

Novinky ve farmakoterapii kardiovaskulárních onemocnění

Jan Bultas

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha

V předloženém přehledu novinek z oblasti léčby kardiovaskulárních onemocnění jsou probrány tři oblasti – protizánětlivá léčba aterosklerózy, efekt kyseliny acetylsalicylové v současné době a porovnání strategií snížení LDL-cholesterolu. V první části je doložena možnost protizánětlivé léčby atherogeneze monoklonální protilátkou (canakinumabem) inaktivující interleukin 1 β . Efekt zánětu v atherogenezi a trombogenezi je demonstrován i na dalších příkladech – periodontitidě či akutní virové infekci. Efekt kyseliny acetylsalicylové v současné době, u žen, u seniorů či diabetiků, byl ověřen na základě dat Švédského národního registru. Ukončení léčby vedlo k významnému vzestupu aterotrombotických příhod, významněji však při indikaci v rámci prevence sekundární. Užití kyseliny acetylsalicylové je podpořeno i přídatným protinádorovým účinkem (zejména na profylaxi kolorektálního karcinomu), tato chemoprophylaxe je již zakotvena i v doporučených postupech. Třetí oblastí je porovnání významu různých hypolipidemických strategií cílených na koncentraci LDL-cholesterolu. Na základě srovnání farmakoterapie a genetických polymorfizmů bylo doloženo, že rozhodující je výsledný pokles LDL-cholesterolu, nikoli však způsob, jakým jej bylo dosaženo.

Klíčová slova: atherogeneze, trombogeneze, canakinumab, kyselina acetylsalicylová, hypolipidemika.

Recent advances in the pharmacotherapy of cardiovascular diseases

The present review of advances in the treatment of cardiovascular diseases deals with three areas: anti-inflammatory treatment of atherosclerosis, current effect of acetylsalicylic acid, and comparison of strategies for LDL-cholesterol reduction. The first part demonstrates the possibility of anti-inflammatory treatment of atherogenesis with a monoclonal antibody (canakinumab) inactivating interleukin 1 β . The effect of inflammation in atherogenesis and thrombogenesis is demonstrated using additional examples – periodontitis or acute viral infection. The current effect of acetylsalicylic acid in women, the elderly, or diabetics has been confirmed based on the data from a Swedish national registry. Termination of treatment resulted in a significant increase in atherothrombotic events, with the increase being more significant when acetylsalicylic acid was indicated as part of secondary prevention. The use of acetylsalicylic acid is supported by an additional antitumour effect (particularly in the prophylaxis of colorectal cancer); this chemoprophylaxis has already been incorporated in the guidelines. The third part involves comparison of the importance of various hypolipidaemic strategies aimed at LDL-cholesterol concentration. Based on a comparison of pharmacotherapy and genetic polymorphisms, it has been shown that of crucial importance is the resulting decline in LDL-cholesterol, not the way it was achieved.

Key words: atherogenesis, thrombogenesis, canakinumab, acetylsalicylic acid, hypolipidaemic drugs.

Byl jsem požádán o vypracování přehledu nejvýznamnějších novinek v oblasti farmakoterapie kardiovaskulárních chorob z pohledu farmakologa – kardiologa. Takových novinek přinesl rok 2017 celou řadu. Žádná sice nebyla tak významná, jako byl například příchod nové skupiny hypolipidemik – inhibitorů proproteinové konvertázy subtilysin-kexinového typu 9

(PCSK9) v minulých letech, nicméně zajímavých prací byla řada. Pokusil jsem se vybrat ty nejvýznamnější a z pohledu akutní a intervenční kardiologie ty nejatraktivnější. Přitom ta témata, která nejsou neustále přetřásána na firemních sympóziích, jsem nepokládal za vhodná.

Pokud se zaměříme na nová léčiva, resp. nové terapeutické přístupy, pak jsem přesvěd-

čen, že zásadní přínos má posun v pohledu na význam *zánětlivě-reparačních dějů v atherogenezi*. Studie s canakinumabem přinesla i prvou možnost farmakologické intervence v této oblasti. Dále se domnívám, že pro intervenčního kardiologa budou zajímavé novinky kolem veterána protideštičkové léčby – *kyseliny acetylsalicylové*. Konečně třetí část bych věnoval dalším aspek-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Jan Bultas, Ph.D., jbul@lf1.cuni.cz

Ústav farmakologie 3. LF UK Praha, Ruská 87, 110 00 Praha 5

Cit. zkr: Interv Akut Kardiol 2018; 17(2): 108–112

tům v názoru na hypolipidemickou léčbu, i to by mělo kardiologa zajímat.

