riziko o 70 %, t. j. na 3 % ročne, dopracujeme sa k prekvapivému záveru: skriningom pol

milióna dospelých osôb inteligentnými hodinkami zabráni v reálnom živote v najlepšom prípade asi 3 NCMP ročne.....

Posolstvo štúdie AHS pre kardiovaskulárnu medicínu dôkazov tkvie v podstate len v tom, že ukázala, že metódou virtuálnej štúdie sa podarilo zaradiť v krátkom čase takmer 420 000 probandov. Súčasne však výsledky ukazujú, že takéto hromadné zaraďovanie sa spája s veľmi zlou adherenciou a štúdiovou disciplínou zaraďených osôb, čo metodicky znehodnocuje výsledky. Vzhľadom na detekciu fibrilácie predsiení mala štúdia nevyhovujúcu demografickú skladbu s malým počtom ľudí (asi 6 %), ktorí sú arytmiou skutočne ohrození.

Tieto výsledky ukazujú, že skrining relatívne mladšej a zdravej populácie nie je medicínsky zmysluplný a je nákladovo neefektívny. Vedie k neadekvátnemu nadužívaniu zdravotnej starostlivosti, pričom súčasná kardiológia nevie prípadne zistený nález u týchto osôb v drivej väčšine prípadov zmysluplne interpretovať.

Dekan Lekárskej fakulty Stanfordskej univerzity Dr. Lloyd Minor komentoval štúdiu takto: „*Veríme, že táto štúdia priniesla veľmi povzbudzujúce dôkazy, že inteligentné hodinky Apple Watch možno používať na detekciu fibrilácie predsiení a tým identifikovať osoby, ktoré budú potrebovať doplňujúce vyšetrenia a testy*“ (4). Dôkazy, ktoré štúdia priniesla, sú otáznave, a je otázkou vkusu, či posielanie zdravých ľudí na ďalšie testy je skutočne povzbudzujúce a najmä pre koho. Možno pre tých, ktorí budú na doplňujúcich, no zväčša zbytočných testoch zarábať.

Forma prezentácie výsledkov štúdie AHS na tohtoročnom kongrese American College of Cardiology ako „highlight“ (vrchol) kongresu určite nezodpovedá jej aktuálnemu prínosu pre kardiológiu – tomu by lepšie zodpovedal jeden poster. Ak by sme použili štatistické prirovnávanie, potom AHS dokázateľne zistila v sledovanej populácii riziko fibrilácie predsiení porovnateľné s celoživotným rizikom zasiahnutia človeka bleskom.

Získanie dôkazov, že inteligentné hodinky vybavené fyziologickými senzormi nám pomôžu významne znížiť riziko mozgovej porážky, zostáva komplexnou úlohou do budúcnosti. Dr. Marco V. Perez (spoluautor štúdie) v diskusii na prezentácii na kongrese ACC sebavedome skonštatoval: „*AHS dáva klinikom užitočnú informáciu. Štúdiu sme navrhli, aby sme pomohli lekárom čo treba urobiť, keď vidia pacienta s fibriláciou predsiení*“. Nevie, čo mal autor tohto vtipného diskusného príspevku na mysli, no som presvedčený, že štúdia AHS nedáva klinikovi zatiaľ vôbec nič.

Mierne optimistickjší však môže byť pohľad do budúcnosti: inteligentné hodinky Apple Watch 4. generácie môžu už intermitentne registrovať jednokanálový EKG záznam kvality vhodnej pre medicínsku interpretáciu. Ako vyplýva z vyššie uvedených kritérií pre efektívnosť akéhokoľvek skriningu, tento nástroj môže byť ale zmysluplný len v tom prípade, že sa využije na skrining populácie so skutočne vysokým

rizikom NCMP v dôsledku nepoznanej fibrilácie predsieni – t. j. najmä v populácii seniorov. Zostáva dúfať, že seniori budú dostatočne ekonomicky zdatní na kúpu potrebných technických „hračiek“ a súčasne digitálne gramotní na ich obsluhu. Hromadný skrining mladej, zdravej (a zväčša bohatej) populácie prispeje len k zbytočnému plytvaniu prostriedkov na ich nezmyselné vyšetřovanie spustené v typickom prípade niekoľkosekundovou atriálnou ektopiou. Nová technológia pri nasadení v randomizovanej klinickej štúdii v súlade s medicínou dôkazov, tak ako to odporúča renomovaný klinický kardiológ profesor Milton Packer, však môže znamenať skutočnú inováciu (4).

Zatiaľ sa ale všetci – bez rozdielu veku – stále môžeme uchýliť k jednému jabĺčku denne – tak ako nám to odporúča nielen ľudová múdrosť, ale i medicína dôkazov. Holandská štúdia z roku 2011 zistila na základe 10-ročného sledovania viac ako 20 000 zdravých osôb vo veku 20 – 65 rokov, že už každých 25 g dennej konzumácie tzv. bieleho ovocia (dominantne jablák a hrušiek) znižuje 10-ročné riziko mozgovej porážky o významných 9 % (6).

Pred necelým rokom ohlásil výrobný riaditeľ mocnej firmy s jablkom v logu, že inteligentné hodinky sú „najlepší strážca zdravia“ ich nositeľov. Po prezentovaných zisteniach AHS je však jasné len to, že ešte dlho nám skutočné ovocie

poskytne z hľadiska zdravia neporovnateľne lepšiu hodnotu za peniaze ako súčasné „ovocie“ digitálne.

Literatúra

1. Davis MA, Bynum JP, Sirovich BE. Association between apple consumption and physician visits: appealing the conventional wisdom that an apple a day keeps the doctor away. *JAMA Intern Med.* 2015;175:777-783. doi: 10.1001/jamaintern-med.2014.5466.
2. International Data Corporation Worldwide Quarterly Mobile Phone Tracker, Framingham April 30 2019 <https://www.idc.com/getdoc.jsp?containerId=prUS45042319>
3. Turakhia MP, et al. Rationale and design of a large-scale, app-based study to identify cardiac arrhythmias using a smartwatch: The Apple Heart Study. *Am Heart J.* 2019;207:66-75. doi: 10.1016/j.ahj.2018.09.002
4. <https://www.nbcnews.com/health/heart-health/apple-watch-may-spot-heart-problem-more-research-needed-n984011>
5. <https://www.medpagetoday.com/blogs/revolutionand revelation/78684>
6. Oude Griep LM, et al. Colors of fruit and vegetables and 10-year incidence of stroke. *Stroke.* 2011;42:3190-3195. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.611152.