

Snížení reziduálního vaskulárního rizika bude hlavní cíl preventivní kardiologie ve 21. století

Hana Rosolová

Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, Fakultní nemocnice v Plzni a Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Český institut metabolického syndromu, o. p. s., Česká republika

Adresa: prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., Centrum preventivní kardiologie, II. interní klinika, FN v Plzni a LF UK, Dr. E. Beneše 13, 305 99 Plzeň-Bory, Česká republika, e-mail: ROSOLOVA@fnplzen.cz

Klasická preventivní kardiologie se vždy soustředila na tři základní neboli standardní rizikové faktory pro kardiovaskulární nemoci na podkladě aterosklerózy: kouření, cholesterol, resp. LDL cholesterol a krevní tlak (TK); podle statistických výpočtů byly tyto tři rizikové faktory zodpovědné za vznik 70–80 % kardiovaskulárních příhod. V posledních 20 letech se však spolu se změnou životního stylu dostaly do popředí zájmu další, tzv. nestandardní, alarmující nebo nové rizikové faktory, jako např. inzulinová rezistence, porucha glukózové homeostázy, centrální obezita či abdominální distribuce tukové tkáně, a samozřejmě akumulace rizikových faktorů vytvářejících metabolický syndrom. U osob s metabolickým syndromem dominuje vedle vyššího TK také abdominální distribuce tukové tkáně, související s inzulinovou rezistencí, a typická aterogenní dyslipidemie (zvýšené koncentrace triglyceridů anebo nízký HDL cholesterol). Tento syndrom představuje vysoké riziko jak pro kardiovaskulární a renální nemoci, tak pro diabetes mellitus 2. typu, a proto vzniklo nové označení tohoto rizika, tj. **kardiometabolické riziko**. Toto riziko stoupá u jedinců s genetickou predispozicí pro hypertenzi, kardiovaskulární nemoci a diabetes 2. typu vlivem současného nezdravého životního stylu, pro který je typický sedavý způsob života, nadměrný příjem stravy, chronický stres vedoucí k závislosti na různých návykových látkách (kromě kouření cigaret a abúzu alkoholu i užívání dalších silnějších návykových látek). Vzhledem k nárůstu prevalence metabolického syndromu a diabetu 2. typu je třeba aktivně vyhledávat osoby s vysokým kardiometabolickým rizikem a včas začít s intervencí životního stylu a se zahájením farmakoterapie, a tím zabránit vzniku aterosklerotických vaskulárních nemocí, zabránit rozvoji diabetu 2. typu, eventuálně snížit riziko rozvoje makro- i mikrovaskulárních komplikací u nemocných s již manifestním diabetem 2. typu.

V současné době žije na naší planetě 246 milionů diabetiků a do roku 2025 se očekává jejich nárůst na 380 milionů! Naše století je tedy ohroženo velkou epidemií diabetu 2. typu; přes 90 % těchto diabetiků budou nemocní s diabetem 2. typu. Splní-li se tato předpověď, začne opět narůstat nemocnost i úmrtnost na kardiovaskulární nemoci, která ve vyspělých zemích na konci 20. století více či méně významně klesala. Aterosklerotické vaskulární nemoci, což je modernější označení pro všechny vaskulární nemoci na podkladě aterosklerózy, eventuálně i na podkladě mikrovaskulárního poškození typic-

kého pro diabetes, tj. diabetická nefropatie, retinopatie a polyneuropatie, zvrátí příznivý trend nemocnosti a úmrtnosti na nejčastější vaskulární nemoci, neboť riziko rozvoje těchto chorob je tři- až čtyřikrát vyšší u diabetiků než u jedinců bez diabetu.¹

