

Význam stanovenia hladín triacylglycerolov nezávisle od hladín LDL-cholesterolu u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami

A. Dukát, P. Minárik, S. Oravec

Súhrn

U pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami liečenými statínmi, pri dosiahnutých hladinách triacylglycerolov pod 150 mg/dl, je pri liečbe zistené nižšie riziko rekurentných príhod nezávisle od hladín LDL-cholesterolu. Tieto nové výsledky podporujú všeobecnú koncepciu, že dosiahnutie nízkej hladiny LDL-cholesterolu, ako aj triacylglycerolov môže byť významným liečebným parametrom v ďalšej prognóze pacientov s akútnymi koronárnymi príhodami.

Kľúčové slová

koronárna choroba srdca – lipidy – triacylglyceroly – liečba

Summary

The importance of determination of triglyceride levels independently from the level of LDL-cholesterol in patients with acute coronary syndromes. A lower risk of recurrent events during therapy, independently from the levels of LDL-cholesterol, has been recorded in patients with acute coronary syndromes treated with statins whose levels of triacylglycerols were below 150 mg/dl. These new results corroborate the general concept that achieving a low level of LDL-cholesterol and of triacylglycerols may be a significant therapeutic parametre for further prognosis of patients with acute coronary events.

Keywords

coronary heart disease – lipids – triacylglycerols – therapy

Doposiaľ vieme viac o význame zvýšených hladín celkového a LDL-cholesterolu u pacientov s koronárnou chorobou srdca. Epidemiologické štúdie jednoznačne poukázali na zvýšenie rizika u týchto pacientov. V tejto súvislosti boli navrhnuté aj liečebné postupy, ktoré viedli k významnému zníženiu LDL-cholesterolu a následne aj k zníženiu závažných kardiálnych príhod [1, 2]. Zníženie rizika poklesom LDL-cholesterolu sa vo všeobecnosti udáva medzi 25 – 35 % [3]. Aby sme dosiahli ďalší pokles závažných kardiálnych príhod, bolo by potrebné dosiahnuť aj zníženie reziduálnych zvýšených hladín triacylglycerolov, nakoľko je známy nezávislý vplyv zvýšených hladín triacylglycerolov na koronárne príhody [4, 5].

V súčasnej klinickej praxi rozdeľujeme dyslipoproteinémiu (aj z hľadiska následne zavedenej hypolipidemickej liečby) na hypercholesterolémiu, hypertriacylglycerolémiu a kombinovanú hyperlipoproteinémiu. Práve kombinovaná dyslipoproteinémiu sa v praxi vyskytuje oveľa častejšie než obe vyššie spomenuté formy [6]. Ukazuje sa však, že situácia bude oveľa zložitejšia. Doposiaľ sme nevedeli, aký význam majú zvýšené hladiny triacylglycerolov pri nízkych hodnotách LDL-cholesterolu u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami. Iba nedávno [7] nám čiastočnú odpoveď priniesla analýza zo štúdie PROVE IT-TIMI 22. Je užitočné pripomenúť si jej výsledky, pretože môžu viesť k zavedeniu nových prístupov v liečbe v našej každodennej klinickej praxi.

Dôkazy pozostávajú zo skupiny sledovaných pôvodných pacientov štúdie PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction). Za cieľ si postavila sledovať štandardnú a intenzifikovanú liečbu na zníženie hladín LDL-cholesterolu u skupiny 4 162 mužov a žien, ktorí boli hospitalizovaní pre akútny koronárny syndróm. Výsledky sú nám známe už dlhší čas [8, 9]. Pacienti dostávali randomizačne hypolipidemicкую liečbu. Intenzifikovaná liečba pozostávala z 80 mg atorvastatínu denne a štandardná liečba pozostávala zo 40 mg pravastatínu denne, všetko po dobu 2 rokov. Na pripomenutie, ako je známe, jedno rameno pozostávalo ešte z liečby gatifloxacínu (oproti placebo) vo faktoriálnej analýze.

Priamym stanovením (enzymatickou kolorimetrickou metódou) sa stanovovali celkový cholesterol, triacylglyceroly a HDL-cholesterol. LDL-cholesterol sa vypočítaval podľa známeho vzorca: celkový cholesterol - (triacylglycerol/5 + HDL-cholesterol) [10]. Ak hladina triacylglycerolov prekročila 400 mg/dl, ďalej bol meraný priamo. Stanovené sledované ciele predstavoval združený ukazovateľ: úmrtie, infarkt myokardu alebo rekurentný akútny koronárny syndróm.

