

XIV. medzinárodné sympóziium o ateroskleróze

Ľ. Fábryová

V 2. polovici júna 2006 sa vo „večnom meste“ - Ríme - konalo XIV. medzinárodné sympóziium o ateroskleróze (International Symposium on Atherosclerosis - ISA 2006), ktoré prilákalo viac ako 6 000 účastníkov z 86 krajín celého sveta. Ako spomenul prezident kongresu **Cesare R. Sirtori** (Taliansko), od prvého medzinárodného sympózia o ateroskleróze v roku 1965 uplynulo viac ako 40 rokov. Najmä v poslednej dekáde sa udiali dramatické zmeny vo vnímaní prevencie a liečby aterosklerózy.

ISA 2006 bolo zamerané tak na tradičné oblasti záujmu špecialistov, zaoberajúcich sa aterosklerózou (metabolizmus lipidov a lipoproteínov, hypolipidemickú liečbu, diétne prístupy, mechanizmy porúch zrážanlivosti vo vzťahu ku lipidom), ako aj na nové oblasti, ktoré môžu potenciálne ovplyvniť rozvoj v oblasti aterosklerózy a zároveň zlepšiť starostlivosť o pacientov. Témy zahŕňali problematiku obezity, metabolického syndrómu, diabetu mellitu, AIDS, reumatoidnej artritídy, ako aj nových diagnostických technológií na stanovenie včasných štádií aterosklerózy a biochemických metód, umožňujúcich lepšiu identifikáciu rizikových pacientov. To všetko odznelo v rámci niekoľkých paralelne prebiehajúcich plenárnych prednášok, sympózií, workshopov alebo posterov (približne 2 000 posterov v priebehu 4 dní, z toho 7 posterov slovenských autorov).

Správa National Lipid Association (NLA) o bezpečnosti statínov

Správa bola zameraná na informácie, vzťahujúce sa na bezpečnosť a toleranciu statínov.

Ako uviedol **J. McKenney** (USA), asymptomatické zvýšenie pečeňových enzýmov - AST a ALT nad trojnásobok horného limitu normálu (HLN) sa vyskytuje u menej ako 1 % pacientov užívajúcich iniciálnu alebo priemernú dávku statínov a u 2 - 3 % pacientov užívajúcich 80 mg statínu. Takéto zvýšenie hepatálnych testov býva väčšinou prechodné a pri nezmenenej dávke

statínu u 70 % spontánne odznie. Pri definovaní zvýšenia AST a ALT nad trojnásobok HLN pri dvoch nasledujúcich meraniach počet pacientov so významným zvýšením klesá z 300/100 000 osoborokov na 110/100 000 osoborokov. Veľmi závažnou otázkou vo vzťahu bezpečnosti statínov k pečeni je, či statíny zapríčiňujú závažnú dysfunkciu pečene alebo jej zlyhanie. V databáze FDA AERS (Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System) bolo od roku 1999 zaznamenaných 30 prípadov zlyhania pečene u pacientov na statínovej liečbe (1 prípad/milión predpisov statínov). Databáza Merck SAES (Merck Serious Adverse Event System) zaznamenáva 22 prípadov zlyhania pečene u pacientov užívajúcich lovastatín (1 prípad/1,14 milióna ľudí). Tieto počty zlyhania pečene sú rovnaké ako v populácii neužívajúcej statínovú liečbu. Z počtu 51 745 pacientov po transplantácii pečene (v rokoch 1990 - 2002) iba jeden užíval statín. Zdá sa, že práve uvedené údaje by mohli byť podnetom na zmenu FDA odporúčenej preskripčnej informácie vo vzťahu ku kontrole transamináz pri terapii statínmi. Avšak kým sa tak nestane, naďalej sa odporúča pokračovať v meraní transamináz pred začatím terapie statínmi, 12 týždňov po začatí liečby, pri titrovaní dávky, ako aj pri rutinných kontrolách. U pacientov užívajúcich statíny by sa klinici mali zamerať najmä na potenciálne signály hepatotoxicity (žltáčka, malátnosť, únava, letargia, hepatomegália, nepriamy bilirubín, zvýšenie protrombínového času). V prípade diagnostikovania poškodenia pečene je nutné prerušiť liečbu statínom a v spolupráci s gastroenterológom alebo hepatológom doriešiť etiológiu. Pokiaľ zistíme izolované zvýšenie transamináz v rozsahu od jedno- až trojnásobku HLN, nie je nutné prerušiť liečbu statínmi. Ak je zvýšenie transamináz vyššie ako 3-násobok HLN aj pri zopakovaní testov, je nutné vylúčiť iné možné príčiny. Pokračovanie terapie statín-

mi, jej prechodné alebo definitívne vysadenie závisí od rozhodnutia klinika.

M. Davidson (USA) vo svojej prezentácii uviedol, že ak nie je prítomná rabdomyolýza, je výskyt akútneho obličkového zlyhania alebo obličkovej nedostatočnosti vo vzťahu k statínovej liečbe nepravdepodobný (výskyt je rovnako frekventný u pacientov so statínovou liečbou ako bez nej). Napríklad v troch pravastatínových štúdiách (CARE, LIPID a WOSCOPS) bolo renálne zlyhanie častejšie v placebovej skupine. V FDA AERS sú prípady obličkového zlyhania veľmi raritné, všeobecne medzi 0,3 - 0,9 prípadov/1 milión preskripcií statínu. V roku 2005 FDA priniesla prehľad 38 prípadov obličkového zlyhania u pacientov užívajúcich rosuvastatín a nenašla vzťah medzi terapiou statínom a výskytom závažného obličkového poškodenia. Práve naopak, výsledky malých randomizovaných kontrolovaných štúdií (RCT), ako aj post hoc analýzy veľkých endpointových štúdií poukazujú na fakt, že terapia statínmi môže funkciu obličiek zlepšovať. Post hoc analýza štúdií CARE (pravastatín) a GREACE (atorvastatín) priniesla údaje o zlepšení glomerulárnej filtrácie u pacientov liečených statínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou. U viac ako 10 000 diabetikov a nediabetikov užívajúcich rosuvastatín približne 3,8 roka sa zaznamenalo zlepšenie sérového kreatinínu, ako aj glomerulárnej filtrácie. Proteínúria, vyskytujúca sa v súvislosti s terapiou statínmi, je daná fyziologickou interferenciou vychytávania proteínov v renálnych tubuloch cestou na koncentracii závislej inhibície HMG-CoA reduktázy. Pokiaľ sa v štúdiách in vitro pridá do kultúry mevalonát, inhibícia vychytávania proteínov sa zníži. V klinických statínových štúdiách je proteín prítomný v moči liečených pacientov nízkomolekulovej hmotnosti, čo svedčí o jeho tubulárnom pôvode. Hoci proteínúria je veľmi pravdepodobne prítomná pri liečbe všetkými statínmi, omnoho častejšie sa vy-

skytuje u potentnejších inhibítorov HMG-CoA reduktázy, podľa FDA nie je asociovaná s poškodením alebo zlyhaním obličiek.

Mierne zvýšenie hladín kreatinínu ani prítomnosť proteinúrie nie je dôvodom na vysadenie alebo redukciiu statínovej terapie (pri proteinúrii je vhodné doriešiť jej pôvod). Chronická reálna insuficiencia (CHRI) nie je kontraindikáciou použitia statínovej liečby, dávku statínu redukuje podľa závažnosti CHRI.