V květnu 2008 byla v Budapešti představena nová celosvětová iniciativa **R³i (Residual Risk Reduction Initiative)**, tj. nezisková iniciativa v čele s prof. Fruchartem z Francie, prof. Sacksem z USA a dr. Hermanssem z Belgie (Steering Committee), kteří spolu s dalšími odborníky vytvořili souhrnný přehled (position paper), ve kterém podrobně rozvádějí potřebu této iniciativy a její cíle.^{2,3} Cílem této iniciativy je mimo jiné vytvoření národních iniciativ, tj. odborníků z oblasti kardiologie, lipidologie, diabetologie aj., kteří budou rozšiřovat a prosazovat cíle R³i a edukovat další lékaře k prevenci kardiovaskulárních a renálních nemocí na podkladě aterosklerózy a k prevenci rozvoje diabetu 2. typu, a to se zaměřením na reziduální riziko vaskulárních komplikací u osob s aterogenní dyslipidemií. Zatím bylo vytvořeno více než 40 národních iniciativ po celém světě. V naší republice se k iniciativě R³i oficiálně přihlásila Česká společnost pro aterosklerózu v čele s předsedou R. Českou a Český institut metabolického syndromu, obecně prospěšná společnost zastoupená ředitelkou H. Rosolovou. Byla vytvořena národní iniciativa (její složení je uvedeno níže), která rozvinula systematickou edukační kampaň věnovanou prevenci chronických makro- i mikrovaskulárních komplikací se zaměřením na snížení reziduálního vaskulárního rizika.

Co to je **reziduální vaskulární riziko**? Reziduální riziko přetrvává u nemocných s dobrou kontrolou standardních rizikových faktorů, tj. po dosažení cílových hodnot LDL cholesterolu a TK, eventuálně i glykémie. Reziduální riziko lze chápat velmi široce jako riziko dané nedostatečnou léčbou základních rizikových faktorů, eventuálně nedostatečným ovlivněním životního stylu, ale v užším slova smyslu jde o riziko dané dalšími alarmujícími rizikovými faktory, a to především smíšenou dyslipidemií. Zakladatelé R³i považují na základě některých epidemiologických studií za hlavní zdroj makro- i mikrovaskulárních změn tuto aterogenní smíšenou dyslipidemii. Iniciativa zdůrazňuje, že po splnění primárního cíle prevence, tj. snížení LDL cholesterolu na doporučené hodnoty, je třeba ovlivňovat další složky lipidového metabolismu. Na základě metaanalýzy 14 statinových studií provedených u více než 90 000 ne-

mocných bylo zjištěno, že léčba statiny sice významně snížila riziko kardiovaskulárních příhod (snížení relativního rizika o 23 %), ale po statinové léčbě zůstalo 77 % reziduálního rizika pro kardiovaskulární příhody.⁴ Na tomto reziduálním riziku se podílí kromě jiného i smíšená aterogenní dyslipidemie.

Pro **aterogenní dyslipidemii** je typická lipidová triáda: vyšší koncentrace triglyceridů, nízká koncentrace HDL cholesterolu a malé denzní LDL částice. Je charakterizována postprandiální hyperlipidemií, vyšší koncentrací apolipoproteinu B (apoB) a non-HDL cholesterolu a samozřejmě vyšším poměrem apoB/apoA. Tato smíšená aterogenní dyslipidemie je typická pro osoby s vysokým kardiometabolickým rizikem, tedy pro osoby s metabolickým syndromem, s porušenou glukózovou homeostázou nebo s diabetem 2. typu. Aterogenní dyslipidemie je důležitým faktorem reziduálního vaskulárního rizika, jak prokazuje studie PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study).⁵ Tato dyslipidemie se vyskytuje u poloviny nemocných s již manifestními aterosklerotickými vaskulárními nemocemi.⁶

Snížená hodnota HDL cholesterolu je již více než 80 let známa jako rizikový faktor pro kardiovaskulární nemoci, především ischemickou chorobu srdeční, což prokázala již Framinghamská studie u mužů a žen. Triglyceridy se dlouhou dobu nepovažovaly za rizikový faktor pro aterosklerózu, neboť nebylo prokázáno, že by VLDL měly vztah k rozvoji aterosklerotického plátu, a ani v epidemiologických studiích se nedařilo prokázat (hlavně v multifaktoriálních analýzách) hodnotu triglyceridů jako nezávislý rizikový faktor pro kardiovaskulární nemoci. Teprve při dalším zkoumání aterogeneze bylo zjištěno, že VLDL jsou zdrojem malých denzních LDL částic, které jsou více aterogenní než velké částice. V poslední době se ukázalo, že postprandiální koncentrace triglyceridů (cca dvě hodiny po jídle) lépe koreluje s kardiovaskulárním rizikem než koncentrace triglyceridů v plazmě nalačno.⁷