Protizánětlivá léčba aterosklerózy, fakt či fikce?

Odpověď na položenou otázku je jak kladná, tak záporná. Kladná z pohledu teoretického, tj. doložena schůdnost inhibice zánětlivé složky aterogeneze zásahem do inflamazomové kaskády. Konkrétně léčba monoklonální protilátkou proti interleukinu 1 β – canakinumabem snížila výskyt aterotrombotických příhod. Negativní odpověď vyplývá z praktické nedostupnosti této léčby. Jaká jsou fakta?

Aterogeneze je komplikovaným komplexním dějem, na kterém se podílí řada vlivů. Celého procesu – od endoteliální dysfunkce až po vývoj nestabilního plátu – se účastní aterogenní lipoproteiny, nepříznivé reologické poměry, toxické vlivy – např. tabákový kouř, plejáda genetických faktorů či v neposlední řadě zánětlivé reparační pochody. Regulační cytokiny typu tumor necrosis faktoru α (TNF α), interleukinů (zejm. IL-1 β a IL-6) a dalších aktivují „efektory“, tedy proteiny označované jako molekuly akutní fáze. Mezi tyto proteiny patří zejména C-reaktivní protein (CRP), který aktivuje zánětlivou odpověď tkání, tkáňový faktor aktivující mimo jiné trombogenezi, či inhibitor plazminogenového aktivátoru (PAI-1), který tlumí fibrinolýzu. Až dosud jsme neměli doklad o tom, že potlačení zánětlivé (inflamazomové) kaskády může snížit kardiovaskulární riziko a zlepšit prognózu. Tato hypotéza byla recentně potvrzena výsledky studie CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study). Autoři si položili otázku, zda u stabilizovaných nemocných po infarktu myokardu s optimální koncentrací LDL-C, ale s vyšší hladinou C-reaktivního proteinu (CRP), povede protizánětlivá léčba ke snížení reziduálního kardiovaskulárního rizika (1). Práce především pro-
věřovala platnost „zánětlivé teorie aterotrombózy“. Do studie CANTOS bylo zařazeno více než 10 tisíc nemocných, kteří byli léčeni třemi různými dávkami canakinumabu, či jim bylo podáváno placebo. Vstupní hodnota LDL-C se blížila hodnotám optimálním (byla v průměru 2,1 mmol/l), naopak hladina hsCRP (CRP stanoveného vysoce senzitivní metodou) byla naopak vyšší (v průměru 4,1 mg/l).

Canakinumab, jak naznačuje koncovka -umab, je plně humánní monoklonální protilát-

Tab. 1. Možnosti farmakoterapie vedoucí ke snížení hladiny LDL-C či triglyceridů, resp. zvýšení HDL-C

Mechanismus účinku	Dostupná léčebná strategie
Snížení koncentrace LDL-C (omezení přesunu cholesterolu do extracelulárního prostoru cévní stěny)	
Snížení příjmu cholesterolu v potravě	dietní opatření
Snížení množství absorbovaného cholesterolu z potravy či z enterohepatálního cyklu	ezetimib, fytosteroly
Snížení syntézy cholesterolu (zejm. v játrech)	statiny
Zvýšení katabolismu cholesterolu (zejm. konverzí na žlučové kyseliny)	pryskyřice (inhibice recirkulace žlučových kyselin ve střevě)
Zvýšení vychytávání cholesterolu v LDL v játrech	inhibitory PCSK9
Snížení nabídky apoB100 k syntéze aterogenních lipoproteinů v játrech	inhibitory PCSK9
Zvýšení koncentrace lipoproteinu HDL (potenciace reverzního transportu z cévní stěny do jater)	
Zvýšení HDL stimulací syntézy apoA1 (dominantní apolipoprotein HDL)	fibráty
Snížení hypertriglyceridemie	
Aktivace lipolýzy (aktivace lipoproteinové lipázy)	fibráty, ω 3-nenasycené mastné kyseliny

ka proti interleukinu-1 β (IL-1 β), která jeho aktivitu neutralizuje. Interleukin 1 β , součást komplexu prozánětlivých proteinů v rámci NLRP3 inflamazomu, stojí na vrcholu kaskády spouštějící defenzivní a reparační pochody označované jako zánět. Přířímým výsledkem nízké aktivity IL-1 β je pokles řady zánětlivých cytokinů, zejména interleukinu-6 (IL-6) a CRP s výsledným útlumem celého procesu. Na jedné straně tak snížíme obranyschopnost organismu např. proti infekci, na straně druhé však můžeme inhibovat chronické procesy, kde se zánět významněji účastní (např. u revmatických chorob či v aterogenezi). Poločas plazmatické eliminace canakinumabu je dlouhý (4–8 týdnů), proto je aplikován podkožně a tři měsíce. Použití canakinumabu (Ilaris®) je schváleno v několika indikacích v rámci zánětlivých nervových či revmatických onemocnění. Širší uplatnění je omezeno velmi vysokými náklady, řádově 1 mil. Kč/rok.

