

Iniciatíva R3i založená na zníženie vysokého reziduálneho kardiovaskulárneho rizika na Slovensku

A. Dukát

Súhrn

Iba prednedávnom zverejnená oficiálna Zdravotnícka ročenka za rok 2008 znovu ukázala, že srdcovocievne ochorenia na Slovensku predstavujú najzávažnejší medicínsky problém, a tento sa trvale nedarí v spoločnosti významným spôsobom vyriešiť. Odráža sa vo veľmi vysokej kardiovaskulárnej mortalite, ktorá patrí vôbec ku najvyšším v Európe. Posledné dva kongresy Európskej kardiologickej spoločnosti v rokoch 2008 v Mníchove a 2009 v Barcelone sa cielene už venovali problému zníženia reziduálneho kardiovaskulárneho rizika. R3i predstavuje integrovaný experimentálny, epidemiologický, klinický i farmakologický prístup zameraný na jeho zníženie u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom aj v prípadoch liečby podľa princípov medicíny dôkazov.

Kľúčové slová

ateroskleróza – kardiovaskulárna mortalita – reziduálne riziko

Summary

The R3i initiative founded to reduce the high residual cardiovascular risk in Slovakia. The recently released Statistical Health Report of 2008 showed once again that high cardiovascular morbidity and mortality in Slovakia remains severe medical problem that the society fails to resolve. This is reflected in high cardiovascular mortality that is among the highest in Europe. The last two congresses of the European Society of Cardiology in 2008 in Munich and 2009 in Barcelona focused specifically on the issue of lowering residual risk. The R3i initiative represents an integrated experimental, epidemiological, clinical and pharmacological approach aimed at lowering the residual risk in high-risk cardiovascular patients treated according to evidence-based principles.

Keywords

atherosclerosis – cardiovascular mortality – residual risk

ÚVOD

21. 6. 2008 v Budapešti vyše 500 odborníkov pracujúcich v oblastiach kardiovaskulárnej prevencie, epidemiológie, kliniky a liečby založilo iniciatívu, ktorá bola neskôr nazvaná R3i. Tri „R“ znamenajú Residual Risk Reduction [1]. Zakladajúcimi odborníkmi predstavujúcimi aj tzv. koordinačnú radu R3i boli profesor F. M. Sacks (USA), profesor J. Ch. Fruchart (Francúzsko) a profesor G. Assmann (Nemecko). Za Českú republiku sa na tejto zakladajúcej schôdzi zúčastnili profesorka H. Rosolová a profesor R. Češka, za Slovensko autor tohto príspevku. Články typu tzv. position paper napísali profesorka H. Rosolová (2009) a profesor A. Dukát (2008) [2]. Prípravný výbor R3i v Českej republike tvoria prof. H. Rosolová, prof. R. Češka, prof. M. Souček, doc. V. Soška, prof.

V. Bláha, dr. Z. Hamouz, prof. Š. Svačina, prof. H. Vaverková a dr. M. Vrablík, na Slovensku prof. A. Dukát, dr. L. Fábryová a prof. J. Murín.

Úvodný grant na R3i iniciatívu pre Európu v Budapešti poskytla centrála firmy Solvay, ktorá bola poverená aj vedením odborných sympózií na kongresoch Európskej kardiologickej spoločností (Berlín 2008, Barcelona 2009) [4]. Tam sa problematika reziduálneho kardiovaskulárneho rizika podrobne rozoberala a na poslednom kongrese ESC už priniesla aj prvé epidemiologické údaje z Európy.

V podmienkach Slovenska boli hlavné aktivity R3i zamerané na organizáciu prednášok na odborných akciách, kongresoch odborných spoločností a monotematicky zameraných sympóziách. Problematika znižovania reziduálneho

rizika bola prezentovaná na kongresoch SKS, SIS a SAA. Interaktívne semináre prebehli na deviatich miestach na Slovensku (Bratislava, Banská Bystrica, Košice, Prešov, Michalovce, Lučenec, Martin, Trenčín a Nitra), kde sa ich zúčastnilo celkovo 272 lekárov. Monotematické semináre prebehli v Bratislave (prednášala z ČR profesorka Hana Rosolová) a v Košiciach (prednášal z ČR profesor Richard Češka), kde sa ich zúčastnilo celkovo 237 lekárov. Celková účasť spolu teda predstavovala až 509 lekárov. Z tejto problematiky boli dve zahraničné prezentácie (obe formou posterov) na kongrese ESH 12. – 16. 6. 2009 v Miláne a kongrese EFIM 27. – 31. 5. 2009 v Istanbuli.

V tomto roku R3i bude opäť spolupracovať s odbornými spoločnosťami SKS, SIS a SAA: 11. 2. 2010 v Brati-

slave na XVIII. kongrese NTPA (organizuje SAA), 9. – 11. 6. 2010 na VIII. kongrese SIS, 14. – 16. 5. 2010 na XI. poľsko-slovenských internistických dňoch (organizuje SIS) a na jesennom kongrese SKS v Bratislave.