Aterogenní riziko lépe než koncentrace triglyceridů vyjadřuje hodnota apolipoproteinu B (apoB), která ukazuje počet aterogenních částic obsažených nejen v LDL cholesterolu, ale i ve VLDL, IDL aj. anebo non-HDL cholesterolu, který zjistíme odečtením koncentrace HDL od celkového cholesterolu. Studie INTERHEART ukázala, že poměr apoB/apoA lépe koreluje s kardiovaskulární nemocností a úmrtností než hodnoty LDL cholesterolu.⁸ Nejnovější data, která dokazují, že aterogenní dyslipidemie je ve významné asociaci s rizikem kardiovaskulárních nemocí, byla prezentována loni na evropském kardiologickém kongresu v Barceloně; šlo o nové výsledky studií PROCAM a REALIST (REsiduAl risk LIpids and Standard Therapies). G. Assmann prokázal ve studii PROCAM, že aterogenní dyslipidemie se vyskytuje u jedné třetiny nemocných s infarktem myokardu. Muži s nízkou koncentrací LDL cholesterolu (< 2,5 mmol/l), s koncentracemi triglyceridů > 1,7 mmol/l a HDL cholesterolu < 1 mmol/l měli pětikrát vyšší relativní riziko pro kardiovaskulární příhody adjustované na všechny ostatní rizikové faktory. Sacks prokázal u hospitalizovaných nemocných s ischemickou chorobou srdeční ve srovnání s kontrolními osobami, že vyšší koncentrace triglyceridů nebo nižší koncentrace HDL cholesterolu zvyšuje reziduální riziko kardiovaskulárních chorob, a to i u nemocných s nízkou koncentrací LDL cholesterolu (< 1,8 mmol/l). Výskyt obou těchto faktorů současně působí na reziduální riziko synergicky: od nejnižších hodnot triglyceridů a nejvyšších hodnot HDL

cholesterolu k nejvyšším hodnotám triglyceridů a nejnižším hodnotám HDL cholesterolu se zvyšuje toto riziko desetkrát.

Vztah aterogenní dyslipidemie k riziku rozvoje mikrovaskulárních **diabetických komplikací** je znám méně. Avšak existují studie, které prokazují, že vyšší koncentrace triglyceridů a snížená koncentrace HDL cholesterolu jsou ve významné a nezávislé asociaci s mikrovaskulárními komplikacemi, tj. s diabetickou nefropatií, s rozvojem diabetické makulopatie a tvrdých exsudátů na očním pozadí i s diabetickou neuropatií. Např. ve známé studii UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) bylo zjištěno, že zvýšené koncentrace triglyceridů byly v nezávislé asociaci s albuminurií u nemocných s diabetem 2. typu.⁹ Na druhé straně vyšší hodnota HDL cholesterolu chránila před rozvojem diabetické nefropatie. Asociace aterogenní dyslipidemie s diabetickou neuropatií byla také prokázána.¹⁰ Již zmiňovaná studie REALIST, která patří k nejdůležitějším výzkumným projektům R³i, prokázala vztah mezi aterogenní dyslipidemií a mikrovaskulárními komplikacemi u nemocných s diabetem 2. typu. Tato studie probíhá ve 27 centrech ve 12 zemích světa a pokračuje ve sběru dat k této problematice.