V sledovanej kohorte prevažovali muži (79 %), fajčiarov bolo 36 %, vysoký krvný tlak malo 49 %, obéznych bolo 39 %. So zvyšovaním sa hladín triacylglycerolov korešpondovalo zvýšenie LDL-cholesterolu a pokles HDL-cholesterolu v jednotlivých kvintiloch. Štatistické vyhodnotenie ukázalo pozitívnu koreláciu medzi hladinami triacylglycerolov a LDL-cholesterolu (Spearman rho = 0,20; p < 0,0001) a inverznú koreláciu medzi hladinami triacylglycerolov a HDL-cholesterolom (Spearman rho = -0,24; p < 0,0001). V Coxovom modeli sa ako kontinuálne premenné sledovali LDL-cholesterol, non-HDL-cholesterol, triacylglyceroly, HDL-cholesterol a CRP. Univariátnou analýzou bol zistený relatívny pokles rizika s každým poklesom o 10 mg/dl pri LDL-cholesterole o 4 % a pri non-HDL-cholesterole o 4,8 % (p < 0,01). Každý pokles hladiny triacylglycerolov o 10 mg/dl bol spojený s 1,8 % poklesom rizika (p < 0,001). Hodnota triacylglycerolov zostávala vždy vysoko významne asociovaná s úmrtiami, infarktmi myokardu a rekurentnými akútnymi koronárnymi príhodami po kovariátnej analýze pri zahrnutí LDL-cholesterolu (p < 0,001) alebo non-HDL-cholesterolu (p = 0,010). Pri výpočtoch bolo možné sledovať zvlášť aj skupinu pacientov, ktorí predtým nebrali statín (táto skupina mala 2 587 pacientov). Na každé zníženie triacylglycerolov o 10 %, ktoré bolo dosiahnuté počas liečby v prvom mesiaci, bol 2,7 % (p = 0,035) pokles incidencie následných príhod (združeného cieľa).

Štúdia priniesla aj ďalšie dôležité výsledky, ktoré boli potom následne zohľadnené v najnovších platných odporúčaniach [11, 12]. Najzaujímavejším a doposiaľ neznámym nálezom však bolo to, že dokázala zníženie rizika koronárnej choroby srdca u pacientov, ktorí mali pri liečbe nižšie hodnoty triacylglycerolov (pod 150 mg/dl), a to nezávisle od hladín LDL-cholesterolu. Toto zistenie je celkom nové a podporuje koncepciu nutnosti znížiť reziduálne kardiovaskulárne riziko. Toto existuje a je známe z mnohých štúdií v medicíne dôkazov, a to aj napriek liečbe týchto pacientov statínmi [13].

Na každé zníženie hladiny triacylglycerolov pri liečbe o 10 mg/dl bol dokázaný pokles rizika kardiovaskulárnych príhod a úmrtí (združeného cieľa) o 1,6 % (p < 0,001). Okrem toho je dôležitá ešte ďalšia vec: kombinácia nízkej hladiny LDL-cholesterolu (pod 70 mg/dl) a nízkej hladiny triacylglycerolov (pod 150 mg/dl) bola asociovaná s najnižším výskytom kardiovaskulárnych závažných príhod v porovnaní či už s vyššími hodnotami samotného LDL-cholesterolu, samotných triacylglycerolov alebo zvýšených hladín oboch!

Ukazuje sa, že tieto výsledky sú konzistentné i s výsledkami najmenej dvoch ďalších štúdií. Vo veľkej Čínskej štúdií [14] hladina triacylglycerolov predikovala mortalitu na koronárnu chorobu srdca, a to aj u tých pacientov, ktorí mali nízke hodnoty LDL-cholesterolu. Prospektívna Munsterská kardiovaskulárna štúdia [15] stratifikovala aj podľa hladín HDL-cholesterolu a bola takto schopná identifikovať pacientov s vyšším rizikom koronárnej choroby srdca u pacientov s vyššími hodnotami triacylglycerolov (nad 150 mg/dl), a to u všetkých pacientov nezávisle od výšky hodnoty LDL-cholesterolu. Ak vezmeme do úvahy všetky tieto fakty, nízke hladiny LDL-cholesterolu a triacylglycerolov pri liečbe je potrebné dosiahnuť u pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami tam, kde reziduálne riziko ICHS ostáva vysoké napriek všetkým posledným diagnostickým a liečebným možnostiam [16].