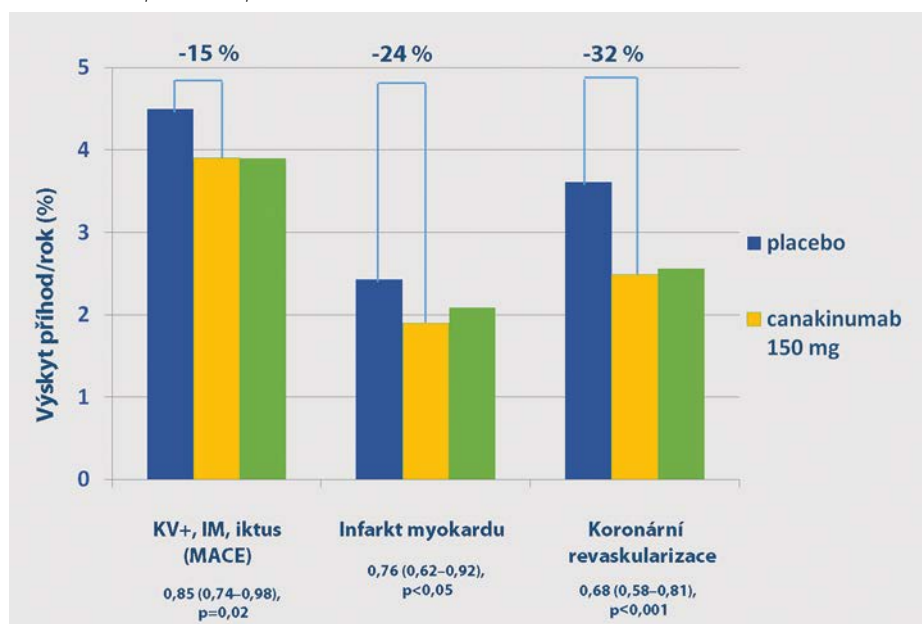
Během čtyřletého sledování (průměr 3,7 let) byl v aktivní větvi pozorován významný pokles koncentrace hsCRP, po adjustaci na efekt placebo klesla hladina téměř o 40 %. Obdobně byla snížena koncentrace IL-6. Naopak lipidogram se během studie neměnil. Primární ukazatel efektu typu MACE (KV mortalita, IM a iktus) se při léčbě vyšší dávkou canakinumabu významně snížil o 15 %, RR 0,85 (0,74 až 0,98); $P = 0,02$ (obrázek 1). Shrňme-li výsledek studie, pak z klinického pohledu není přínos velký. Pokles MACE o relativních 15 %, resp. absolutních 0,6 %, se odvíjel zejména od snížení incidence infarktu myokardu, mortalita ovlivněna nebyla.

Na straně druhé je nutno tuto studii ocenit pro novou koncepci léčby. Vynecháme-li předpokládané „protizánětlivé“ působení hy-