DEFINOVANIE PROBLÉMU

Epidemiologické štúdie jednoznačne definovali hypertenziu, dyslipoproteinémiu a diabetes mellitus ako tri hlavné rizikové faktory pre vznik kardiovaskulárnych ochorení. Ich kontrola v Európe je nedostatočná, a ako ukázali výsledky poslednej epidemiologickej štúdie EUROASPIRE III, situácia sa ani s postupujúcimi rokmi vôbec nezlepšuje. Je potom len samozrejmosťou, že to má svoj negatívny dopad na vývoj morbidít a mortality v Európe [5], Slovensko nevyvímajúc [6,7].

Reziduálne riziko kardiovaskulárnych ochorení predstavuje mieru rizika závažnej cievnej príhody u osoby s liečnou dyslipidémiou, artériovou hypertenziou, metabolickým syndrómom a ďalšími rizikovými faktormi. Je dokázané, že aj napriek liečbe uvedených základných ochorení títo pacienti nielenže dostanú závažné kardiovaskulárne príhody, ale na ne aj zomrú, pritom veľkosť predstavuje celé tri štvrtiny [8].

Hlavnými cieľmi iniciatívy R3i sú podpora výskumu, vzdelávania a komunikácie. Skupina troch zahraničných expertov vyzvala lekárov zamerať sa na plnenie programu na zníženie celkového, globálneho reziduálneho rizika.

V teoretickej rovine preto rozlišujeme reziduálne riziko týkajúce sa artériovej hypertenzie, dyslipidémie či diabetes mellitus. Celkové reziduálne kardiovaskulárne riziko je potom dané súčtom rizika nedostatočne ovplyvnených rizikových faktorov. Toto má podstatný význam a následne sa premieta do každodennej klinickej praxe, pretože potom podmieňuje vysokú kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu.

SÚČASTI REZIDUÁLNEHO KARDIOVASKULÁRNEHO RIZIKA

Základné trio, artériová hypertenzia, diabetes mellitus a dyslipidémia, sa

podieľajú na globálnom kardiovaskulárnom reziduálnom riziku najvyššou váhou. Poznámky ku jednotlivým jej zložkám:

Artériová hypertenzia

Medzi možné príčiny vysokého reziduálneho rizika u pacientov s artériovou hypertenziou liečených a sledovaných v klinických štúdiách možno zahrnúť:

- nedosiahnutie optimálnej kontroly krvného tlaku
- nedosiahnutie kontroly ambulantného krvného tlaku
- nedosiahnutie kontroly alebo dosiahnutie iba čiastočnej kontroly rizikových faktorov spojených s artériovou hypertenziou
- liečba bola započatá príliš neskoro.

Účinná liečba artériovej hypertenzie preukázala jednoznačné pokroky v poklese závažných kardiovaskulárnych príhod, predovšetkým náhlejšej mozgovej príhody, srdcového zlyhávania, infarktu myokardu i koronárnej choroby srdca. Napriek veľkým pokrokom v liečbe artériovej hypertenzie má táto stále zatiaľ viaceré nevyriešené problémy. Predstavujú hlavne:

- reziduálne riziko
- problémy pri dosiahnutí cieľových hodnôt krvného tlaku
- nízka kontrola krvného tlaku v skupine hypertonikov všade na svete
- nedostatočné dôkazy o dlhodobej ochrane pri liečbe
- prítomnosť fenoménu J krivky
- veľmi častá asociácia s ostatnými rizikovými faktormi.

Väčšina pacientov s artériovou hypertenziou má spolupritomnú dyslipidémiu, zvlášť jej aterogénne formy [9–11]. Aj posledné tohtoročné inovované odporúčania ESC/ESH preto indikujú u nich aj hypolipidemickú liečbu [12]. Má však aj svoje limitácie [13]. Medzi možné príčiny vysokého reziduálneho rizika v štúdiách u pacientov s artériovou hypertenziou pri liečbe statínmi sa uvažuje o nasledovných limitáciách:

- nedosiahnutie optimálneho poklesu hladín LDL cholesterolu
- pretrvávajúce aterogénnej dyslipidémie:
 - nízkej hladiny HDL-cholesterolu
 - vysokej hladiny triacylglycerolov
- liečba bola započatá príliš neskoro.

Diabetes mellitus

Zahrňuje aj mikrovaskulárne komplikácie sprevádzajúce diabetes mellitus (nefropatia, retinopatia a neuropatia), ktoré síce majú odlišnú patogenézu než makrovaskulárne, ale riziko ich progresie môžeme dokázateľne ovplyvniť intervenciou základných rizikových faktorov aterosklerózy. Zhoršujú kvalitu života pacientov s týmto základným ochorením, ale im aj významne skrátujú život. Tiež je dokázané, že v patofyziológii ochorenia prebiehajú ako makrovaskulárne, tak aj mikrovaskulárne zmeny súčasne a navzájom sa podmieňujú a ovplyvňujú [13].

