

doc. MUDr. Jiří Špác, CSc.

2. interní klinika, FN u sv. Anny, Brno

Léčba srdeční ischemie má za cíl symptomatickou léčbu příznaků a kardioprotekci, tj. opatření vedoucí k ochraně myokardu a zmenšení nebo prevenci poškození myokardu a tím zlepšení prognózy nemocných. Kardioprotekce je všeobecný patofyziologický pojem zahrnující ochranu myokardiálních buněk před poškozením ischemií a následným reperfučním postižením, zánětem, hypertenzí a toxickými a degenerativními změnami včetně některých typů apoptózy. Kardioprotekce má ve skutečné klinické praxi řadu konkrétních podob, jinou formu v akutní situaci, jinou u chronicky nemocného po prodělaném infarktu myokardu a jinou formu u nemocného se subklinickou formou aterosklerózy (tabulka 1).

Klíčová slova: ischemická choroba srdeční, léčba, sekundární prevence.

CARDIOPROTECTION

The goal of treatment of coronary heart disease is relief of symptoms and cardioprotection, i.e. measures leading to protection of myocardium and decrease or prevention of cardiac damage and improvement of prognosis. Cardioprotection is a general pathophysiologic term including protection of myocardial cells from the damage by ischemia and consequent impairment by reperfusion, inflammation, hypertension and toxic and degenerative changes including several types of apoptosis. Cardioprotection has many specific forms in clinical practice, different in acute situation, different in chronic patients or in patients with subclinical atherosclerosis (tab 1).

Key words: Coronary heart disease, therapy, secondary prevention.

Obecně lze říci, že kardioprotektivní léčba v širokém slova smyslu se snaží ovlivňovat procesy aterogenezy a trombogenezy, které určují životní prognózu nemocných, a snižovat frekvenci a intenzitu akutních intermitentních ischemií myokardu. Hlavní zaměření kardioprotektivní léčby je soustředěno na stabilizaci existujících aterosklerotických lézí, snížení výskytu intrakoronárních trombóz, zabránění restenóze u nemocných po intervenčních zákrocích a použití léků nebo intervenčních metod, které obnovují koronární průtok. U nemocných po srdečním infarktu s poškozenou funkcí levé komory srdeční přistupuje navíc snaha o prevenci remodelace levé komory a prevenci vzniku srdečního selhání.

Hlavní principy kardioprotektivní léčby

V klinické praxi se uplatňují v široce pojatém kardioprotektivním účinku 4 hlavní opatření – antiagregační a hypolipidemická léčba, léčba BB a ACE inhibitory (1) a tělesné

cvičení, které má podobné účinky jako farmakologická kombinace betablokátorů, statinů, antiagregancií a anxiolytik, tedy ideální lékové kombinace v sekundární prevenci ICHS (tabulka 2).

Užším pojmem je cytoprotekce, což je krátkodobé i dlouhodobé zvyšování odolnosti myokardu vůči ischemickému nebo možná i reperfučnímu poškození přímým ovlivněním metabolismu myokardiálních buněk. Myokard má některé endogenní mechanismy, jejichž aktivace vede k cytoprotekci – hlavně tvorbu adenosinu, aktivace ATP senzitivních kaliových kanálů a uvolnění oxidu dusnatého.

Cílem cytoprotekce je co nejvíce oddálit energetickou smrt endotelu a myocytů během ischemie myokardu v době, kdy ještě nedošlo k reperfuzi, a zvýšit odolnost srdeční buňky na ischemii. Snahou cytoprotektivní léčby je také zabránit reperfučnímu poškození. Klinické studie jsou dosud poznamenány velkým pro-

Tabulka 2. Přehled hlavních farmakologických kardioprotektivních opatření a jejich účinnosti v sekundární prevenci