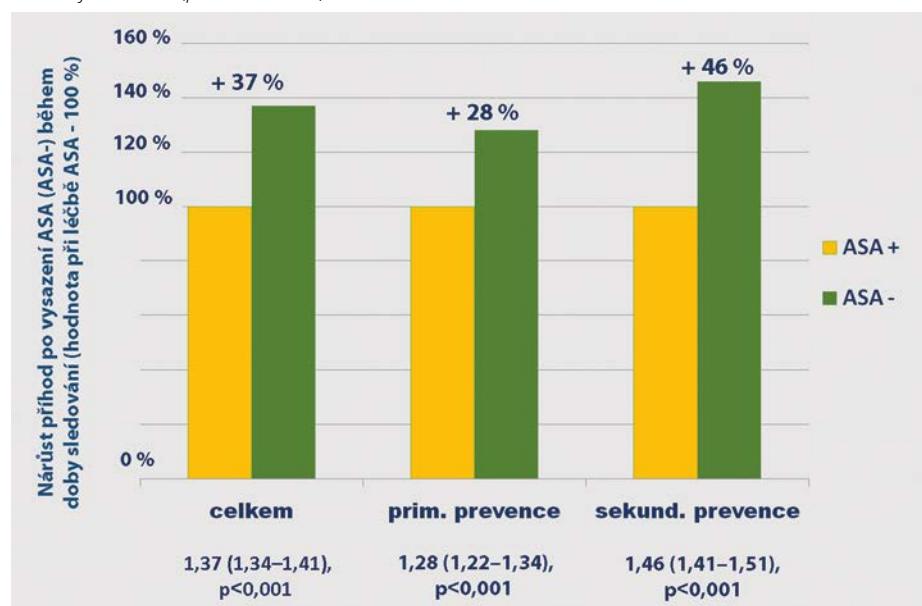
polipidemik (zejména statinů), pak se jedná o první prognostickou kontrolovanou studii, která ukázala, že léčba cílená na zánětlivé cytokiny může být přínosná. Konkrétně bylo doloženo snížení incidence aterotrombotických příhod, jmenovitě příhod koronárních. Rýsuje se tak nová strategie. Bude však nutno počkat na data obdobné Ridkerovy studie CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) s metotrexátem, jejíž výsledek se očekává v roce 2020 (2). Možná, že z tohoto hlediska budeme přehodnocovat též význam pleiotropního efektu statinů. U řady inhibitorů HMG-CoA reduktázy je doložen útlum aktivity zánětlivých cytokinů, např. ve studii DUAAL (DoUble-blind Atorvastatin AmLodipine trial) klesla koncentrace hsCRP o 40 % (3). Nicméně u hypolipidemik však prognostický účinek primárně odvíjíme od poklesu LDL-cholesterolu, průnik cholesterolu do subendoteliální vrstvy je primární a zánětlivá reakce sekundární. Na základě dat studie CANTOS je pravděpodobné, že strategie cílená na prevenci aterotrombotických příhod se, vedle léčby rizikových faktorů a trombotické aktivace, rozšíří též na léčbu protizánětlivou.

Význam zánětu v etiopatogenezi aterosklerózy, resp. i aterotrombózy, je doložen i jeho vztahem k efektu hypolipidemické léčby. Známé jsou výsledky statinových studií AFCAPS/TexCAPS či JUPITER, kde byl efekt statinů výrazně větší u nemocných s akcentovanou zánětlivou složkou, která byla měřena koncentrací hsCRP (4). Podobně byl recentně doložen výrazně větší efekt inhibitoru PCSK9 u nemocných s vyšší hladinou hsCRP (5). U nemocných s vyšší hladinou CRP se zvyšoval efekt evolocumabu o 50 až 100 % (pokles KV příhod), resp. efekt

Obr. 1. Výskyt primárního ukazatele účinku (KV mortalita, infarkt myokardu, iktus) i sekundárních ukazatelů (infarkt myokardu či koronární revaskularizace) ve studii CANTOS, porovnány dvě dávky canakinumabu s placebem (podle citace 1)



Obr. 2. Srovnání výskytu závažných cévních příhod při léčbě ASA a po přerušení léčby v analýze dat Švédského národního registru (při léčbě – ASA+ a po vysazení – ASA-), výskyt příhod při léčbě ASA je uveden jako 100% (podle citace 10)



na pokles celkové i kardiovaskulární mortality byl trojnásobný v porovnání s poklesem u osob s normálními hodnotami zánětlivých parametrů.

Třetí oblastí, která dokládá význam zánětu v etiopatogenezi aterosklerózy a aterosklerotických komplikací, je vztah *chronického zánětu k akceleraci aterosklerózy a akutního zánětu k aktivaci hemostázy* a zvýšení rizika trombotické okluze. Typickým příkladem chronického zánětu je periodontitida (paradentóza). Pod heslem „periodontitis AND atherosclerosis“ najdeme více než dva tisíce záznamů. Doložena byla těsná korelace mezi indexem paradentózy (či ztrátou

zubů) a počtem aterosklerotických příhod. Podobně desítky incidenčních studií dokládají, že pokročilá „paradentóza“ zvyšuje riziko velkých aterosklerotických příhod (infarktu myokardu či iktu) více než dvojnásobně (6). Jako příčina akcelerace výskytu aterosklerotických příhod je označován chronický systémový zánět s aktivací cytokinů (TNFα, IL-6, IL-1β) a molekul akutní fáze (zejména CRP, fibrinogen, amyloid A).