Co je nejúčinnější intervencí k ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika? Na prvním místě stojí samozřejmě **úprava životních návyků**, tj. především nekouření a nízkenergetická strava středomořského typu, tj. dieta bohatá na zeleninu a ovoce, ryby, celozrnné obiloviny, luštěniny, nenasycené tuky, mírná konzumace alkoholu a omezená konzumace červeného masa. Tato dieta je úspěšná v redukci kardiovaskulárních příhod i v redukci rozvoje diabetu 2. typu, a to i u osob s vyšší hmotností. Pravidelná pohybová aktivita může snížit riziko kardiovaskulárních nemocí a riziko vzniku diabetu 2. typu až o 50 %.¹¹

Z farmakoterapie k ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika stojí na prvním místě terapie aterogenní dyslipidemie. Statiny jsou bezesporu léky první volby ke snížení kardiovaskulárního rizika; redukují především koncentraci LDL cholesterolu, non-HDL cholesterolu a apoB, avšak mají menší účinnost na koncentraci triglyceridů a HDL cholesterolu. Na základě epidemiologických studií shrnuje konsensus expertů v kardiologii a diabetologii ve svém dokumentu, že vyšší koncentrace triglyceridů a nižší koncentrace HDL cholesterolu lze účinně ovlivnit u nemocných léčených statiny přidáním fibrátů, ezetimibu nebo kyseliny nikotinové.¹²

Kombinovaná terapie statinem a fenofibrátem ve srovnání s monoterapií statinem lépe ovlivňovala lipidový profil včetně snížení malých denzních LDL částic, jak ukázala studie SAFARI u nemocných se smíšenou dyslipidemií a většinou i metabolickým syndromem. Kombinovaná terapie dvojnásobně snížila koncentraci triglyceridů a VLDL a dvojnásobně zvýšila HDL cholesterol ve srovnání s terapií statinem.¹³

Studie FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) prokázala, že přidání fenofibrátu k simvastatinu dále nesnižuje kardiovaskulární riziko u všech diabetiků 2. typu. Pokud je však kombinovaná léčba indikována u diabetiků s vyšší koncentrací triglyceridů a nižší koncentrací HDL cholesterolu, jak prokázala post hoc analýza, je účinnost na snížení kardiovaskulárního rizika mnohem větší než u nemocných s diabetem 2. typu bez této aterogenní dyslipidemie. Prokazatelný účinek fenofibrátu na diabetickou retinopatii u nemocných s diabetem 2. typu (snížení relativního rizika o 30 %) i na am-

putaci dolních končetin pro syndrom diabetické nohy (snížení relativního rizika o 38 %) potvrzuje bezesporu jeho význam v prevenci mikrovaskulárních diabetických komplikací. Studie FIELD přispěla k průkazu velmi dobré snášenlivosti a bezpečnosti kombinované terapie statinem a fenofibrátem.¹⁴

Nedávno publikovaná studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁵ opět potvrdila, že kombinovaná léčba statinem (konkrétně simvastatinem) a fenofibrátem indikovaná u diabetiků 2. typu nevede k další redukci kardiovaskulárního rizika u většiny z nich. Pokud je tato kombinovaná léčba podána diabetikům s aterogenní dyslipidemií (předem specifikovaná podskupina nemocných s triglyceridy $\geq 2,3$ mmol/l a HDL cholesterolem $\leq 0,9$ mmol/l), redukuje tato terapie kardiovaskulární riziko; během 4,7 roku se počet sledovaných onemocnění snížil ze 17,3 % u skupiny léčené samotným simvastatinem na 12,4 % u kombinované léčby (redukce relativního rizika o 31 %, $p = 0,056$; redukce absolutního rizika o 4,95 %). Zatímco pacienti s aterogenní dyslipidemií představovali pouhých 17 % souboru ve studii ACCORD Lipid, v klinické praxi je výskyt této dyslipidemie významně vyšší.