Výskyt závažnej svalovej toxicity pri liečbe statínmi býva raritný - **T. Jacobson** (USA). Metaanalýza 21 klinických štúdií poukázala na výskyt myopatie (prítomnosť svalovej symptomatológie so súčasne zvýšenými hodnotami CPK nad 10-násobok HLN) v 5 prípadoch/100 000 osoborokov a rabdomyolýzy v 1,6 prípadov/100 000 osoborokov. Údaje sú porovnateľné s databázou FDA AERS (0,3 - 2,2 prípadov myopatie a 0,3 - 13,5 prípadov rabdomyolýzy na milión preskripcií statínov. Najčastejšie sa pri terapii statínmi (1,5 - 3,0 % pacientov užívajúcich statíny v klinických štúdiách) vyskytuje myalgia (svalová symptomatológia bez prítomnosti zvýšenia CPK). Medzi dnes dostupnými statínmi je riziko svalového poškodenia približne rovnaké, výnimkou bol cerivastatín, zapríčínujúci päť- až sedemnásobne vyššiu incidenciu poškodenia svalov vrátane rabdomyolýzy a úmrtia (nepriaznivé farmakokinetické vlastnosti, mnohopočetné liekové interakcie, vysoká dávka). Exaktný mechanizmus svalového poškodenia pri terapii statínmi nie je jasný. Do úvahy prichádza koncentrácia statínov v sére (farmakokinetika), potenciál liekových interakcií pri liekoch metabolizujúcich sa súčasne cez cytochróm P 450, dávka statínu (častejší výskyt pri vyšších dávkach statínov), riziko rozvoja myopatie u pacienta (vek, obličkové ochorenie, diabetes mellitus, neliečená hypotyreóza, infekcie, perioperačné obdobie, abúzus alkoholu), všetko bez závislosti od poklesu LDL-cholesterolu.

CPK je nutné merať a kontrolovať u symptomatických pacientov (uľahčenie rozhodovania o pokračovaní v liečbe statínmi). Liečbu statínmi ukončujeme u pacientov s rabdomyolýzou (CPK viac ako desaťnásobok HLN so zvýšením hladín kreatinínu).

Potenciálne riziko vzniku periférnej neuropatie pri liečbe statínmi je malé - **J. Guyton** (USA). Ak sa pri vyšetrení pacienta užívajúceho statín potvrdí diagnóza periférnej neuropatie bez identifikácie inej príčiny, prechodne vysadíme statín a po

odznení symptómov je možné začať terapiu iným statínom.

Z pohľadu demencie a zhoršenia kognitívnych funkcií neexistujú údaje potvrdzujúce vzťah k terapii statínmi (Heart Protection Study - HPS, štúdia PROSPER). Práve naopak, existujú údaje z malých klinických štúdií, svedčiace o tom, že statíny môžu zlepšovať kognitívne funkcie (u pacientov s Alzheimerovou chorobou liečených atorvastatínom sa oproti pacientom na placebe zlepšili kognitívne funkcie).

Vplyv inhibície CETP na kardiovaskulárne riziko

J. Tuomilehto (Fínsko) sa venoval nízkym hodnotám HDL-cholesterolu (pod 1,0 mmol/l u oboch pohlaví) ako silnému, nezávislému rizikovému faktoru rozvoja aterosklerózy a kardiovaskulárnych príhod. Nízke hodnoty HDL-C bývajú súčasťou aterogénnej dyslipidémie, vyskytujúcej sa pri metabolickom syndróme a u diabetikov 2. typu, ale podobne aj kombinovanej hyperlipoproteinémie a hypertriacylglycerolémie.

Kľúčovým faktorom v regulácii tak koncentrácie HDL-C, ako aj intravaskulárneho metabolizmu HDL častíc je CETP (cholesterol ester transfer proteín). Zabezpečuje transfer esterov cholesterolu z HDL častíc do lipoproteínov obsahujúcich apo B (VLDL, VLDL remnanty, LDL) a naopak presun triacylglycerolov (TAG) z týchto častíc do HDL častíc. Aktivita CETP je pri aterogénnej dyslipidémii trojnásobne zvýšená, čo vedie k zvýšeniu masy cholesterolu transportovanej aterogénnymi lipoproteínmi, k vzniku aterogénneho fenotypu, charakterizovaného prítomnosťou malých denzných LDL častíc, ako aj malých na TAG bohatých a na estery cholesterolu chudobných HDL častíc so zníženou biologickou aktivitou a skráteným polčasom prežívania.

Zvýšená aktivita CETP je spojená so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, ako dokazujú údaje z rôznych klinických štúdií (EPIC-Norfolk štúdie, štúdie u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou)

J. Chapman (Francúzsko) poukázal na fakt, že inhibícia CETP je cieľom farmakologickej intervencie, vedúcej k zvýšeniu koncentrácií HDL-C.

Ideálny inhibítor CETP by mal spĺňať nasledovné vlastnosti: špecificita pre CETP, dlhý plazmatický polčas (viac ako 20 hodín), zníženie aktivity CETP (50 - 80 %) meranej transferom esterov cholesterolu, ako aj TAG, zvýšenie koncentrácie HDL-C

a apo A-1 viac ako o 50 % so zvýšením biologickej aktivity HDL častíc, zníženie LDL, VLDL, VLDL remnantných častíc o viac ako 10 %, aktívny v preprandiálnom aj postprandiálnom stave, synergisticky pôsobiaci so statínmi alebo fibrátmi sprostredkovanou redukciiu aktivity CETP, bez tkanivovej akumulácie, bez ovplyvnenia metabolizmu cez cytochróm P 450, nízka incidencia nežiaducich účinkov s dlhodobou bezpečnosťou.

V súčasnosti máme dostupné informácie o 2 molekulách CETP inhibítorov (torcetrapib a JTT-705), obidve sú v neskorých fázach klinického vývoja s rozdielnym mechanizmom účinku. Torcetrapib je vysoko špecifický pre CETP s tvorbou inaktívnych komplexov medzi CETP a HDL časticami. JTT-705 sa viaže na CETP kovalentne cez tvorbu disulfidických mostíkov s cysteínom.

D. Rader (USA) vo svojej prezentácii zosumarizoval klinické a bezpečnostné dáta, súvisiace s liečbou inhibítormi CETP (torcetrapib a JTT-705) v jednotlivých fázach klinického skúšania.

Výsledky II. fázy klinického skúšania u 493 osôb so zvýšenými hodnotami LDL-C, bez prítomnej ischemickej choroby srdca (prvý krát publikované v novembri 2005 na AHA) poukázali na zvýšenie HDL-C o viac ako 66 % (kombinácia torcetrapib 60 mg a atorvastatín 80 mg). Dávka 60 mg torcetrapibu je použitá aj v III. fáze klinického skúšania.

Do II. fázy placebo kontrolovaného klinického skúšania JTT-705 bolo zaradených 198 zdravých osôb s miernou hyperlipoproteinémiou. Pri štvortýždňovom podávaní JTT-705 (300, 600 a 900 mg denne) došlo k inhibícii aktivity CETP závislej od dávky, k zvýšeniu HDL-C (+ 15 %, + 26 % a + 34 %) a k redukcii LDL-C. Kombinácia JTT-705 (300, 600 mg) s pravastatínom (40 mg) viedla k zvýšeniu HDL-C o viac ako 28 % (v závislosti od dávky).

Čo sa týka bezpečnostných dát, pri podávaní JTT-705 vo vyšších dávkach (900 mg denne) sa vyskytli mierne gastrointestinálne ťažkosti (hnačky, nauzea). Pri podávaní torcetrapibu (120 mg denne) sa vyskytli bolesti hlavy a dyspepsia. Oveľa zaujímavejšie sú však údaje o zvyšovaní krvného tlaku pri podávaní torcetrapibu. Pri dávke 90 mg torcetrapibu denne dochádzalo k zvýšeniu systolického TK o 5,2 mmHg. Viac ako 9 % osôb užívajúcich torcetrapib malo perzistujúce zvýšenie systolického TK o viac ako

15 mmHg alebo muselo kvôli zvýšeniu hodnôt TK prerušiť liečbu.

Tento vplyv na krvný tlak závislý od dávky torcetrapibu sa po prvý raz pozoroval u potkanov (druh s deficienciou CETP), podobný efekt sa nesledoval pri JTT-705, čo indikuje, že tento vplyv je nezávislý od inhibície CETP.

Čo však tieto dáta budú znamenať pre redukcii kardiovaskulárnej morbidity a mortality ukáza až veľké, dlhodobé, dvojito zaslepené, placebo kontrolované štúdie.

