

ESC Congress 2017

26.–30. august 2017, Barcelona, Španielsko

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Tohtoročný kongres Európskej kardiologickej spoločnosti sa uskutočnil v architektonicky zaujímavom kongresovom centre katalánskej metropoly Barcelony a bol ako už zvyčajne dobre organizovaný. Zúčastnilo sa ho asi 30 000 odborníkov z rôznych krajín.

Pre čitateľov vyberám niektoré informácie, ktoré zazneli v prednáškach v jednotlivých sekciách a ktoré považujem za zaujímavé.

Pôsobenie kardiovaskulárnych rizikových faktorov na zdravie občanov Ovplyvňujú kardiovaskulárne rizikové faktory kognitívne schopnosti občanov? (Rovio SP Turku, Fínsko)

Isté epidemiologické štúdie/prehľady poukazujú na to, že dlhodobá (od detstva po stredný vek) expozícia vysokému krvnému tlaku, dyslipidémii a fajčeniu, sa asocjuje s poklesom kognitívnych schopností v neskoršom (vyššom) veku. Iné štúdie na zvieracích modeloch preukázali asociáciu medzi prítomnosťou spomínaných rizikových faktorov a kognitívnou výkonnosťou zvierat – zvieratá vystavené hypertenzii (potkan), vysoko tukovej diéte (myši) preukazujú pokles kognitívnej výkonnosti. Mechanizmy pôsobenia rizikových faktorov na úroveň kognície nie sú zatiaľ objasnené. Podľa výsledkov animálnych experimentov sa uvažuje, že uvedené rizikové faktory poškodzujú neuronálne i vaskulárne štruktúry mozgu. Hypercholesterolémie asi ovplyvňuje expresiu génov v mozgu, ktoré sú zodpovedné za „mechanizmy učenia sa, pamäti, či neurodegenerácie“. Iné experimenty naznačujú, že hypercholesterolémia vyvoláva v mozgu zápalové prejavy ktoré asociujú s poruchou metabolizmu „beta-amyloidu“. Experimenty s expozíciou potkanov cigaretovému dymu preukázali u zvierat indukciu oxidatívneho stresu, ktorý podporuje cerebrálne zápalové zmeny, a tie vedú k neuropatologickým zmenám (k akumulácii beta-amyloidu a k fosforylácii, proteínu tau, čo sa asocjuje alebo súvisí s poklesom kognitívnej výkonnosti). Zdá sa teda, že expozícia voči kardiovaskulárnym (KV) rizikovým faktorom (RF) vo včasnom živote osôb môže v neskoršom období života ovplyvniť kognitívnu výkonnosť osoby. Toto potvrdila štúdia (Coronary Artery Risk Development in Young Adults). Čo však zatiaľ nie je jasné, či expozícia „mladých osôb“ rizikovým KV faktorom vyvolá pokles kognície už v mladej dospe-

losti/strednom veku a toto sledovala štúdia YFS (Cardiovascular risk in Young Finns Study).

Štúdia YFS bola longitudinálna populačná štúdia sledujúca stav rizikových KV faktorov od útleho detstva po dospelosť: 3 596 náhodne vybraných detí/adolescentov oboch pohlaví (vo veku 3, 6, 12, 15 a 18 rokov) s 1. vyšetrením v roku 1980. V r. 2011 bolo 2 026 účastníkov podrobených kognitívnemu testovaniu (CANTAB: Canebridge Cognitoun, UK): ťažkosti s vykonaním testu, vizuálna/epizodická pamäť a učenie, pracovná pamäť a riešenie problémov, meranie reakčného času v teste, rýchla vizuálna informácia v teste (všetko komputelizované a validizované testy, pripravené psychológmi). Okrem toho sa využívali štandardné metódy analyzovania prítomnosti rizikových KV faktorov: meranie krvného tlaku, sérových lipidov, váhy a výšky, BMI, fajčenia. Účastníkov rozdelili do 4 podskupín: (1) bez rizikových KV faktorov (2) s jedným rizikovým KV faktorom (3) s dvoma rizikovými KV faktormi a (4) so všetkými (tromi) rizikovými KV faktormi. Všetky dáta boli k dispozícii u 1 901 osôb. Ešte sa zisťoval životný štýl (telesná aktivita) a vykonala sa aj genetická analýza (ApoE genotypizácia). **Výsledky:** (1) Asociácia medzi výskytom rizikových KV faktorov v detstve (6–12 rokov), adolescencii (13–18 rokov) a v mladej dospelosti (18–24 rokov) a kognitívnou schopnosťou v strednom veku: (a) stálym nálezom je asociácia hypertenzie a dyslipidémie (vysoký celkový a LDL-cholesterol, v detstve, v adolescencii a v mladej dospelosti) a tiež fajčenia (v adolescencii a v mladej dospelosti) s nižšou vizuálnou a epizodickou pamäťou a s vizuálnym učením sa (tzv. PAL-test). (2) Všetky 3 spomínané RF mali na tom účasť, t.j. hypertenzia, dyslipidémia aj fajčenie. (3) Osoby s jedným alebo žiadnym RF vo včasnom detstve a živote (6–24 rokov) boli na tom v teste kognície lepšie (PAL-test) než účastníci s 2–3 rizikovými KV faktormi. (4) Osoby so všetkými rizikovými KV faktormi mali nižšiu úroveň kognície (je to asi 5 rokov navyše v tzv. kognitívnom veku). Nezmenila to zvýšená fyzická aktivita ani genotypizácia (ApoE).