Z tohto dôvodu v najbližšom čísle zvlášť rozoberieme, ako definujeme vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko (napriek liečbe pacientov statínmi), pretože vo všeobecnosti sa s týmto v klinickej praxi nezaobráame, ale pre prognózu kardiaka je určujúce. Dokonca sa s hladinou triacylglycerolov niekde ráta ako s biomarkerom pre koronárnu chorobu srdca a celého procesu aterosklerotických zmien. Spomeňme aspoň významnú proporciu rizikových pacientov, kde tento lipoproteínový typ je konštantne prítomný (diabetes mellitus, hypertenzia, obezita a metabolický syndróm vôbec). Ako ukázala štúdia PROVE IT-TIMI 22, je možné znížiť incidenciu rekurentných koronárných príhod o 2,3 % na každé zníženie hladiny triacylglycerolov o 10 mg/dl. Toto poukazuje na ďalšie možné spôsoby liečby a ďalšie zníženie koronárneho rizika pacientov. Zníženie nielen samotného LDL-cholesterolu, ale oboch, ako LDL-cholesterolu, tak aj triacylglycerolov [7]. Ako možnosť liečby sa tu javí napríklad pridanie omega-3 mastných kyselín ku statínu, ktoré sú kardioprotektívne a vo vyšších dávkach znižujú aj hladiny triacylglycerolov [17, 18]. Alebo napríklad pridanie fibrátu či niacinu [19, 20]. Všeobecne povedané, nízke hladiny LDL-cholesterolu, CRP a triacylglycerolov je treba dosiahnuť u všetkých pacientov s akútnymi koronárnymi syndrómami, nakoľko všetky spájajú lipidy, zápal a trombózu do jedného spoločného rizika – aterosklerotických zmien.

Literatúra

1. LaRosa JC. Understanding risk in hypercholesterolemia. Clin Cardiol 2003; 26(1 Suppl 1): 13 - 16.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. Lancet 2005; 336(9493): 1267 - 1278.
3. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282(24): 2340 - 2346.
4. Criqui MH, Heiss G, Cohn R et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. N Engl J Med 1993; 328(17): 1220 - 1225.

5. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115(4): 450 – 458.
6. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. *Circulation* 1992; 85(1): 37 – 45.
7. Miller M, Cannon CP, Murphy SA et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(7): 724 – 730.
8. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(8): 1405 – 1410.
9. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1495 – 1504.
10. Friedewald WT, Levy RI, Fredricson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18(6): 499 – 502.
11. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III.) final report. *Circulation*. 2002; 106(25): 3143 – 421.
12. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(3): 720 – 732.
13. Fruchart JC, Sacks F, Hermans M. Residual Risk Reduction Initiative. Call to action. Budapest 2008.
14. He Y, Lam TH, Li LS et al. Triglyceride and coronary heart disease mortality in a 24-year follow-up study in Xi'an, China. *Ann Epidemiol* 2004; 14(1): 1 – 7.
15. Assmann G. Pro and con: high-density lipoprotein, triglycerides, and other lipid sub-fractions are the future of lipid management. *Am J Cardiol* 2001; 87(5A): 2B – 7B.
16. Giugliano RP, Braunwald E. The year in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48(2): 386 – 395.
17. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded end point analysis. *Lancet* 2007; 369(9597): 1090 – 1098.
18. Harris WS, Bulchandani D. Why omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006; 17(4): 387 – 393.
19. Brown BG, Boden W. AIM-HIGH Clinical Study. Accelerator [online]. Dostupné z: <http://accelerator.axioresearch.com/aim-high/>.
20. Linton MF, Fazio S. The role of fibrates in managing hyperlipidemia: mechanisms of action and clinical efficacy. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6(2): 148 – 157.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.
doc. MUDr. Stanislav Oravec, CSc.
MUDr. Peter Minárik

II. Interná klinika LFUK a FNŠP
v Bratislave