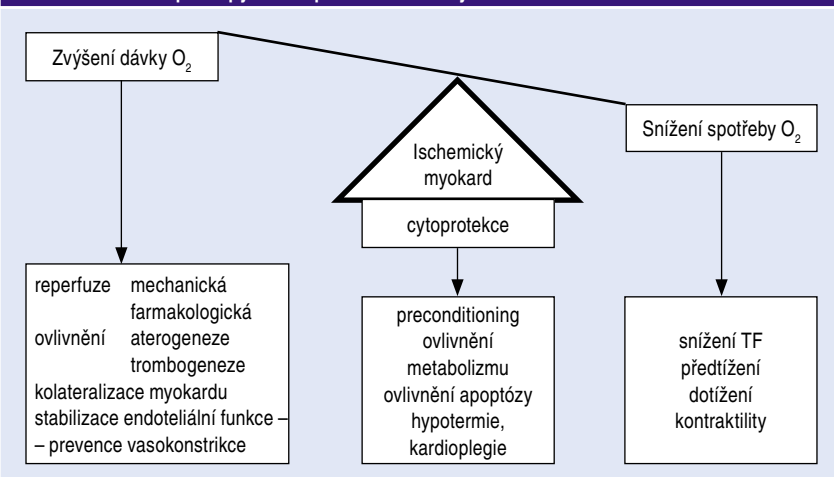
	Relativní snížení rizika	2letý výskyt příhod
Žádné opatření	—	8 %
aspirin	25 %	6 %
BB	25 %	4,5 %
statiny	30 %	3,0 %
ACE inhibitory	25 %	2,5 %

centem negativních výsledků. Hlavní směry výzkumu cytoprotektivní léčby byly zaměřeny na ovlivnění metabolismu buňky, modulaci lokální zánětlivé reakce, oxidativního stresu a iontových změn.

Nekróza a apoptóza

K zániku srdeční buňky může dojít dvojím způsobem – nekrózou a apoptózou. Myokardiální buňka může tolerovat krátce trvající ischemii, ale při déletrvající ischemii do-

Obrázek 1. Hlavní principy kardioprotektivní léčby



Tabulka 1. Různé patofyziologické úrovně kardioprotekce a cytoprotekce

Systémové faktory	ovlivnění lipidů, metabolických parametrů, stresová reakce, hypertenze, zánětlivé aktivity	kardioprotekce
Lokální faktory	obnovení průtoku koronárními tepnami, léčba trombogeneze, léčba endotelální dysfunkce	
Myokardiální buňka	metabolismus buňky	cytoprotekce

Tabulka 3.

METABOLICKÉ LÁTKY	účinek na energetický metabolismus	účinek na ischemické poškození	klinické využití
trimetadizin	↗ využití glukózy ↘ oxidace volných mastných kyselin	↘	registrován v 90 zemích světa
etomoxir oxfenicin	↘ oxidace mastných kyselin	↘	—
dichloracetat	↗ oxidace glukózy	↘	—
ranolazin	↗ oxidaci mastných kyselin	↘	klinické studie CARISA, MARISA MERLIN-TIMI 36

cháží k nekróze, což je energeticky nezávislý proces, charakterizovaný ireverzibilním poškozením buněčných organel. Dochází při něm k edému buňky včetně jejího jádra, k aktivaci lysosomálních hydrolytických enzymů a k autolytickému rozkladu buňky. Obsah buňky se vylévá do okolního mezibuněčného prostředí, kde může vyvolat zánětlivou reakci. Následně může docházet k reperfuční reakci při obnově toku krve se vznikem toxických látek, které dále poškozuji hlavně endotel a mikrovaskulární systém myokardu (2).

Naproti tomu pojem apoptóza popisuje buněčnou smrt, která se vyskytuje v definované době na definovaných místech (např. za vývoje) a bývá často označována jako „programovaná buněčná smrt“. Od nekrózy se liší především tím, že v poškozené buňce nedochází k autolytickému rozpadu, ale makromolekuly poškozené buňky – včetně DNA – jsou rozkládány postupně a řízeně. Na rozdíl od nekrózy vyžaduje apoptóza energii (ATP) a nové bílkoviny, především enzymy s proteázovou aktivitou. Apoptóza bývá nazývána též organizovanou smrtí, neboť nepoškozuje okolní buňky uvolněnými lysosomálními enzymy a molekulárními štěpy, které mohou vyvolat zánětlivou reakci.

Názory na rozsah a patogenetickou úlohu apoptózy při ischemické chorobě srdeční se liší: údaje kolísají v rozmezí 1 až 97% všech mrtvých buněk. V centru ischemického poškození je jistě daleko častější nekróza než apoptóza. Na druhé straně na okraji ischemického ložiska jsou častější známky apoptózy než nekrózy. Snaha rozlišit podíl nekrózy a apoptózy v ischemickém srdečním svalu tak má nejen teoretický význam, ale mohla by v budoucnu ovlivnit i farmakoterapii ischemické choroby srdeční. Inhibice kapsáz v experimentu brzdí rozvoj apoptózy a zabraňuje remodelaci levé komory srdeční (3).