Také akutní zánět, například horních cest dýchacích, krátkodobě zvyšuje výskyt kardiovaskulárních příhod. Zde je mechanismus jiný, zvýšena je trombogenní pohotovost. Příkladem

je nedávná práce z NEJM, kdy virové infekce, zejména virem influenzy B až šestinásobně zvýší vzestup cévních příhod, zejm. infarktu myokardu (z 0,97/týden na 5,5/týden na 100 pacientů při porovnání počtu příhod/týden před a týden po infekci) (7).

Dokladů o vazbě chronických i akutních zánětlivých afekcí s aterosklerotickými příhodami je řada, nově však máme důkaz, že ovlivnění procesu zásahem do imflamazomové kaskády s potlačením sekrece CRP, sníží incidenci vaskulárních příhod. Řada studií třetí fáze s antimitotiky (kolchicinem), s imunosupresivy (metotrexátem), s antileukotrieny (veliflaponem) či s několika monoklonálními protilátkami proti TNFα je v běhu. Doufejme jen, že dostupná léčiva budou nejen účinná, ale i prakticky dostupná.

Je i v současné době obhajitelná protidestičková léčba kyselinou acetylsalicylovou?

Kyselina acetylsalicylová (ASA) je nejužívanějším antitrombotikem, jen v České republice je ASA léčen téměř jeden milion nemocných. Pro srovnání – blokátory trombocytárních ADP receptorů užívá o celý řád méně pacientů. Doklady o působení ASA v rámci *sekundární prevence* vycházejí z renomované metaanalýzy vypracované pracovní skupinou „Antithrombotic Trialists' Collaboration“ (ATC). Tato analýza zahrnuje celkem 287 studií se 135 tisíci nemocných (8). Protidestičková léčba (až na výjimky se jednalo o ASA v rychle rozpustné formě) vedla ke snížení vaskulárních příhod o čtvrtinu, z toho výskyt nefatálních myokardiálních infarktů byl redukován o třetinu, nefatální cévní mozkové příhody více než o čtvrtinu a vaskulární mortalita klesla o šestinu.

Vzhledem k tomu, že většina studií s ASA byla provedena před více než 10 lety, byly vzneseny pochybnosti, zda ASA má i v dnešní době dostatek důkazů o účinku v profylaxi aterosklerotických příhod. Hmatatelným dokladem o této skutečnosti je i „Grand debate – ASPIRIN FOR LIFE?“. Ta proběhla v srpnu 2017 na kongresu ESC v Barceloně pod taktovkou profesora Eugena Braunwalda (9). V aranzmá „pro a proti“ byly diskutovány zejména otázky: „Platí závěry meta-analýzy ATC i v 2017?“, „Je efekt ASA patrný i v dalších letech po IM, resp. po iktu?“, „Je efekt ASA doložitelný u žen?“, „Je efekt ASA doložitelný

u seniorů?“ a „Je efekt ASA doložitelný u diabetiků 2. typu?“.

Podat jednoznačnou odpověď na tyto otázky je obtížné. Předně proto, že naprostá většina studií dokládajících účinek ASA probíhala před dvaceti či třiceti lety, v době, kdy byly požadavky na kvalitu studií méně náročné, i proto, že současná souběžná léčba je jiná, než byla v 80. a 90. letech minulého století. Jiná z pohledu dalších účinných léčebných postupů či jiná z pohledu významných lékových interakcí (např. masového podávání inhibitorů protonové pumpy). Třetím důvodem, který si zpravidla ani neuvědomujeme, je to, že užíváme též jiné lékové formy, než ty, které byly užity ve studiích původně hodnotících efekt ASA v různých indikacích. Zde mám na mysli především tzv. protektivní formy, čili enterosolventní tablety ASA. Opakovat tyto sekundárně-preventivní studie dnes není možné. Veškeré kontrolované studie s ASA (v enterosolventní formě) vůči placebo (studie ASPREE, ASCEND a ARRIVE) z posledních let jsou v prevenci primární, tedy v indikaci, kde je otázka poměru účinnosti a bezpečnosti stále otevřená.