Čo z analýzy vyplýva pre klinickú prax? Včasná záťaž osoby rizikovými KV faktormi (hypertenziou, hypercholesterolémiou a fajčením) asociuje s poruchou kognície v strednom veku (analyzuje tzv. PAK-testom). Teda už zavčasu v živote sa významne rozhoduje o stave kognície v strednom veku. Podpisujú sa na tom všetky spomí-

nané RF: teda jak hypertenzia, tak aj hypercholesterolémia a aj fajčenie. A tak sa zdá, že včasným odstránením spomínaných rizikových faktorov chránime osoby nielen pred KV ochorením ale i stavom zhoršenia psychických funkcií. Istá diskusia o možnostiach poškodenia mozgu rizikovými KV faktormi: (a) PAL-test pracuje v mediálnych temporálnych lalokoch mozgu (hipokampus, parahipokampálny gyrus) (b) zobrazovacie štúdie preukázali, že expozícia človeka rizikovým KV faktorom zvyšuje bielu hmotu v týchto mozgových štruktúrach (c) u starších pacientov s miernou poruchou kognície sa nájde asociácia úrovne PAL-testu s predklinickým stavom Alzheimerovej choroby (asi to ide prostredníctvom mozgovej ischemizácie). U mladých však mechanizmus ešte nepoznáme, možno je v pozadí (aterosklerotický) zápal? Toto iste bude predmetom ďalšieho experimentálneho a klinického výskumu. Je teda i ďalší dôvod pre edukáciu občanov a detí (rodín) o včasnom vyhľadávaní ale i riešení rizikových KV faktorov. A o to to viac, že stúpa počet starších osôb populácii, preto aj výskyt demencie – no a prevencia týchto komplikácií a ochorení musí vlastne začať hneď pri narodení a vo včasnom detstve.

Periférne arteriálne ochorenie Je prevencia a liečba pacientov s periférnym arteriálnym ochorením dostatočná? (Berger JS, New York, USA)

Periférne artériové ochorenie (PAO) je vysoko prevalentným ochorením vo svete, v Európe a USA, ale i u nás. Vďaka starnutiu občanov a trendom kardiovaskulárnych (KV) rizikových faktorov prevalencia PAO stúpa a iste ešte i ďalej stúpať bude. Súčasne sú títo chorí vo zvýšenom KV riziku aj pre problémy ischemickej choroby srdca (náhle úmrtie, akútny koronárny syndróm), problémy cerebrovaskulárnej choroby (mozgové príhody) a majú aj porušenú kvalitu života. dnes sa PAO pokladá za ekvivalent ischemickej choroby srdca čo do prognózy chorých. Práve pre vysoký výskyt PAO v populáciách a pre vysoké sprievodné KV riziko je cieľom liečebného prístupu u pacientov modifikácia rizikových faktorov aterosklerózy a prevencia KV príhod. Odporúčania hovoria o nasledovnej kardioprotektívnej farmakoterapii: antiagreganciá (obvykle aspirín), statíny antihypertenzíva (s potrebou kontrolovať krvný tlak, obvykle vždy renín-angiotenzín-aldosteronovými blokátormi), ale potrebná je aj edukácia o diéte a o životnom štýle (ukončiť fajčenie, zvýšiť postupne telesnú aktivitu). Čo však dnes dobre nepoznáme je adherencia pacientov k farmakoterapii a k zmene životného štýlu. Viaceré štúdie preukázali, že používanie kardioprotektívnej medicíny v sekundárnej prevencii u chorých s PAO významne zaostáva za medicínou v sekundárnej prevencii chorých s ischemickou chorobou srdca. Išlo však o štúdie a realizátori si tu všimali adherenciu k farmakoterapii. Menej je však známe, ako je to v reálnom živote osôb s PAO ohľadne farmakoterapie (sekundárna prevencia) ale aj ohľadne dodržiavania zmien životného štýlu (pohybová aktivita, odstránenie fajčenia, zmena diéty).