Pri intenzívnej liečbe tohto základného ochorenia sa v súčasnosti podarí ovplyvniť približne iba štvrtinu makrovaskulárnych príhod, v oblasti mikrovaskulárnych príhod je však situácia podstatne horšia [7]. Vysoké reziduálne riziko nedokáže podstatným spôsobom ovplyvniť ani intenzívna kontrola glykémie (HbA_{1c}), ani pridané hypolipidemiká v monoterapii (statíny či fibráty). Väčšina zo závažných príhod, ktoré sa v randomizovaných klinických štúdiách vyskytli, zostala liečbami neovplyvnená [3].

Dyslipidémia

Dnes sa najväčšia pozornosť v oblasti redukcie reziduálneho rizika obracia ku dyslipidémiam a možnostiam ich účinného ovplyvnenia [2,4].

Liečba statínmi dostatočne preukázala svoju účinnosť, a statíny sa tak stali základom liečby pacientov s vysokým rizikom v sekundárnej prevencii. V štandardných dávkach dokázali znížiť kardiovaskulárne riziko o 20 – 35 %, ale reziduálne riziko stále ostalo veľmi vysoké – medzi 65 – 80 %. Ale ani intenzifikovaná liečba statínmi vo vysokých dávkach v monoterapii nedokáže toto reziduálne riziko dostatočne ovplyvniť.

A to zvlášť v skupine pacientov s diabetes mellitus, až 70 % kardiovaskulárneho rizika nie je možné ovplyvniť liečbou samotným statínom [13].

Dodatočný aditívny benefit pri liečbe statínmi možno dosiahnuť pridaním ďalších liečiv do kombinovanej liečby vo farmakoterapii, napríklad fenofibrát, niacín, omega-3 mastné kyseliny, ezetimib, darapladib atď.

Ukazuje sa, že v epidemiológii kardiovaskulárnych ochorení a kardiovaskulárnej prevencii dnes stojíme na križovatke ciest. Týka sa to vlastne celej sekundárnej prevencie. Možnosti doterajšej farmakoterapie ukazujú ešte na veľmi veľké rezervy, ktoré boli nazvané globálnym reziduálnym kardiovaskulárnym rizikom. Tak, ako sme tomu boli svedkami vo farmakoterapii artériovej hypertenzie (využitie kombinovanej hypotenzívnej liečby), to isté sa teraz očakáva v liečbe dyslipoproteinémií –

využitie možností, ktoré prináša kombinovaná hypolipidemická liečba [14,15].

Literatúra

1. Sacks F. Residual cardiovascular risk-macrovacular. Inaugural R3i meeting: State of the science 21. 6. 2008. Budapest. Book of abstracts.
2. Dukát A. Reziduálne kardiovaskulárne riziko - závažný problém, ktorý si bude vyžadovať nové liečebné prístupy. *Cardiol* 2008; 17(6): 229-233.
3. Vrablík M. Reziduálny riziko: nový cieľ kardiovaskulárnej prevencie. *Súč Klin Pr* 2009; 2: 37-42.
4. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. The residual risk initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5(4): 319-335.
5. Euroaspire III. Euro Heart Survey. Vienna 2007. Dostupné z: <www.escardio.org>.
6. Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2008. NCZI Bratislava 2009.
7. Németh F. Geriatria a geriatrické ošetrovateľstvo. Martin: Osveta 2009.
8. Libby P. The forgotten majority: unfinished business in cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(7): 1225-1228.
9. Oravec S. Identifikácia subpopulácií LDL triedy – aktuálny prínos v diagnostike porúch metabolizmu

lipoproteínov a ochorení kardiovaskulárneho systému. *Med Milit Slov* 2006; 8(1): 32-34.

10. Luknár M, Goncalvesová E, Lesný P et al. Koncentrácia sérových lipoproteínov v súvislosti s pokročilým srdcovým zlyhávaním. *Cardiol* 2005; 14(6): 307-312.
11. Luknár M, Goncalvesová E, Lesný P et al. Dyslipoproteinémia v kontexte srdcového zlyhávania. *Cardiol* 2004; 13 (Suppl 1): 21S-22S.
12. Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force Document. *J Hypertens* 2009; 27: 2121-2158.
13. Krahulec B. Diabetická neuropatia. Úloha mikrocirkulácie pri vzniku diabetickej nohy. *Slov Lek* 1995; 5: 2-19.
14. Zimmet P. Diabetes: from Cinderella to public health enemy number 1. Editorial. *Met S Insights* 2007; 11: 2-9.
15. Yusuf S, Cairns AJ, Camm EL et al. Evidence Based Cardiology. 2nd ed. London: BMJ Books 2003.

prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC

II. Interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava
andrej.dukat@faneba.sk