Aké nízke hladiny LDL-C by sme mali dosahovať (z pohľadu intravaskulárnych ultrazvukových štúdií)?

C. Ballantyne (USA) použil ako príklad spomalenia progresie aterosklerózy statínmi jednu z angiografických štúdií LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study, 1997). V diskusii dodal, že angiografia nie je ideálnym nástrojom na vizualizáciu artérií, lepšou technikou (znázorňujúcou tak lúmen, ako aj rozsah aterosklerózy) je intravaskulárny ultrazvuk (IVUS).

V štúdií REVERSAL (the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering trial) sa pomocou intravaskulárneho ultrazvuku dokázal vplyv intenzívnej statínovej liečby (pravastatín alebo atorvastatín) na spomalenie progresie objemu sklerotického plaku. Priemerné hodnoty LDL-C klesli z 3,9 mmol/l na 2,8 mmol/l v skupine liečenej pravastatínom (40 mg) a na 2,0 mmol/l v skupine liečenej atorvastatínom (80 mg).

Štúdia ASTEROID (A Study To evaluate the Effect of Rosuvastatin On Intravascular ultrasound-Derived coronary atheroma burden) priniesla prvé informácie o regresii aterosklerózy meranej intravaskulárnym ultrazvukom pri 53 % redukcii LDL-C u pacientov liečených 40 mg rosuvastatínu denne (dosiahnutý LDL-C - 1,6 mmol/l, pomer LDL-C/HDL-C 1,3).

Treba však poznamenať, že obidve uvedené metódy sú invazívne a finančne náročné, preto sa v súčasnosti skôr diskutuje o jednoduchších a pacienta menej zaťažujúcich vyšetrovacích metódach, ako je meranie intimomediálneho zhrubnutia karotíd ultrazvukom (CIMT, veľmi dobrá korelácia s kardiovaskulárnymi príhodami) alebo použitie magnetickej rezonancie (MRI, podáva kvantitatívne dáta o objeme plaku, o nekrotickom jadre bohatom na lipidy a fibróznej čiapke).

J. Kastelein (Holandsko) poukázal na to, že modernou hypolipidemickou liečbou

(potentnejšie statíny, kombinácia hypolipidemík) sme schopní ovplyvniť aterogénny lipidový profil a dosiahnuť optimálne hladiny LDL-C, non HDL-C a apo B u väčšieho počtu pacientov. Podľa najnovších poznatkov dosiahnutie LDL-C pod 1,6 mmol/l a pomeru LDL-C/HDL-C menej ako 1,3 vedie k regresii aterosklerózy. V súčasnosti prebiehajú mnohé klinické štúdie, ktoré skúmajú potenciálny benefit takehoto odporúčania.

Odporúčania pre cieľové hodnoty LDL-C v. klinická prax

D. Wood (Veľká Británia) zhrnul klinické priority v európskych odporúčaniach zameraných na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení, publikovaných v roku 2003. Sú zamerané na pacientov s ICHS, na asymptomatické osoby s vysokým rizikom rozvoja aterosklerózy (osoby s mnohopočetnými rizikovými faktormi s výsledným desaťročným rizikom rozvoja fatálnej kardiovaskulárnej príhody $\geq 5\%$ teraz alebo po extrapolácii na vek 60 rokov, osoby s markantne zvýšenou úrovňou jednotlivých rizikových faktorov a na osoby s diabetom mellitom), ako aj na pokrvných príbuzných osôb s včasným výskytom aterosklerotických komplikácií. Na odhad celkového rizika sa odporúčaný nový model zakladá na kardiovaskulárnych mortalitných údajoch z európskych populácií - systém SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation). Riziko intenzívneho ovplyvnenia životného štýlu a nasadenia hypolipidemickou liečby je definované ako $\geq 5\%$ riziko vzniku fatálnej kardiovaskulárnej príhody počas 10 rokov. Cieľom je ovplyvniť aj jednotlivé rizikové faktory (nefajčiť, vyberať zdravé potraviny, byť fyzicky aktívny, dosiahnuť BMI $< 25 \text{ kg/m}^2$, krvný tlak $< 140/90 \text{ mmHg}$ (u diabetikov $< 130/80 \text{ mmHg}$). Všeobecným cieľom je dosiahnutie celkového cholesterolu $< 5,0 \text{ mmol/l}$ a LDL-C $< 3,0 \text{ mmol/l}$, pre vysoko rizikovú populáciu s ICHS a diabetikov dosiahnutie celkového cholesterolu $< 4,5 \text{ mmol/l}$ a LDL-C $< 2,5 \text{ mmol/l}$. Európske štúdie zamerané na súčasnú klinickú prax EUROASPIRE a REALITY však poukazujú na veľký rozdiel medzi profesionálnymi štandardami a každodennou klinickou praxou. Podobné údaje máme k dispozícii aj u nás, v roku 2005 boli publikované výsledky časti projektu ORBITS, ktorý bol zameraný na vyhodnotenie kvality farmakoterapie statínmi v bežnej klinickej praxi na Slovensku (Cardiol 2005 Suppl. 1: 14S).

Zdá sa, že výzvou súčasnosti je zameranie sa na pacientov uvedených prioritných skupín, súčasný manažment všetkých kardiovaskulárnych rizikových faktorov, striktné dosahovanie cieľových hodnôt a najmä včasná indikácia efektívnej (často aj kombinovanej) hypolipidemickou liečby.

Perspektívy inhibície biosyntézy cholesterolu - inhibícia squalén syntázy

A. Corsini (Taliansko) zhrnul na začiatok mechanizmus účinku statínov, ktoré znižujú hepatálnu biosyntézu cholesterolu prostredníctvom inhibície enzýmu HMG-CoA reductázy. Avšak statíny cez inhibíciu HMG-CoA reductázy znižujú aj produkciu mevalonátu, intermediárneho produktu biosyntézy cholesterolu, prekursora nesteroidných izoprenoidných skupín. Sú inkorporované napríklad do dolicholov dôležitých pre syntézu glykoproteínov, ubiquinónov, zasahujúcich do elektrónového transportu, a prenylovaných proteínov, dôležitých pre rôzne bunkové funkcie. Inhibícia HMG-CoA reductázy tak vedie napríklad aj k pleiotropným účinkom statínov, ale môže byť zodpovedná aj za vedľajšie efekty asociované so statínovou terapiou - myopatia a hepatotoxicita. Zablokovanie biosyntézy cholesterolu na nižšej úrovni (za HMG-CoA reductázou) by mohlo viesť ku selektívnejšej a viac špecifickej farmakologickej intervencii. V súčasnosti sú vo vývoji rôzne triedy inhibítorov squalén syntázy. Bude veľmi zaujímavé vidieť, či budú mať inhibítory squalén syntázy lepší účinok ako statíny (budú sa môcť používať v monoterapii, alebo ostanú iba komplementárnou terapiou k statínom). Táto otázka je naozaj veľmi zaujímavá tak z pohľadu možnosti kombinácie hypolipidemík s rôznym mechanizmom účinku, ako aj efektivity v dosahovaní cieľových hodnôt. Samozrejme je nutné počkať na výsledky farmakokinetických, farmakodynamických a toxikologických štúdií.

T. Nishimoto (Japonsko) poukázal na prvé skúsenosti s inhibítorom squalén syntázy TAK-475 pri rôznych skupinách zvierat. TAK-475 preukázal hypolipidemický účinok (zvyšoval klírens sprostredkovaný LDL receptormi, znižoval sekréciu TAG pečene). V porovnaní s atorvastatínom mal lepší efekt na HDL-C, zvyšoval plazmatickú a hepatálnu hladinu koenzýmu Q10. **M. Shioimi** (Japonsko) uviedol, že podávanie TAK-475 (v dávke 100 alebo 200 mg/kg) u animálnych modelov bolo účinné v oddialení progresie aterosklerózy

a potlačení destabilizácie koronárnych plakov.