Z provedených studií vyplývá, že fibráty zvyšují koncentraci HDL cholesterolu v průměru o 10–20 %, statiny pouze o 5 % (s výjimkou rosuvastatinu, který ji zvyšuje v průměru o 10 %); neúčinněji zvyšuje koncentraci HDL cholesterolu v současné době stále niacin, který ji dokáže zvýšit o 20–30 %. Niacin, tj. kyselina nikotinová, je nejstarší hypolipidemikum, které bylo zavedeno do léčby hyperlipoproteinemií již před 50 lety, ale zatím nebylo ve svém účinku na HDL cholesterol překonáno žádným jiným novým hypolipidemikem (kromě torcetrapibu, který však pro své nežádoucí účinky nebyl zaveden do klinické praxe). V roce 1975 prokázaly výsledky Coronary Drug Project, že monoterapie niacinem po dobu šesti let dokázala snížit relativní riziko recidivy nefatálního infarktu myokardu o 26 % a cerebrovaskulárních příhod o 24 % ve srovnání s placebem u mužů po infarktu myokardu.¹⁶ Kombinace kyseliny nikotinové se statiny se zdá být velmi nadějnou léčbou pro smíšenou aterogenní dyslipidemii a snížení kardiovaskulárního rizika, jak ukázaly studie HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study)¹⁷ a ARBITER 2 (ARterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol study).¹⁸ Kombinace kyseliny nikotinové s laropirantem, tj. antagonistou prostaglandinového D₂ receptoru 1, jehož aktivace ve stěnách kožních kapilár způsobuje vasodilataci, činí toto hypolipidemikum lépe snášeným.¹⁹ Zařazení kyseliny nikotinové v kombinaci s laropirantem mezi současné hypolipidemika na českém trhu bude jistě přínosem především pro redukci reziduálního vaskulárního rizika.

Z vývoje léčby dyslipidemií je patrné, že kombinovaná hypolipidemická terapie bude nezbytná k ovlivnění lipidového profilu a hlavně ke snížení rizika aterosklerotických vaskulárních komplikací podobně, jako je tomu v léčbě hypertenze. Je to jen otázkou času a také výsledků právě probíhajících studií, které ukážou, jaký bude mít kombinovaná léčba hypolipidemik účinek na snížení celkového kardiometabolického rizika. Kombinace statinů s ezetimibem působí především na snížení koncentrace LDL cholesterolu, kombinace statinů s fibráty na aterogenní smíšenou dyslipidemii, tj. hlavně na snížení koncentrace triglyceridů a zvýšení koncentrace HDL cholesterolu a redukci malých denzních LDL částic.

Kombinace hypolipidemik s kyselinou nikotinovou zvýší koncentraci protektivního HDL cholesterolu, ale pomůže redukovat koncentraci LDL cholesterolu a triglyceridů. Výjimkou nebude v blízké budoucnosti zřejmě ani troj- a více-kombinace hypolipidemik, abychom dostatečně snížili reziduální vaskulární riziko, což bude hlavním cílem preventivní kardiologie v tomto století.

Národní iniciativa:

National Steering Committee: prof. MUDr. Richard Česka, CSc., prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.
National Faculty members: prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., prof. Miroslav Souček, CSc., prof. MUDr. Helena Vavrková, CSc., prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc., MUDr. Zdeněk Hamouz, MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Literatura

1. International Diabetes Federation. Did you know – The human, social and economic impact of diabetes. <http://www.idf.org/home/index.cfm?node=41>.
2. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. A condensed position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R³). *Diab Vasc Dis Res* 2008;5:319–335.
3. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. A full position paper by the Residual Risk Reduction Initiative (R³). *Am J Cardiol* 2008;102(10 Suppl):1K–34K.
4. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
5. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Int J Obes* 2008;32:511–516.
6. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J* 2008;156:112–119.
7. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007;298:299–308.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004;364:937–952.
9. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study 74. Diabetes* 2006;55:1832–1839.
10. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE, et al; EURODIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005;352:341–350.
11. Jeon CY, Loken RP, Hu FB, et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744–752.
12. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Eur Heart J* 2007;28:88–136.
13. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, et al. Effectiveness and tolerability of Simvastatin plus Fenofibrate for combined hyperlipidemia (The SAFARI Trial). *Am J Cardiol* 2005;95:462–468.
14. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD Study): a randomised controlled trial. <http://www.thelancet.com>. doi:10.1016/S0140-6736(07)61607-9.
15. ACCORD Study Group: Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *NEJM*. 2010; 10.1056/NEJM0a1001282.
16. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. Fifteen-year mortality in Coronary Drug Project: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1245–1255.
17. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001;345:1583–1592.
18. Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ, et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004;110:3512–3517.
19. Cheng K, Wu TJ, Wu KK, et al. Antagonism of the prostaglandin D₂ receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:6682–6687.