Cytoprotekce ovlivněním metabolismu

V klinické praxi se nejvíce blíží cytoprotektivnímu účinku látky skupiny tzv. metabolických modulatorů, které se snaží dosáhnout *optimalizace metabolismu myokardu*. Jedná

se o teprve nedávno vyvinuté léčivé přípravky s antiischemickým účinkem, které mají za cíl příznivě ovlivnit metabolismus myokardu během ischemie stimulací glukozového metabolismu a inhibicí metabolismu mastných kyselin. Jsou někdy označovány anglickou zkratkou pFOX (partial fatty acid oxidation inhibitors). Tímto může dojít ke zlepšení metabolismu buňky a zmenšení poškození při její ischemii.

Za normoxie hraje pracující myokard energetické nároky převážně beta-oxidací mastných kyselin a pouze z menší části aerobní glykolýzou. Prvá cesta, beta-oxidace, je ve srovnání s glykolýzou relativně nevýhodná: na jednotku kyslíku získáme asi o 15% nižší podíl makroergních fosfátů než cestou anaerobní glykolýzy. Za podmínek mírné hypoxie, kdy se nemění pH, ale klesá hladina ATP a citrátu, je situace odlišná. Pokles citrátu stimuluje aktivitu fosfofruktokinázy, jednoho z klíčových enzymů glykolýzy, beta-oxidace je naopak utlumená. Zvýšená glykolýza nabídne více ATP a zmírní tak následky ischemie. Při preferenci utilizace pyruvátu se metabolizuje vznikající laktát a nedochází ke vzniku laktátové acidózy, kterou by musela buňka korigovat.

Zcela jiná však je situace při *těžké myokardiální ischemii*, kdy vážně odstraňování metabolických zplodin. Akumulace mastných kyselin během ischemie blokuje konverzi glukózy a vede k hromadění protonů a laktátu a k poklesu tvorby ATP. Pokles pH vede k inhibici nejen zmíněné fosfofruktokinázy, ale i druhého významného enzymu ovlivňujícího stupeň glykolýzy – glyceraldehyd-3 fosfo dehydrogenázy. Inhibice obou enzymů kritickým způsobem zabrzdí energeticky výhodnější glykolýzu. Útlum glykolýzy sníží odolnost tkání snášet ischemii, neboť oxidace mastných kyselin potřebuje více kyslíku na získání stejného množství makroergního ATP, a útlum utilizace pyruvátu vede k hromadění laktátu, prohlubuje se acidóza a organizmus musí vynaložit energii na její korekci. Navíc závažná acidóza je provázena zahlcením buňky toxickým kalcie.

Utilizaci glukózy můžeme zvýšit dvojím způsobem. Prvním je cesta *stimulace pyruvát-dehydrogenázy* podáním inzulínu s glu-

kózou nebo ranolazinu. Užití prvé kombinace je jedním z alternativních postupů léčby akutního infarktu, ranolazin je v registračním řízení v indikaci léčby anginy pectoris.

Druhou cestou je *inhibice utilizace beta-oxidace mastných kyselin*. Přesunem získávání energie od beta-oxidace mastných kyselin k utilizaci glukózy se zvýší tvorba ATP alepší se tak mechanická funkce srdce při ischemii. Klinicky používaná látka je *trimetadizin* (blokáda účinku 3-ketoacyl CoA thiolázy), který potlačuje oxidaci mastných kyselin a zvyšuje utilizaci glukózy v myokardu a je také inhibitorem karnitin-palmitoyl transferazy (enzym, který přenáší volné mastné kyseliny přes mitochondriální membránu). Jeho hlavní výhodou je, že nemá žádné hemodynamické účinky, tedy nepůsobí hypotenzi, bradykardii ani nesnižuje kontraktilitu myokardu, je výborně tolerován a lze jej kombinovat s antianginózními přípravky ostatních skupin (9) Ostatní látky jsou zatím ve stadiu experimentálního výzkumu, největší pokrok v klinickém použití je zaznamenán u ranolazinu, který byl úspěšně testován v klinických studiích u nemocných s anginou pectoris (tabulka 3).