Manažment diabetikov 2. typu s dyslipidémiou

A. Keech (Australia). Analýza hlavných klinických implikácií štúdie FIELD (The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes Trial) sa nedá urobiť bez pripomenutia vstupných klinických a biochemických parametrov sledovanej populácie. Išlo o diabetikov 2. typu vo včasnom štádiu ochorenia (priemerný čas trvania DM od stanovenia diagnózy bol 5 rokov), pacienti boli optimálne glykemicky kompenzovaní počas celej štúdie ($HbA_{1c} = 6,9\%$), 38 % populácie zaradenej do štúdie malo súčasne nízke hodnoty HDL-C, ako aj zvýšené hodnoty TAG, 78 % zaradených diabetikov spĺňalo kritérium zaradenia do primárnej prevencie. Na základe uvedených kritérií mali títo pacienti mierne desaťročné kardiovaskulárne riziko podľa Framinghamského skórovacieho systému (približne 12 %). V priebehu 5 rokov liečby fenofibrátom v porovnaní s placebom nedošlo k významnej redukcii primárnych endpointov (prvý fatálny alebo nefatálny IM). Výsledok mohol byť ovplyvnený tak zaradením pacientov do mierného kardiovaskulárneho rizika, ako aj vysokým percentom pacientov (38 %) liečených statínmi v placebovej skupine. Súčasne metaanalýzy štrnástich randomizovaných statínových štúdií publikovaných v rokoch 1994 - 2004 poukazujú na fakt, že každá redukcia LDL-C o 1,0 mmol/l vedie k 22 % redukcii vaskulárnych príhod u diabetikov. V štúdií FIELD liečba fenofibrátom viedla k poklesu sekundárnych endpointov o 11 %. FIELD prináša veľa údajov bezpečnostnom profile fenofibrátu samotného, ako aj použitého v kombinácii so statínom. V štúdií FIELD profitovali z liečby fenofibrátom diabetici bez kardiovaskulárneho ochorenia s redukcii incidencie primárneho endpointu (kardiovaskulárnych príhod) o 25 % a incidencie celkových kardiovaskulárnych príhod o 19 %. Fenofibrátom musíme liečiť 50 diabetikov bez kardiovaskulárneho ochorenia 5 rokov, aby sme predišli kardiovaskulárnej príhode u jedného pacienta.

V skupine diabetikov liečených fenofibrátom došlo k významnej redukcii progresie albuminúrie, podobné výsledky boli zistené aj v štúdií DAIS. Priaznivý efekt podávania fenofibrátu sa prejavil aj v nižšej potrebe laserovej koagulácie retiny (-30 %).

Tieto závery podporujú priaznivý efekt fenofibrátu na mikrovaskulatúru, nedajú sa vysvetliť zmenami HbA_{1c} , komitantnou medikáciou alebo redukcii krvného tlaku vo fenofibrátovej skupine. Mechanizmus zatiaľ nie je uspokojivo vysvetlený, predpokladá sa priamy protizápalový vplyv fenofibrátu na cievnu stenu, špecificky na cievny endotel.

A. Zambon (Taliansko) sa venoval klinickým implikáciám štúdie FIELD. U diabetikov bez prítomnosti kardiovaskulárneho ochorenia, ale so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom (kumulácia iných rizikových faktorov alebo dlhotrvajúci DM), ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C pri samotnej úprave životného štýlu, sa pridáva farmakoterapia, primárnym cieľom je $LDL-C < 2,5$ mmol/l. Diabetici s kardiovaskulárnym ochorením (s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom) majú cieľovú hodnotu $LDL-C < 1,8$ mmol/l.

Liečba statínmi znižuje výskyt kardiovaskulárnych príhod u diabetikov a LDL-C ostáva primárnym cieľom intervencie. Statíny sú tak liekom prvej voľby u diabetikov s prítomnou ICHS (alebo ekvivalentami ICHS), podobne aj u diabetikov 2. typu s hypercholesterolémiou.

Fibráty reprezentujú prvú terapeutickú voľbu u diabetikov vo včasných štádiách ochorenia bez prítomnosti ICHS (alebo ekvivalentov ICHS) pri optimálnej glykemickej kompenzácií s nízkymi hodnotami HDL-C a zvýšenými hodnotami TAG (bez prítomnosti zvýšených hodnôt LDL-C).

Veľmi často sa však v snahe doceliť normalizáciu všetkých troch lipidových frakcií (LDL-C, HDL-C, TAG), s využitím prídavného efektu (napr. redukcia progresie mikroangiopatie - retinopatie a mikrolaburminúrie), nevyhneme kombinovanej hypolipidemickej liečbe statín - fibrát, ktorá pri správnej indikácii a monitorovaní možných nežiaducich účinkov predstavuje bezpečnú a dobre tolerovanú liečbu.

P.H. Jones (USA) sa zaoberal pohľadom na kombinovanú liečbu statín - fibrát. Skonštatoval, že klinické štúdie poukazujú na redukcii kardiovaskulárneho rizika pri použití statínov alebo fibrátov u vysoko rizikových pacientov (napr. diabetikov 2. typu). Predpokladá sa, že práve kombinácia týchto hypolipidemík, ovplyvňujúcich rôznymi mechanizmami metabolismus lipidov a lipoproteínov, by mohla byť účinná v liečbe kombinovanej dyslipidémie.

V súčasnosti máme k dispozícii klinické štúdie zamerané na účinnosť a bezpečnosť liečby statínmi aj fibrátmi, ako aj retrospektívne analýzy FDA AERS zamerané na analýzu počtu rabdomyolýz pri použití kombinovanej liečby (statín a gemfibrozil v. statín a fenofibrát).

Nedávno objasnili príčinu zvýšeného počtu rabdomyolýz pri kombinácii statín a gemfibrozilu. Je ňou inhibičný efekt gemfibrozilu na glukuronidáciu statínov s následným zvýšením plazmatickej koncentrácie statínov pri ich súčasnom podávaní.

Krátkodobé štúdie porovnávajúce efekt podávania atorvastatínu, simvastatínu alebo rosuvastatínu voči fenofibrátu samostatne alebo v kombinácii s fenofibrátom priniesli údaje o tom, že kombinovaná terapia vedie k výraznejšej redukcii TAG a LDL-C a k zvýšeniu koncentrácie HDL-C než samostatná terapia statínom alebo fenofibrátom. V týchto štúdiách sa nezaznamenali prípady myopatie a rabdomyolýz bolo päťnásťkrát menej (na milión preskripcií kombinovanej liečby statín a fenofibrát) ako pri kombinácii gemfibrozilu a statín.

Pokiaľ je indikovaná kombinovaná liečba statín a fibrát, veľmi zaujímavým rozdielom, ovplyvňujúcim bezpečnosť tejto kombinácie, je fakt, že fenofibrát neovplyvňuje glukuronidáciu statínov.

Metabolický syndróm, alebo od kardiovaskulárneho rizika ku kardiometabolickému riziku

Metabolický syndróm (MS) púta v ostatných piatich rokoch pozornosť rovnako klinikov ako aj výskumníkov a stal sa štandardnou súčasťou odborných podujatí zameraných na kardiometabolické ochorenia, o čom svedčí aj množstvo prezentácií, ktoré odzneli na ISA 2006.

Brown (USA) sa zaoberal otázkou, či MS v súčasnosti môžeme považovať za ochorenie alebo za metódu umožňujúcu identifikáciu vysokorizikových osôb. Termín metabolický syndróm je v literatúre na jednej strane často kritizovaný, pretože nereprezentuje ochorenie, a preto sa nemôže nazývať syndrómom. Tento termín je však odvodený od gréckeho slova „dromos“ (prebiehajúce štádium) a predpony „syn“ (spolu, dohromady) a vyjadruje fakt, že jednotlivé zložky MS sa rozvíjajú súčasne. Na druhej strane existujú názory, že názov je príliš všeobecný a veľmi málo vyjadruje špecifické zložky diagnózy.

S. M. Grundy (USA) sa zaoberal dôvodmi, ktoré viedli v roku 2005 k aktualizácii klinických kritérií MS z roku 2001 v NCEP ATP-III.

