

Indikátory zánětu u pacientů s koronární aterosklerózou – editorial

F. Málek

Kardiovaskulární centrum Nemocnice Na Homolce Praha, přednosta prim. MUDr. Ivo Skalský, MBA

Samoš M et al. Indikátory zápalu u pacientov s koronárnou aterosklerózou – úloha usCRP v diagnostike a predikcii prognózy ochorenia. *Vnitř Lék* 2013; 59(12): 1057–1064.

Přehledový článek shrnuje problematiku C-reaktivního proteinu stanoveného ultrasenzitivní metodou (hsCRP) v predikci závažných kardiovaskulárních příhod. V současné době nejsou pochybnosti o tom, že koncentrace hsCRP, stejně jako dalších ukazatelů zánětu, předpovídají riziko a závažnost aterosklerotického postižení koronárních i periferních tepen [1,2].

Zvýšené koncentrace hsCRP předpovídají riziko závažných vaskulárních příhod jak v primární, tak v sekundární prevenci, a to nezávisle na dalších rizikových faktorech aterosklerózy.

Autoři článku mimo jiné dokladují význam stanovení hsCRP na výsledcích studie JUPITER [3,4]. Podívejme se na studii JUPITER z pohledu hsCRP podrobněji. Efekt léčby statinem na snížení koncentrace hsCRP byl znám z řady předcházejících prací. Např. ve studii ANDROMEDA byl u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a koncentrací hsCRP $\geq 2,0$ mg/l rosuvastatin v dávkách 10 mg a 20 mg efektivnější na snížení koncentrace hsCRP než atorvastatin (v dávce 10 mg a 20 mg). Rosuvastatin 20 mg snížil koncentraci hsCRP o 52 % během 16 týdnů léčby.

Vraťme se ke studii JUPITER. Cílem studie JUPITER bylo zjistit dopad léčby statinem u pacientů s nízkou koncentrací

LDL-cholesterolu a zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, které bylo definováno zvýšenou koncentrací hsCRP, na výskyt závažných kardiovaskulárních příhod u jedinců v primární prevenci. Do studie byli zařazeni muži nad 50 let a ženy nad 60 let věku s koncentrací LDL-cholesterolu $< 3,4$ mmol/l a CRP $\geq 2,0$ mg/l a koncentrací triglyceridů $< 5,7$ mmol/l. Hlavními vylučovacími kritérii ze studie bylo předchozí užívání statinů, anamnéza kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příhody, chronické zánětlivé onemocnění a zvýšená aktivita kreatinkinázy nad trojnásobek horní hranice normy. Z počtu více než 90 000 pacientů byli randomizováni 17 802 pacienti k terapii rosuvastatinem 20 mg denně nebo k placebo. Průměrný věk souboru byl 66 let a 62 % pacientů byli muži, průměrný BMI byl 28 kg/m² a téměř 16 % jedinců byli kuřáci. Průměrná koncentrace LDL-cholesterolu před léčbou byla 2,79 mmol/l a koncentrace hsCRP byla 4,3 mg/l. Studie JUPITER byla předčasně ukončena za necelé 2 roky pro příznivý efekt rosuvastatinu na výskyt závažných vaskulárních příhod (infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, arteriální revaskularizace, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris, úmrtí z kardiovaskulárních příčin). Rosuva-

statin ve srovnání s placebem snížil riziko závažné vaskulární příhody o 44 % (snížení relativního rizika, $p < 0,0001$). Přitom léčba rosuvastatinem byla spojena se snížením koncentrace LDL-cholesterolu o 50 % během prvních 12 měsíců a koncentrace hsCRP byla snížena o 37 %.

Zdá se tedy, že léčebné snížení koncentrace hsCRP pomocí intenzivní hypolipidemické terapie snižuje riziko závažných kardiovaskulárních příhod. Platí však tento závěr pro všechny pacienty se zvýšenou koncentrací hsCRP?