GIK (glukóza – inzulín – kalium)

Předpokládalo se, že akutní podání inzulínu samotného (u hyperglykemických diabetiků) nebo společně s glukózou a kaliem může příznivě ovlivnit akutní myokardiální ischemii zvýšením glykolýzy a snížením zpětného vychytávání volných mastných kyselin. Několik menších studií ukazovalo na příznivé výsledky a metaanalýza 16 studií s asi 5000 nemocnými ukázala na 18% snížení mortality, ale závěry nebyly přijímány jako prokázané. Zvláště u nemocných s dysfunkcí levé komory vedlo převodnění ke zhoršení prognózy.

Přes řadu starších pozitivních údajů o účinnosti této kombinace poslední data studie „Clinical Trial of Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation- Estudios Cardiológicos Latinoamérica“ (CREATE-ECLA) neprokázala účinnost této léčby u nemocných s infarktem s ST elevacemi, a proto i ve studii OASIS 6 byla větev léčby GIK kombinací zrušena (10).

Cytoprotekce ovlivněním iontových změn

Inhibitory Na/H pumpy (cariporid, eniporid, zoniporid) zabírají škodlivé akumulaci konečných produktů metabolismu ischemického myokardu. Preklinické a experimentální výsledky ukazovaly na dobrý kardioprotektivní potenciál, nicméně klinické studie s touto lékovou skupinou již nepodávaly tak ideální výsledky, a proto tyto látky nejsou v současné době klinicky využívány.

Tabulka 4. Kardioprotektivní mechanismy betablokátorů

- Ochrana myokardu proti toxickému působení katecholaminů
- Úprava denzity β -receptorů („up“ regulace)
- Snížení utilizace volných mastných kyselin, snížení lipolýzy vyvolané katecholaminy
- Pokles stimulace jiných, vazokonstrikci působících neurohumorálních systémů (renin-angiotenzin-aldosteron, endothelin)
- Negativně chronotropní účinek vedoucí k prodloužení diastoly a tím ke zlepšení subendokardiálního prokrvení
- Při pomalé tepové frekvenci účinnější vznik napětí stěny myokardu
- Obnova normální reflexní kontroly srdce a krevního oběhu

Preconditioning

V klinické situaci se setkáváme všichni s fenoménem „preconditioningu“ – situace, kdy krátké, opakující se záchvaty ischemie a následné reperefuze chrání myokard před účinky dlouhodobé těžší ischemie (5). Tato situace se vyskytuje spontánně u řady nemocných v běžné klinické praxi a stále existuje snaha navodit preconditioning nebo respektive metabolické a buněčné procesy farmakologicky. Preconditioning má dvě fáze, jejichž molekulární podklad je rozdílný a spočívá v aktivaci adenosinového receptoru, aktivaci proteinkinázy C a otevření mitochondriálního adenosin-trifosfátového K kanálu (K_{ATP}), na druhé fázi se podílí aktivace COX-2 (8).

Z řady většinou retrospektivních studií se zdá i přes metodické potíže potvrzené, že nemocní s akutním infarktem myokardu, kteří měli před akutní příhodou anginu pectoris, mají lepší prognózu (4). Preconditioning navozený cvičením může zvýšit ischemický práh nemocných až o 42% a snížit ST elevace při okluzi koronární tepny o 49% (6).

Betablokátor

Mechanismus účinku betablokátorů na kardiovaskulární systém je kombinovaný (tabulka 4) a můžeme jejich vliv na kardiovaskulární systém označit i jako cytoprotektivní. Betablokátor obsazuje katecholaminové beta 1 receptory v srdci, zatímco v cévách, bronších apod. jsou receptory beta 2. Kromě účinku antianginózního mají také účinky antiarytmické a antihypertenzní a metabolické (12).

Betablokátor snižují tepovou frekvenci, krevní tlak a kontraktilní sílu srdečního svalu, což snižuje srdeční práci a tím klesá nárok na dodávku kyslíku do myokardu.

Při bradykardii navozené těmito preparáty se prodlužuje diastolické plnění věnčitých tepen a tím dochází k redistribuci koronárního průtoku k ischemickým oblastem. Zvyšují také fibrilační práh a tím i elektrickou stabilitu komor a vlivem na výkyvy krevního tlaku nej-

spíše brání disrupcím atheromových plátů. Betablokátor jsou proto také užitečné v prevenci srdečních arytmii vyvolaných ischemií, které vedou často k náhlé smrti. Jejich účinek je hlavně pozorovatelný při zátěži, kdy snižují spotřebu kyslíku srdečním svaem a zabraňují tak vyvolání námahové anginy pectoris. Jsou účinné zvláště u nemocných s relativně předvídatelnou formou zátěžové anginy pectoris (podmíněné fixovanou stenózou koronární tepny). U nemocných se smíšenou formou anginy pectoris (neměnná stenóza s abnormálním vasomotorickým tonem) tak účinné nejsou a obvykle se zde kombinují s jinými preparáty – hlavně s kalciovými antagonisty 2. generace. Řada klinických studií prokázala, že snižují mortalitu nemocných po prodělaném infarktu myokardu až o 30 %.