MS je konšteláciou rizikových faktorov, asociovaných so zvýšeným rizikom vzniku kardiovaskulárnych ochorení, diabetes mellitus (DM) 2. typu a ich komplikácií (aterogénna dyslipidémia, zvýšený krvný tlak, zvýšená glykémia, protrombotický a proinflatórnny stav). MS má multifaktoriálny pôvod, predominantným rizikovým faktorom je obezita (abdominálna obezita) a inzulínová rezistencia (IR). Často sa vyskytujú súčasne a ich vzťah k MS nie je plne definovaný. Avšak v súčasnosti panuje všeobecná zhoda v tom, že zvýšená prevalencia obezity je zodpovedná za zvýšený výskyt MS. Z ďalších faktorov, ktoré môžu viesť k prejavom MS, patrí fyzická inaktivita, starnutie, endokrinná dysfunkcia a genetická predispozícia.

V roku 2001 NCEP ATP III uvádza popri LDL-C do klinickej praxe aj MS, čo bolo založené na viac ako dve desaťročia trvajúcim výskume zameranom na význam súčasného výskytu viacerých metabolických rizikových faktorov. Ďalším významným dôvodom bol extrémny nárast obezity v USA.

Do rutinej praxe sa zaviedli veľmi jednoduché klinické kritériá na stanovenie klinickej diagnózy MS. Diagnóza sa zakladala na identifikácii najmenej 3 z 5 rizikových faktorov (zvýšený obvod pásu - abdominálna obezita, zvýšené TAG, znížený HDL-C, zvýšený TK a zvýšená glykémia).

V roku 2005 AHA/NHLBI aktualizoval správu NCEP ATP III z roku 2001, nové kritériá predstavovali minimálne zmeny oproti pôvodnej správe. Obvod pásu ostal rovnaký, želiteľný obvod pásu sa znížil u osôb s dokázanou IR alebo osôb pochádzajúcich z etnických skupín s vysokou prevalenciou IR. Hodnoty pre TAG a HDL-C ostali rovnaké, ale u osôb s normalizovanými hodnotami TAG a HDL-C na hypolipidemickej liečbe sa zarátavali aj tieto rizikové faktory. Ako vysoké hodnoty TK sa definovali hodnoty $TK \geq 130/85$ mmHg alebo normalizované hodnoty TK na antihypertenzívnej liečbe. Glykémia nalačno bola znížená z hodnôt 6,1 mmol/l na 5,6 mmol/l v koordinácii s definíciou zvýšenej glykémie nalačno podľa AHA z januára 2005.

Update ATP III kladie v klinickom manažmente MS hlavný dôraz na zmenu ži-

votného štýlu (redukcia hmotnosti, zvýšenie pohybovej aktivity, antiaterogénna diéta). Manažment jednotlivých rizikových faktorov závisí od odporučení pre liečbu obezity, dyslipidemií, arteriálnej hypertenzie, protrombotického stavu a diabetu mellitu (AHA, ADA, NHLBI).

MS nepredstavuje nástroj na stanovenie kardiovaskulárneho rizika. Avšak rozpoznanie MS v klinickej praxi povzbudzuje na identifikovanie osôb s mnohopočetnými rizikovými faktormi, u ktorých najmä razantné ovplyvnenie životného štýlu môže viesť k simultánnemu zlepšeniu jednotlivých rizikových faktorov. Primeraný manažment MS nám dáva príležitosť zredukovať riziko rozvoja kardiovaskulárnych príhod, rovnako ako rozvoja DM 2. typu.

J.P. Després (Kanada) poukázal na to, že napriek veľmi dobre dokumentovanému zdravotnému riziku vyplývajúcejmu z obezity lekárov často mátie absencia komplikácií u niektorých veľmi obéznych pacientov s relatívne normálnym profilom metabolických rizikových faktorov, a to aj napriek už spomenutej významnej obezite. Na druhej strane jediní s miernou nadhmotnosťou majú prítomný celý klaster atero-génnych a diabetogénnych metabolických abnormalít. Meranie hmotnosti a výpočet BMI je relevantný iba ako počiatočná informácia na klasifikovanie pacienta, ináč BMI poskytuje veľmi malú informáciu o rozložení telesného tuku. Z tohto uhla pohľadu mnohé štúdie, vykonané za obdobie ostatných dvoch dekád, potvrdzujú, že vysoká proporcia najmä abdominálneho (špeciálne intraabdominálneho) tuku je spojená so súčasným výskytom nových emergentných metabolických rizikových faktorov/markerov, zvyšujúcich riziko rozvoja DM 2. typu, kardiovaskulárnych príhod a kardiovaskulárnej mortality.

Existujú údaje o tom, že výpočet globálneho rizika kardiovaskulárnej príhody použitím súčasných rizikových skórovacích systémov u pacientov s viscerálnou obezitou nie je adekvátny. Prvoradou úlohou je nájsť nástroje na lepší odhad kardiovaskulárneho rizika a rizika vzniku DM 2. typu u pacientov s tradičnými rizikovými faktormi, ako aj s emergentnými markermi u osôb s excesívnou intraabdominálnou obezitou. Východiskom sa zdá definovanie kardiometabolického rizika miesto globálneho rizika.

Blokáda CB1: nové možnosti pre manažment aterogénnej dyslipidémie a mnohopočetných kardiometabolických rizikových faktorov u pacientov s abdominálnou obezitou

M. Lafontan (Francúzsko) sa venoval patofyziológii tukového tkaniva, úlohe adipokínov a voľných mastných kyselín (VMK).

Viscerálna obezita je veľmi úzko spojená s inzulínovou rezistenciou a je príčinou rozvoja DM 2. typu a kardiovaskulárnych ochorení. VMK predstavujú hlavné spojivo medzi obezitou, inzulínovou rezistenciou a DM 2. typu. Taktiež sú prediktívnym rizikovým faktorom pre náhlu smrť. Akútne i chronické zvýšenie VMK produkuje periférnu (svalovú) a hepatálnu inzulínovú rezistenciu, moduluje vaskulárny tonus a prietok krvi tkanivami a ovplyvňuje interferenciu s inzulínovou signálnou cestou vo svaloch. Pri viscerálnej obezite dochádza k regionálnym variáciám v regulácii lipolýzy a produkcií VMK. V experimentálnych prácach sa zistili rozdiely v reakcii izolovaných tukových buniek z rôznej lokalizácie (viscerálne adipocyty, subkutánne gluteofemorálne adipocyty, abdominálne adipocyty) na inzulín a katecholamíny. Napríklad inzulínom indukovaná antilipolýza a aktívacia reesterifikácie VMK je znížená vo viscerálnych tukových bunkách v porovnaní so subkutánnymi. Zistili sa rôzne funkčné rozdiely na receptorovej a postreceptorovej úrovni inzulínovej signálnej kaskády. Viscerálne tukové tkanivo ovplyvňuje homeostázu glukózy, inzulínovú rezistenciu a poškodenie ciev prostredníctvom produkcie bioaktívnych adipokínov, ktoré majú prozápalový účinok (leptín, IL-6, TNF alfa) alebo metabolický a vaskulárny efekt (adiponektín). Táto téma predstavuje v súčasnosti neustály zdroj nových informácií, ale aj nových nezodpovedaných a provokujúcich otázok.