Pokusme se na tuto otázku odpovědět s pomocí další studie s rosuvastatinem, s pomocí výsledků studie CORONA [6]. Do této studie bylo randomizováno 5 011 pacientů starších 60 let s chronickým systolickým srdečním selháním ischemické etiologie s ejekční frakcí levé komory menší než 40 %, a to k léčbě 10 mg rosuvastatinu nebo placebo. Primárním výsledkem byl dopad léčby rosuvastatinem na kombinaci: kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu a nefatální cévní mozková příhoda. Průměrná koncentrace LDL-cholesterolu na začátku studie byla 3,54 mmol/l (v placebové skupině 3,56 mmol/l) a průměrná koncentrace hsCRP byla 3,5 mg/l (tedy vyšší koncentrace LDL-cholesterolu

a nižší koncentrace hsCRP ve srovnání s populací studie JUPITER). Přestože dopad léčby rosuvastatinem na koncentraci LDL-cholesterolu a hsCRP byl velmi příznivý, nedošlo k významnému ovlivnění primárního sledovaného ukazatele. Již po 3 měsících snížila aktivní léčba rosuvastatinem koncentraci LDL-cholesterolu o 45 % (zatímco placebo bylo zcela bez efektu) a koncentraci hsCRP o 25 % a ke konci sledování (průměrná doba 36 měsíců) o 37 % (rozdíl mezi skupinami, $p < 0,0001$). Dopad léčby na výskyt závažné kardiovaskulární příhody (KV mortalita + nefatální IM + nefatální CMP) však nebyl statisticky významný (snížení rizika o 8 %, $p = 0,12$). Tento výsledek byl vysvětlován poměrně nízkým výskytem kardiovaskulárních příhod u této populace pacientů s ischemickou chorobou srdeční, kteří se dostali již do stadia chronického srdečního selhání. Až následná analýza ukázala, že léčba rosuvastatinem ve srovnání s placebem příznivě ovlivnila výskyt kombinovaného výsledku fatální a nefatální

infarkt myokardu a fatální a nefatální CMP (snížení rizika o 16 % na hladině významnosti $p = 0,05$), tento ukazatel však nebyl definován v plánu studie. Rosuvastatin však velmi příznivě ovlivnil riziko následné hospitalizace z jakékoli příčiny ($p = 0,007$), riziko hospitalizace z kardiovaskulárních příčin ($p < 0,001$) a riziko hospitalizace pro srdeční selhání ($p = 0,01$).

C-reaktivní protein (hsCRP) tedy může sloužit nejen jako ukazatel rizika, ale i jako léčebný cíl, vždy však záleží na sledované populaci. Léčba, která ovlivní koncentraci hsCRP v primární prevenci, může mít tedy větší dopad na snížení rizika vaskulárních příhod než léčba pacientů se srdečním selháním, kdy riziko zejména fatálních vaskulárních příhod je nižší a příčinou úmrtí je častěji selhání srdce jako pumpy nebo náhlá arytmiická smrt než fatální kardiovaskulární nebo cerebrovaskulární příhoda.

Literatura

1. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a com-

parison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. JAMA 2001; 285: 2481–2485.

2. Ošťádal P. C-reaktivní protein – molekula, která změnila kardiologii. Editorial k článku Dvořáková A et al. Ultrasenzitivně měřený C-reaktivní protein – nový parametr kardiovaskulárního rizika. Vnitř Lék 2004; 50: 852–857.

3. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) – Can C-Reactive Protein Be Used to Target Statin Therapy in Primary Prevention? Am J Cardiol 2006; 97: 33A–41A.

4. Rocker PM. JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195–2207.

5. Betteridge DJ, Gibson JM, Sager PT. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (< 2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study). Am J Cardiol 2007; 100: 1245–1248.

6. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al. CORONA Group. Rosuvastatin in Older Patients with Systolic Heart Failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248–2261.

doc. MUDr. Filip Málek, Ph.D., MBA

www.homolka.cz

e-mail: Filip.Malek@homolka.cz

Doručeno do redakce: 20. 4. 2013

**Na www.vnitrnilekarstvi.cz
naleznete v záložce On-line publikace
ještě následující příspěvek:**

Z ODBORNÉ LITERATURY

Perušičová J, Mohr P.

Diabetes mellitus a deprese, demence (DM 3. typu).

Praha: Maxdorf 2013, 147 stran, ISBN 978-80-7345-357-2.