Chronická léčba betablokátor zlepšuje anginozní symptomatologii i výskyt němé ischemie a zřetelně příznivě ovlivňuje prognózu nemocných. Studie kontrolované placebem (např. ASIST – Atenolol Silent Ischemia Study) ukázaly, že nemocní, kteří užívali betablokátor, mají menší počet koronárních příhod a v případě vzniku srdečního infarktu mají nižší následnou mortalitu, snížený výskyt náhlého úmrtí i nefatálních koronárních recidiv.

Použitá dávka betablokátoru musí být individualizována podle odpovědi tepové frekvence. Cílem léčby je dosažení klidové tepové frekvence kolem 50–60/min a špičky zátěžové srdeční frekvence kolem 100–110/pulzů. Zvláště výhodné jsou u nemocných po prodělaném akutním infarktu myokardu, při současně se vyskytující hypertenzi nebo u nemocných se supraventrikulárními tachyarytmiemi.

Betablokátor je pro léčbu nemocných k dispozici několik – liší se podle afinity k receptorům β_1 a β_2 (tzv. kardioselektivita), přítomnosti částečné stimulace receptorů beta 1 (přítomnost interní sympatomimetické aktivity – ISA), délkou působení a podle chemicko-fyzikálních vlastností (rozeznáváme lipofilní a hydrofilní blokátor).

Přítomnost kardioselektivity, to znamená vliv na blokádu receptorů β_1 a β_2 , je velmi důležitým hlediskem. Neselektivní preparáty blokují nejen receptory β_1 v srdci, ale i β_2 v bronších, cévách, tukové tkáni a mozku. U nemocných s chronickou obstrukční plicní chorobou s astmatem mohou vyvolat astmatický záchvat. U diabetiků léčených inzulínem mohou maskovat příznaky hypoglykémie. Nezanedbatelné nejsou ani nežádoucí účinky na centrální nervový systém: únava, nespavost, deprese a poruchy v sexuální sféře. Kardioselektivní účinek, který mají atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol či esmolol, je omezen převážně na myokardiální recepto-

ry β_1 , které jsou v myokardu. Receptory β_2 v terapeutických dávkách ovlivněny prakticky nejsou, nebo jen minimálně. Kardioselektivita je spojena s větším dopadem na snížení mortality i morbiditu v sekundární prevenci i při léčbě srdečního selhání i s nižším výskytem nežádoucích projevů (tj. selektivní jsou lépe tolerovány pro nižší výskyt vasokonstrikce a bronchokonstrikce).

Veliký klinický význam má vlastnost molekuly, resp. její rozpustnost v tuku. Lipofilní molekuly – celá skupina lipofilních blokátorů (zejména však metoprolol, nebivolol a carvedilol) pronikají snáze do CNS, což může vést častěji k nespavosti a k depresi, a jsou metabolizovány v játrech cytochromovým systémem (CYP2D6). Díky velmi variabilní aktivitě tohoto enzymu dané polymorfizmem se setkáváme s velmi proměnlivou hladinou těchto léků, zatímco u hydrofilních, které jsou nezávislé na cytochromovém systému, jsou rozdíly zanedbatelné. Hydrofilní betablokátory málo pronikají do CNS, a nemají proto některé nežádoucí účinky, jako je únava, děsivé sny apod. Skutečnost, že jsou vylučovány ledvinami, vede k delšímu účinku a stabilnější biologické dosažitelnosti. K hydrofilním blokátorům

patří zejména atenolol, bisoprolol a částečně i betaxolol. V klinickém účinku mezi oběma skupinami rozdíl prokázán nebyl, snad je některé analýzy ukázaly na možnost většího snížení výskytu náhlé smrti při léčbě lipofilními betablokátory.