P. Barter (Austrália) sa venoval úlohe metabolizmu HDL-C a TAG pri abdominálnej obezite, ktorá je charakterizovaná zvýšenou plazmatickou koncentráciou TAG, relatívne „normálnymi“ hodnotami LDL-C s prevahou malých denzných LDL častíc a nízkymi plazmatickými koncentraciami HDL-C. Hladiny TAG sú zvýšené sekundárne pri zvýšenom uvoľňovaní VMK z tukového tkaniva pri inzulínovej rezistencii. Zvýšená koncentrácia VMK vedie k ich zvýšenému vychytávaniu a následnej reesterifikácii do TAG zabudovaných do VLDL častíc produkovaných pečeno. Pri abdominálnej obezite je znížená aktivita lipopro-

teínovej lipázy, čo prispieva k ďalšiemu zvyšovaniu koncentrácií TAG v plazme. Nízke koncentrácie HDL-C sú dôsledkom zvýšeného katabolizmu HDL častíc, sprostredkovaného CETP. CETP urýchľuje transfer esterov cholesterolu z HDL častíc do častíc bohatých na TAG výmenou za TAG, čo vedie k vzniku HDL častíc chudobných na estery cholesterolu a bohatých na TAG. Takéto častice vo zvýšenej miere podliehajú aktivite hepatálnej lipázy za vzniku malých denzných HDL častíc (redukcia objemu jadra častice a disociácia apo A-I z povrchu HDL častice). Okrem týchto zmien sa na progresii aterosklerózy u pacientov s abdominálnou obezitou podieľa zvýšená koncentrácia remnantných lipoproteínových častíc bohatých na TAG a zvýšenie koncentrácie malých denzných LDL častíc. Obidva tieto typy častíc majú zvýšenú schopnosť ukladať cholesterol do makrofágov, čo vedie k ich premene na penové bunky (jedna zo základných črt procesu aterosklerózy). Trvale prítomný subklinický zápal u pacientov s abdominálnou obezitou podčiarkuje náchylnosťou na rozvoj aterosklerózy. Zároveň je znížená antiaterogénna „ochrana“ (eflux cholesterolu z penových buniek, antioxidačná, antitrombotická a protizápalová ochrana).

Novým cieľom pre multifaktoriálnu kardiovaskulárnu intervenciu sa javí novoobjavený endokanaboidný systém (EC systém), ktorý môže ovplyvňovať mnohé z týchto kardiovaskulárnych rizikových faktorov.

V. Marzo (Taliansko) - EC systém je prirodzený fyziologický systém, zasahujúci tak centrálné, ako aj periférne do regulácie hmotnosti, do metabolizmu lipidov a glukózy, ako aj do tabakovej závislosti. Endokanaboidy (anandamid a 2-arachidonoylglycerol) sú endogénne lipidy, ktoré sú schopné sa viazať a aktivovať 2 typy kanaboidných receptorov CB₁ a CB₂, objavených začiatkom 90. rokov minulého storočia. CB₁ receptory sa vyskytujú v tkanivách cicavcov vo vysokých koncentráciách v určitých oblastiach mozgu, ale sú tiež prítomné v periférnych tkanivách (tukové tkanivo, dýchacie cesty, gastrointestinálny, reprodukčný a kardiovaskulárny systém). Endogénne kanaboidy - agonisty CB receptorov, sú produkované bunkovými membránami pri určitých stimuloch, účinkujú lokálne a sú bezprostredne metabolizované.

Chronické metabolické ochorenia (obezita) alebo závislosť od tabaku vedú k dlhotrvajúcej stimulácii syntézy endogénnych

kanaboidov (alebo k zníženej stimulácii ich odbúravania) tak v mozgu, ako aj v periférnych tkanivách. Prostredníctvom aktívacie centrálného nervového systému sa zvyšuje motivácia na jedenie a fajčenie (zvýšený príjem jedla, pretrvávajúca tabakovej závislosti). Hypotalamus má vzťah k zvýšeniu apetítu (zvýšený príjem jedla). V tukovom tkanive dochádza k zvýšeniu lipogenézy s kumuláciou tukov v adipocytach, čo má za následok zvýšenie inzulínovej rezistencie, zhoršenie glukózovej tolerancie, zníženie koncentrácie adiponektínu, zmeny v lipidovom spektre (vzostup TAG a zníženie koncentrácie HDL-C).

Využitím blokády CB₁ receptorov v klinickej praxi sa zaoberal **J. P. Després** (Kanada). Rimonabant - prvý selektívny blokátor kanaboidných receptorov typu 1 (CB₁) sa v dávke 5 mg a 20 mg podával v štúdiu RIO (Rimonabant in obesity) - Lipids (medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná jednorozročná štúdia, prebiehajúca u 1 036 pacientov s BMI 27-40, nekontrolovanou dyslipidémiou, hodnotami glykémii nalačno < 6,99 mmol/l). Ročné podávanie 20 mg rimonabantu viedlo k významnému poklesu hmotnosti (-6,9 kg), obvodu pásu (-7,1 cm), ako aj významnému zlepšeniu lipidového profilu (pokles TAG, vzostup HDL-C, bez vplyvu na celkový cholesterol a LDL-C, ale významný bol posun smerom od malých denzných LDL častíc k väčším LDL časticiam). Z ďalších významných parametrov došlo k poklesu plazmatických koncentrácií inzulínu, glukózy meranej počas orálneho glukózového tolerančného testu, k redukcii koncentrácií CRP a ďalších zápalových markerov. Liečba 20 mg Rimonabantu viedla k zvýšeniu plazmatických hladín adiponektínu o 46,2 %. Na začiatku štúdie spĺňalo NCEP ATP-III kritériá metabolického syndrómu 52,9 %, na konci štúdie tento percentuálny podiel klesol na 25,8 %. Výsledky poukazujú na efekt rimonabantu nezávislý od redukcie hmotnosti. Tieto výsledky podporujú úvahu, že terapia rimonabantom môže ovplyvniť klastor kardiovaskulárnych rizikových faktorov u vysokorizikových jedincov s abdominálnou obezitou prostredníctvom účinku na viscerálne tukové tkanivo a s ním spojené metabolické rizikové faktory.

Dyslipidémia u pacientov s chronickým obličkovým ochorením

B. Fellstrom (Švédsko) - v porovnaní so všeobecnou populáciou majú pacienti s chronickým obličkovým ochorením vyššie riziko vzniku kardiovaskulárnych ochorení, ako aj vyššiu prevalenciu dyslipidémie. Z tradičných rizikových faktorov aterosklerózy zohráva kľúčovú úlohu dyslipidémia vo všetkých štádiách chronického obličkového ochorenia. Štúdie poukazujú na to, že dyslipidémia vedie k progresii renálneho poškodenia prostredníctvom rozvoja glomerulosklerózy a tubulointersticiálnych lézií spolu s akceleráciou aterosklerózy.

Hypolipidemická liečba môže znížiť riziko dyslipidémiou indukovaného obličkového poškodenia a kardiovaskulárnych príhod. Klinické randomizované štúdie v uvedenej populácii pacientov majú za úlohu zodpovedať kľúčové otázky, týkajúce sa efektívnosti a bezpečnosti hypolipidemickej liečby, vzťahu ovplyvnenia dyslipidémie k zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality, ako aj k pleiotropnému efektu hypolipidemickej liečby (protizápalový efekt a efekt na redukcii progresie obličkového ochorenia).

Veľmi dobre je preštudovaný vzťah hypolipidemickej liečby u pacientov po transplantácii obličky. Okrem veľkého počtu malých štúdií máme k dispozícii výsledky veľkej randomizovanej, placebom kontrolovanej štúdie **ALERT** (The Assessment of Lescol in Renal Transplantation), v ktorej u pacientov po transplantácii obličky po podávaní fluvastatínu od 40 do 80 mg denne došlo k 32 % redukcii LDL-C oproti placebovej skupine.

U pacientov v 2. - 4. štádiu chronického obličkového ochorenia máme dostupné údaje z post hoc analýzy štúdie **CARE** (the Cholesterol and Recurrent Events study). U 1 711 pacientov s hodnotami klérens kreatinínu < 75 ml/min bol zaznamenaný 28 % pokles výskytu infarktu myokardu a fatálnych kardiovaskulárnych príhod v skupine liečenej pravastatínom pri štatisticky nevýznamnej zmene celkovej mortality.

Najnovšie údaje máme k dispozícii zo štúdie **4D** (Deutsche Diabetes Dialyse Studie) (randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia u 1 255 diabetikov 2. typu na chronickej hemodialýze). Z týchto pacientov bolo 619 liečených 20 mg atorvastatínu počas 4 rokov. Liečba statínom bola bezpečná a viedla k 42 % redukcii LDL-C. Napriek tomu došlo iba k štatisticky nevýznamnej

8 % redukcii kombinovaného endpointu (kardiovaskulárnej mortality, nefatálneho infarktu myokardu, fatálnej a nefatálnej náhlej cievnej mozgovej príhody). Negatívne výsledky 4D štúdie môžu byť podľa vysvetlenia investigátorov spôsobené významnejšie rozvinutým kardiovaskulárnym ochorením u chronicky hemodialyzovaných diabetikov a zároveň tým, že terapia statínom bola indikovaná veľmi neskoro.