Autor so spolupracovníkmi analyzovali údaje Národnej ambulantnej medickej spoločnosti z rokov 2006–2013 – register dospelých s PAO, ktorí hľadali ambulantné vyšetrenia a kontroly (celkom 418 889 chorých). Hodnotili charakteristiky chorých s PAO, liečbu ochorenia a prístup k edukácii chorých. *Výsledky:* (1) *charakteristiky chorých* – vek v rokoch: < 65 (33 %), vek 65–79 (43 %) a ≥ 80 (24 %); pohlavie: ženy a muži (49,6 % a 50,4 %); etnikum: belosi (56 %), afroameričania (10 %), hispánci (7,7 %) a ostatní (26 %); sprievodné rizikové faktory a komorbidity: obezita (10,6 %), fajčiari (20,4 %), chronická obštrukčná choroba pľúc (12 %), dyslipidémia (40 %), diabetes (32 %), hypertenzia (65 %), chronické obličkové ochorenie (8 %), ischemická choroba srdca (24 %), mozgové príhody (12 %). (2) *Farmakoterapia:* (a) antiagreganciá 36,3 % v r. 2006 a 39,7 % v r. 2013, obvykle aspirín alebo klopidoogrel, len 7 % chorých malo aspirín v kombinácii s klopidoogrelom; ak mal pacient aj ischemickú chorobu srdca (ICHS), tak užíval častejšie antiagreganciá (53 % vs 32 % osoby bez ICHS); (b) statínová liečba bola u tretiny chorých (35 %) a v čase sledovania sa táto proporcia nemenila; (c) užívanie ACE inhibítorov a sartanov sa dotýkalo 31 % pacientov, a tiež sa táto proporcia v čas sledovania veľmi nemenila. (3) *Edukácia o životnom štýle:* (a) o diéte a o telesnej aktivite (18 % a v čase sledovania sa to nemenilo); (b) edukácia o fajčení sa dotkla 36 % pacientov, a časom sa to nemenilo. (4) *Prediktory užívania liečiv sekundárnej prevencie:* v prípade antiagregancií to bola súčasne prítomná ICHS a osoby s PAO + ICHS versus osoby len s PAO užívali antiagreganciá 2,3-násobne častejšie; v prípade užívania statínov to bola známa dyslipidémia (RR tu bolo 3,3 oproti osobám bez dyslipidémie) a prítomnosť ICHS (s RR: 1,6 voči osobám bez ICHS); v prípade užívania ACE inhibítorov/sartanov to bola prítomnosť dyslipidémie (s RR: 1,6), diabetu (RR: 1,6) a hypertenzie (s RR: 1,9). V prípade edukácie o diéte bo bola obezita (s RR: 3,5 versus osoby bez obezity) a hypertenzia (s RR: 1,6). Ukončenie fajčenia bolo zriedkavejšie u starších osôb (≥ 65 rokov) a častejšie u osôb so súčasnou ICHS. Ak pacient navštívil aj kardiológa (nielen praktika), tak užíval častejšie liečbu sekundárnej prevencie (antiagreganciá, statíny, ACE inhibítory či sartany a tiež skôr prestal s fajčením).

Aké je poučenie z tejto štúdie? Nuž PAO ochorenie je častým a vážnym problémom chorých. Klinické štúdie poukázali na to, ako treba týchto chorých edukovať a liečiť (sekundárna prevencia). Ale tento register/štúdia preukázali jasne „podliečovanie“ týchto chorých: Vieme, že statíny i antiagreganciá u chorých s PAO významne redukovávajú KV príhody postihnutých. A v priebehu 6,7 rokov sledovania chorých (2006–2013) nedošlo k významnejšiemu nárastu používania spomínaných liečiv. Nevieme presne zistiť príčiny „podliečovania“, ale edukácia chorých i zdravotníkov (a členov rodín chorých) bola asi nedostačujúca. Chorí, ktorí boli hospitalizovaní, alebo chorí aj so sprievodnou ICHS používali liečivá sekundárnej KV prevencie častejšie ako chorí bez ICHS. Ak pacienta sledoval kardiológ, tak chorí častejšie užívali liečivá se-

kundárnej prevencie – ale asi ich ochorenie bolo vážnejšie (ak potrebovali kardiológa), a to tiež prispelo k intenzívnejšej liečbe chorých. Pre budúcnosť treba hľadať novšie prístupy k liečbe chorých s PAO, hlavne prístupy preventívne.