Při výběru betablokátoru má zásadní význam též délka účinku. Dlouhodobě účinné (betaxolol, bisoprolol či metoprolol v retardované podobě ZOK) mají výhodu nejen v možnosti podávat je v jedné denní dávce, což zajišťuje větší spolupráci nemocného, ale při vynechání dávky nemocného chrání přetrvávající efekt léku. Podstatnou výhodou je též zajištění dostatečného účinku v době sympatikotonie v ranních hodinách, tedy i v době maxima výskytu koronárních příhod.

Betablokátory mají ale řadu kontraindikací, které omezují možnosti jejich použití u mnoha nemocných v klinické praxi. Některé z klinických stavů jsou absolutní kontraindikací, ale většina stavů je v kategorii relativní kontraindikace – astmoidní bronchitida, ischemická choroba dolních končetin, diabetes mellitus apod. Betablokátory lze použít opatrně u nemocných s ischemií myokardu doprovázenou chronickou obstrukční plicní

nemocí, popř. diabetem nebo ischemickou chorobou tepen dolních končetin. Tito nemocní vykazují totiž zvláště vysoké riziko větších kardiovaskulárních příhod a léčba betablokátory je u nich velmi užitečná (1). Je třeba vybírat betablokátory kardioselektivní, hydrofilní, používat malé dávky (7). S výhodou můžeme využívat nízkodávkové tablety např. bisoprololu. Beta-blokátory lze také opatrně použít u nemocných s asymptomatickou hypotenzí, sinusovou bradykardií (50–60/min), depresí. V praxi jsou často málo používány u starších nemocných a diabetiků, i když jejich účinek není na věku závislý a u diabetiků je jejich účinek větší než u nediabetiků. Při významnějších vyšších dávkách mají ovšem také vedlejší účinky, jako únavu, impotenci, nauzeu (2).

Závěrem lze říci, že kardioprotekce pomocí přímo působících cytoprotektivních léků je kromě využití beta-blokátorů a metabolicky působících látek v našich léčebných schématech stále zastoupena relativně málo a většina přípravků je ve fázi zkoušení nebo experimentu. V budoucnu lze ale očekávat v této skupině léků velký rozmach.

Literatura

- Gottlieb SS, McCarter RJ, Vogel RA. Effect of Beta-Blockade on Mortality among High-Risk and Low-Risk Patients after Myocardial Infarction.
- Hoffman BB. Adrenoreceptor-blocking drugs. In: Katzung BG (ed). Clinical Pharmacology. Norwalk, CT, Appleton and Lange, 1994: 131–146.
- Chandrasekhar Y, Sen S, Anway R, Shuros A, Anand I. Long-Term caspase inhibition ameliorates apoptosis, reduces myocardial troponin-I cleavage, protects left ventricular function, and attenuates remodeling in rats with myocardial infarction. JACC, 2004; 43, 2: 295–301.
- Kloner RA, Shook T, Antman EM, et al. Prospective temporal analysis of the onset of preinfarction angina versus outcome: An ancillary study in TIMI 9B. Circulation 1998; 97: 1042–1045.
- Murray CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74: 1124–1136.
- Pier D, Lambiase, Richard J. Edwards, Michael R. Cusack, Clifford A. Bucknall, Simon R. Redwood, Michael S. Marber Exercise-induced ischemia initiates the second window of protection in humans independent of collateral recruitment. JACC, 2003; 41, 7: 1174–1182.
- Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. (2002). Cardioselective β -Blockers in Patients with Reactive Airway Disease: A Meta-Analysis. Ann Intern Med, 2002; 137: 715–725.
- Shinmura K, Kodani E, Xuan YT, Dawn B, Tang XL, Bolli R. Effect of aspirin on late preconditioning against myocardial stunning in conscious rabbits, JACC, 2003; 41, 7: 1183–1194.
- Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, Koronkiewicz A, Mamcarz A, Orszulak W, Skibinska E, Szymczak K, Swiatek J, Winter M. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol. Results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). European Heart Journal, 2001; 22, 24: 2267–2274.
- The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA 2005; 293: 437–446.
- Verma S, Fedak PWM, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. Circulation, 2002; 105: 2332–2336.
- Wallhaus TR, Taylor M, DeGrado TR, et al. Myocardial free fatty acid and glucose use after carvedilol treatment in patients with congestive heart failure. Circulation, 2001; 103, 20: 2441–2446.
- Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease Lancet, 2002; 360, 9326: 2–3.