Rozdiely v rizikových faktoroch pre cievnu mozgovú príhodu a ischemickú chorobu srdca, lipidy a cievna mozgová príhoda

J. Gaziano (USA) upozornil na fakt, že rizikové faktory rozvoja cievnej mozgovej príhody (CMP) a ischemickej choroby srdca (ICHS) majú určitú podobnosť, ale nie sú identické. Zatiaľ čo ICHS reprezentuje jednoduchý etiologický proces, CMP môžu mať rôzny pôvod (napr. v USA je 85 % CMP ischemického pôvodu a 15 % pôvodu hemoragického, presne opačná situácia je však v ázijských populáciách). Ischemická CMP je dôsledkom aterosklerotického postihnutia cerebrovaskulárneho riečiska alebo embolizácie. Fibrilácia predsiel, infarkt myokardu (IM), srdcové zlyhanie ako prejavy ICHS sú závažnými rizikovými faktormi pre rozvoj ischemickej CMP. Počet hemoragických CMP je podstatne nižší (ako sme už spomenuli), takže aj rizikové faktory pre ich rozvoj sú menej objasnené.

Rizikové faktory pre ICHS a CMP môžeme rozdeliť na dve skupiny: neovplyvniteľné (vek, pohlavie) - predikujú riziko - a ovplyvniteľné (fajčenie, arteriálna hypertenzia) - predikujú riziko, ale zároveň sú aj cieľom intervencie. Mužské pohlavie predstavuje vyššie riziko rozvoja ICHS, muži majú taktiež vyššie riziko rozvoja ischemickej CMP. Ženy majú vyššie riziko rozvoja hemoragických CMP. Na populačnej úrovni u mužov na 2 - 3 prekonané IM pripadá 1 CMP, u žien je pomer veľmi blízky - 1 : 1. Vplyv migrény na riziko rozvoja IM a CMP varíruje medzi mužským a ženským pohlavím.

Niektoré rizikové faktory sú prediktormi rozvoja ICHS, ako aj CMP, ale úroveň asociácie býva rozdielna (AHT má vyššiu asociáciu s CMP, kým dyslipidémia má užší vzťah k riziku rozvoja ICHS). Zatiaľ čo vzťah medzi celkovým cholesterom a rizikom ICHS je lineárny, vzťah medzi rizikom CMP a celkovým cholesterolom má tvar krivky U (priamy vzťah pre ischemickú

CMP a inverzný vzťah pre hemoragickú CMP). To by mohlo aj vysvetliť, prečo majú ázijské populácie s historicky nízkymi hodnotami LDL-C vysoké riziko rozvoja hemoragickej CMP.

Medzi ďalšie modifikovateľné rizikové faktory patrí konzumácia alkoholu. Umiernená konzumácia alkoholu pôsobí kardio-protéktívne, vzťah k CMP je však podstatne komplikovanejší. Súčasné údaje poukazujú na protéktívny efekt umiernennej konzumácie alkoholu na ischemickú CMP, ale na zvýšenie rizika vo vzťahu k hemoragickej CMP.

Ďalším modifikovateľným rizikovým faktorom je diabetes mellitus. Výsledky z Framinghamskej štúdie poukazujú na to, že dobrá glykemická kompenzácia má priamy vzťah k redukcii rizika ICHS, ale redukcia rizika sa nezistila vo vzťahu k CMP. Výsledky početných štúdií poukazujú na vzťah medzi zvýšeným BMI a rizikom ICHS a ischemickej CMP, limitované dáta existujú pre vzťah BMI a hemoragickú CMP.

P. Amarengo (Francúzsko) uviedol prehľad metanalýzy údajov zo statínových štúdií (viac ako 90 000 pacientov), zameranej na vzťah statínov a poklesu LDL-C k prevencii CMP. Relatívne riziko redukcie pre CMP bolo 21 % bez rozdielu medzi štúdiami, fatálne CMP sa zredukovali nesignifikantne o 9 %, počet hemoragických CMP sa nezvýšil. Efekt statínov bol úzko spojený s redukciami LDL-C, jeho redukcia vysvetľuje 34 až 80 % sledovaného benefitu, pričom ponecháva priestor aj pre pleiotropné účinky statínov. Každá redukcia LDL-C o 10 % viedla k redukcii rizika všetkých CMP o 13,2 % (údaje z HPS, CARDS, ASCOT). Zatiaľ nemáme údaje o benefite podávania statínov v prevencii rekurentných CMP. V súčasnosti máme dostupné údaje, založené na medicíne dôkazov, pre podávanie statínov u pacientov po prekonanom IM a s rizikom vzniku CMP aj pri „normálnych“ hladinách cholesterolu. Donedávna neexistovali jasné odporúčenia pre užívanie statínov u pacientov po prekonanej ischemickej CMP bez prekonanej koronárnej príhody (80 % pacientov s ischemickou CMP). Odpoveď na túto otázku dala veľká randomizovaná, placebo kontrolovaná štúdia SPARCL (The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels), ktorej výsledky prvýkrát uverejnili v máji 2006, predniesli aj na ISA 2006 a publikovali v auguste 2006 (N Engl J Med. 2006; 355: 549-559). V tejto štúdiu u pacientov s CMP alebo

tranzitórnym ischemickým atakom (TIA) užívajúcich 80 mg atorvastatínu došlo k redukcii rizika rekurentnej CMP, TIA a kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s placebovou skupinou. Liečbu atorvastatínom sprevádzalo mierne vyššie riziko hemoragických CMP.

Omega-3 masné kyseliny - vzťah ku kardiovaskulárnym ochoreniam

Omega-3 masné kyseliny (MK), dlhoreťazcové, morské MK (eikosapentaénová - EPA, dokosaheptaénová - DHA) sú na scéne prevencie kardiovaskulárnych ochorení už viac ako dvadsať rokov. Vďaka enormnému množstvu epidemiologických, klinických a experimentálnych výskumných dát je práve v súčasnosti vhodné sa zastaviť, zhodnotiť silu a kvalitu týchto údajov, ako aj sformulovať odporúčenia pre súčasnú terapiu a pripraviť nezodpovedané otázky pre budúci výskum - **R. De Caterina** (Taliansko).

Epidemiologické údaje porovnávajúce populácie s rôznymi príjmami omega-3 MK, ako aj longitudinálne štúdie podporujú protéktívnu úlohu omega-3 MK vo vzťahu ku kardiovaskulárnym ochoreniam. Veľmi zjednodušene sa dá zhrnúť, že omega-3 MK pôsobia antiaterogénne, antitrombogénne a antiarytmogénne - **M. de Lorgeril** (Francúzsko).

Priame údaje o antiaterogénnom efekte omega-3 MK pochádzajú z post mortem vykonávaných porovnávacích štúdií (Newman a spol.). Klinické dáta podporujúce redukciu progresie aterosklerózy pri terapii omega-3 MK pochádzajú zo štúdie SCIMO (Study on Prevention of Coronary Atherosclerosis by Intervention with Marine Omega-3 fatty acids), v ktorej sa vykonala kvantitatívna analýza progresie/regresie plaku v koronárnych artériách.