Štúdia ODYSSEY DM – inzulín

(Leiter L, Toronto, Kanada)

V štúdii bolo zahrnutých 491 diabetikov 2. typu. Všetci pacienti boli vstupne liečení inzulínom a ich sérová hladina LDL-cholesterolu (LDL-C) bola $\geq 1,8$ mmol/l pri maximálnej (tolerovanej) dávke statínu (niekoľko málo chorých statín netolerovalo); všetci trpeli prítomnosťou kardiovaskulárneho (KV) ochorenia alebo okrem diabetu mali ďalší rizikový KV-faktor, napr. hypertenziu, fajčenie a pod.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na 24-týždňovú liečbu aliokumabom v dávke 75 mg s.c. každé 2 týždne a ďalej na liečbu placebo (všetci však mali liečbu diabetu i KV-ochorenia či rizikových faktorov). Ak v ramene liečby aliokumabom mali pacienti na konci 8 týždňa sérový LDL-C stále v hodnote $\geq 1,8$ mmol/l, tak ich dávka aliokumabu sa zdvojnásobila (150 mg s.c.). Avšak väčšina pacientov (asi 80 %) pokračovala v pôvodnej dávke aliokumabu.

Na konci štúdie (24. týždeň liečby) bol pokles sérového LDL-C (primárny end-point, t.j. cieľ, štúdie) nasledovný: 48,2% v ramene liečby aliokumabom versus 0,8% vzostup (!) v ramene liečby placebo (priemerný rozdiel oboch ramien liečby bol teda 49% – štatisticky významný). Pacienti v ramene liečby aliokumabom si zlepšili i ďalší lipidový profil (významná bola redukcia sérového non-HDL-C, redukcia apoB aj triacylglycerolov). Výskyt „nežiaducich účinkov liečby“ bol nízky a podobný v oboch ramenách liečby – išlo hlavne o nazofaryngitídu, myalgiu, artralgiu a kašeľ. Dôležitým zistením bolo, že aliokumab neovplyvnil sérový glykovaný hemoglobín (HbA_{1c}).

Štúdia ODYSSEY DM – dyslipidémia

(Henry R, San Diego, USA)

Do tejto štúdie zahrnuli 413 pacientov s diabetom 2. typu a zmiešanou dyslipidémiou, ktorí mali vysoké kardiovaskulárne riziko – a u ktorých neboli dobre kontrolované sérové lipidy i pri maximálne tolerovaných dávkach silných statínov.

Aj v tejto štúdii boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 k liečbe buď aliokumabom, alebo placebo, čo bola tzv. obvyklá liečba (statín, ezetimib, fenofibrát).

Primárnym cieľom (end-pointom) štúdie bola redukcia sérového non-HDL-C na 24. týždeň liečby. Výsledky boli nasledovné: 1) non HDL-C v sére poklesol o 37,3 % v ramene liečby aliokumabom versus o 4,7 % v placebovom ramene liečby, teda rozdiel v poklese sérového non HDL-C bol nakoniec 32,5 % – štatisticky významný rozdiel 2) sérový LDL-C poklesol o 43,3 % v ramene liečby aliokumabom a narástol o 0,3 % v ramene placebo – rozdiel opäť štatisticky významný. Nežiaduce účinky liečby neboli časté a boli podobné v oboch ramenách liečby – išlo hlavne o močové infekcie, hnačku a nazofaryngitídu. Dôležitým zistením aj tu bola skutočnosť, že hladiny glykémie nalačno a ani hladiny HbA_{1c} liečbou aliokumabom neboli ovplyvnené.

Iste v oboch prípadoch štúdií sa preukázal efekt aliokumabu i jeho bezpečnosť liečby. Krátke trvanie štúdií (len 24 týždňov) nemohlo obsiahnuť sledovanie výskytu KV-príhod – toto potrebujeme, hlavne u diabetikov, ktorí sú vždy z hľadiska kardiovaskulárneho vážnejšie riziková ako nediabetici.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

www.unb.cz

Doručeno do redakce 6. 9. 2017