Štúdia JELIS (The Japan EPA Lipid Intervention Study) je prvou veľkou randomizovanou štúdiou testujúcou hypotézu, či dlhodobé používanie vysokopurifikovanej EPA (1 800 mg/deň) prinesie efekt v prevencii kardiovaskulárnych príhod u Japoncov s hypercholesterolémiou - **M. Yokoyama** (Japonsko). Do päťročného sledovania bolo zaradených 18 645 pacientov s hodnotami celkového cholesterolu > 6,5 mmol/l, boli randomizovaní do dvoch skupín užívajúcich statín a EPA alebo iba statín. Primárnym endpointom bol výskyt prvej koronárnej príhody (náhla kardiálna smrť, fatálny a nefatálny IM, nestabilná angína pectoris alebo angioplastika, stent,

koronárny bypass). V EPA skupine v sekundárnej prevencii došlo k významnej 19 % redukcii primárneho endpointu, výsledok v skupine primárnej prevencie pri užívaní EPA bol podobný (18 %), ale nie významne rozdielny. Hladina LDL-C nebola významným faktorom ovplyvňujúcim redukcii kardiovaskulárnych príhod. Nezaznamenal sa štatisticky významný rozdiel medzi oboma skupinami v celkovej a kardiovaskulárnej mortalite (prvý krát boli výsledky tejto štúdie odprezentované v novembri 2005 na AHA sympóziu v Dallase).

E. Berg Schmidt (Dánsko) - dáta z niektorých intervenčných klinických štúdií podporujú hypotézu efektu omega-3 MK na výskyt náhlej koronárnej smrti (DART štúdia, GISSI - Prevenzion trial), kým napríklad údaje zo štúdie JELIS nepotvrdili významný efekt liečby EPA na výskyt náhlej koronárnej smrti. Z hľadiska možnosti prevencie fatálnych arytmií podávaním omega-3 MK existujú taktiež rôznorodé výsledky. Je však dokázané, že pacienti s viac ako jednou arytmiou majú významne nižšie koncentrácie EPA a DHA v sérových fosfolipidoch ako pacienti bez arytmií.

Fytosteroly - nový nástroj v kardiovaskulárnej prevencii

P.J. Jones (Kanada) sa venoval fyziológii a mechanizmu účinku fytosterolov (sterolov a stanolov) - atraktívnych prírodných zložiek stravy. Rastlinné steroly (najčastejšie mixtúra sitosterolu a campesterolu) sa iba veľmi málo odlišujú od cholesterolu, rozdiel existuje v ich metabolizme. Fytosteroly a ich deriváty ovplyvňujú hladinu cholesterolu najpravdepodobnejšie redukcii absorpcie cholesterolu a hepatálnej eliminácie cholesterolu. Mechanizmus spočíva v interferencii s micelárnym transportom cholesterolu do enterocytov, v alterácii expresie celulárneho transportného proteínu vrátane NPC1-L1 (Niemann-pick C1-Like 1 proteín) a ABCG5/G8 proteínu, ktoré „pumpujú“ cholesterol cez bunkovú membránu do enterocytov a hepatocytov. Heterogenita odpovede lipidov na konzumáciu fytosterolov je vysvetľovaná možnými polymorfizmami vo vzťahu k NPC1-L1 a ABCG5/G8 génom.

E.A. Trautwein (Holandsko) poukázal na dáta pochádzajúce z metaanalýzy 41 štúdií. Konzumácia 2,0 - 2,5 g rastlinných sterolov denne (pri konzumácii viac ako 3 g

sterolov denne je len minimálny prídavný benefit, Katan a spol. 2003, optimálna denná dávka je 2 g) vedie k redukcii LDL-C o 10 % v priebehu 3 - 4 týždňov a pri dlhodobej konzumácii tento efekt pretrváva. Hladina HDL-C a TAG nie je ovplyvnená konzumáciou fytosterolov. Na fytosteroly bohaté potraviny zohrávajú významnú aditívnu úlohu v manažmente koncentrácií cholesterolu popri hypolipidemickej diéte a medikamentóznej liečbe (statíny, fibráty). Sú veľmi dobre tolerované. Spočiatku boli fytosterolmi obohacované potraviny založené na tukovej báze, ako napr. margaríny, šalátové dressingy kvôli lepšej rozpustnosti. V súčasnosti sú fytosterolmi obohacované mliečne výrobky (jogurty, jogurtové nápoje, mlieko), ale napríklad aj džúsy.

L. Ose (Nórsko) zhrnul súčasné odporúčania vo vzťahu ku konzumácii fytosterolov. Podľa NCEP ATP-III guidelines z roku 2001 bola odporúčaná ako možnosť terapeutickú voľbu na zníženie LDL-C konzumácia 2 g rastlinných sterolov a stanolov denne. V ISA odporúčaní sa nachádza konštatovanie, že konzumácia fytosterolov môže ovplyvniť zvýšené hladiny LDL-C. Austrálske odporúčania pre manažment dyslipidémii uvádzajú dennú konzumáciu 2 - 3 g rastlinných sterolov. FMS (Finish Medical Society) v roku 2004 konštatovala, že by sme mali vo výžive preferovať potraviny s rastlinnými sterolmi, ale nešpecifikovala bližšie ich denný príjem. FNA (Finish Nutritionists Association) odporúča denne konzumáciu 25g margarínu obsahujúceho sitostanol a sitosterol.

E. Windler (Nemecko) - v štúdiu CORA (Coronary Risk Factors for Atherosclerosis) vyššie koncentrácie fytosterolov pôsobili kardioprotektívne. V multivariačnej analýze vrátane hlavných kardiovaskulárnych rizikových faktorov každý 1 mg/l plazmatických fytosterolov indikoval nezávislý 13 % protektívny efekt na kardiovaskulárne ochorenia.

V súčasnosti boli publikované výsledky placebo kontrolovaných štúdií u detí s familiárnou hypercholesterolémiou a u dospelých so zvýšenými hladinami LDL-C. Avšak stále pociťujeme nedostatok výsledkov štúdií s klinickými kardiovaskulárnymi endpointmi.

E.J. Schaefer (USA) pripomenul v súčasnosti platné odporúčania WHO pre výživu z roku 2003 z pohľadu prevencie ICHS. WHO odporúča denný príjem saturovaných MK < 10 % denného kalorického

príjmu, 5 - 8 % omega-6 MK, 1 - 2 % omega-3 MK, 16 - 24 g vlákniny denne, príjem cholesterolu < 300 mg denne a jednoduchých cukrov < 10 % denného energetického príjmu.

Psychosociálne faktory a ateroskleróza

Psychosociálny stres je dlhé roky identifikovaný ako kardiovaskulárny rizikový faktor, dnes pre toto tvrdenie máme aj dôkazy z veľkých epidemiologických štúdií - **P. Hjaltmarsson** (Švédsko). Psychosociálny stres môže indukovať dysfunkciu hypotalamo-pituitárnej adrenálnej osi, čo môže viesť k zvýšeniu náchylnosti na zápalové ochorenia, napr. aterosklerózu. Z porovnávacích epidemiologických dát vyplýva, že jedným z mechanizmov stojacich za úlohou psychosociálnych faktorov v rozvoji aterosklerózy a kardiovaskulárnych chorôb môže byť oslabená kortizolová odpoveď na stres. Dlhodobý stres produkuje chronickú hyperkortizolémiu s následnou redukcii schopnosti hypotalamo-pituitárnej adrenálnej osi adekvátne reagovať na akútny stres biologicky zmysluplnou produkciou kortizolu. Táto neschopnosť vedie k neadekvátnej inhibícii produkcie metaloproteinázovej matrix (MMP) so zápalovou odpoveďou v aterosklerotických plakoch s možným rozvojom vulnerabilných plakov

ISA 2006 bolo obohatené o premítinové a postmítinové monotematicky zamerané satelitné sympóziá: Fyzická aktivita, cvičenie a kardiovaskulárne zdravie (Bologna), Nové pohľady na aterosklerózu: od patofyziológie k terapii (Miláno), Ateroskleróza: od rozvoja plaku ku klinickému ochoreniu (Neapol), HDL - od základného výskumu k terapii (Parma), Ateroskleróza (Rím), Biologické markery metabolického syndrómu (Madrid) a Prevencia aterosklerózy: perspektívy východnej Európy (Belehrad).

MUDr. Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživu
Špecializovaná ambulancia pre poruchy metabolizmu lipidov
Fakultná NsP Milosrdní bratia, s.r.o.,
Bratislava