Nemůžeme-li u nemocných po kardio- či cerebrovaskulární příhodě opakovat kontrolované studie, jak situaci řešit? Naštěstí na podzim 2017 byla zveřejněna velká observační studie, která porovnávala prognózu probandů léčených ASA v rámci primární či sekundární prevence s prognózou osob, které ASA vysadily či přešly na jiné protidestičkové léčivo (10). Model vysazení ASA sice neposkytuje o efektu léčby rovnocenná data, jako dávají kontrolované randomizované studie, nicméně pokud by léčba ASA nepřinášela benefit, pak by vynechání léčby nemělo prognózu nepříznivě ovlivnit, resp. přechod na jiné antitrombotikum by mělo prognózu zlepšit.

Jak bylo řečeno, práce má charakter observační studie, analýza dat byla provedena ve Švédském národním registru. Věrohodnost dat v souboru je dobrá, registr má řadu příznivých specifik: jeho vedení je pro lékaře předepisující léčivo povinné, je podporován řadou regulačních orgánů, registr je synchronizován s registrem úmrtí a s daty plátců péče. Výhodou je také kompletnost dat, neboť ve Švédsku je užití nízkodávkové ASA vázáno na předpis. Do analýzy bylo zařazeno více než 600 tis. osob od 40 let věku, které během prvního roku po preskripci (v rámci primární či sekundární prevence) užívaly

ASA v dávce 75 až 160 mg denně (dominantně v rychle rozpustné formě) s nejméně 80% complencí. Asi polovina probandů (54%) byla léčena v rámci sekundární prevence, zbytek v rámci prevence primární. Celkový počet sledovaných let v riziku (time at risk – years) byl úctyhodný 1,2 milionu, stejně tak byl dostatečně vysoký i počet KV příhod během sledování (téměř 63 tisíc). Otázka bezpečnosti léčby řešena nebyla, osoby s krvácením během sledování byly z analýzy vyloučeny. Tato stránka však není podstatná, na tomto místě se zabýváme účinností ASA i v současné době a efektem v rámci podskupin.

Během následujících 3–4 let užívání ASA, asi 15 % účastníků registru léčbu přerušilo, resp. ukončilo z důvodů jiných nežli pro krvácení. Nejčastějším důvodem bylo rozhodnutí pacienta bez racionálního opodstatnění. Prognóza této skupiny byla porovnávána s prognózou skupiny pokračující v léčbě. Celkem se objevilo téměř 63 tisíc příhod, jejich frekvence byla 4,2 % ročně, resp. ve skupině trvale léčené ASA 4,1 % a ve skupině, která ukončila léčbu z důvodů jiných než závažný nežádoucí účinek 5,4 %.

Hlavní ukazatel efektu – *velké vaskulární příhody* (fatální KV příhoda i nefatální infarkt myokardu či iktus) – se v celé skupině, která přerušila léčbu ASA, objevil významně častěji, konkrétně o 37% (HR 1,37, CI 1,34 až 1,41). Přerušeni léčby u probandů léčených v rámci prevence sekundární vedlo k nárůstu příhod o téměř polovinu, konkrétně o 46% (HR 1,46, CI 1,41 až 1,51). Přerušeni léčby v rámci prevence *primární mělo méně negativní dopad, vzestup příhod činil 28%* (HR 1,28, CI 1,22 až 1,34) (obrázek 2). Zvýšení výskytu cévních příhod po vysazení ASA byl největší během prvních 20 dnů, pokračoval však po celou dobu sledování.

Vedle souhrnné analýzy celé kohorty je důležitá i *analýza podskupin* – zejména těch, u kterých je málo dokladů o efektu ze studií kontrolovaných (*u žen, seniorů* v osmém a vyšším deceniu a u *diabetiků*). Nárůst příhod po vysazení ASA byl stejný ve všech podskupinách (v porovnání žen a mužů, mladších 70 let a starších, diabetiků a nediabetiků) a nelišil se od celé kohorty. Jediným rozdílem podskupin je efekt v primární a v sekundární prevenci, zde byl rozdíl statisticky i klinicky významný. Převedení na jiné antitrombotikum (jiné protidestičkové léčivo či antikoagulans) nemělo dopad na ovlivnění prognózy, nedošlo ke zlepšení prognózy.

Shrme-li pak s určitou nejistotou vyplývající observační data, můžeme konstatovat, že ASA je stále účinná v primární a zejména v sekundární prevenci, a to i v odstupu jednoho a více let po příhodě. Je účinná u žen, seniorů v osmém a vyšším deceniu a u diabetiků. Vedle odpovědi na výše uvedené otázky však vyvstala otázka nová: Není vysazení ASA spojeno s „rebound fenoménem“? Velká část příhod (konkrétní poměr ve studii neudán) se totiž objevila do 20 dnů po ukončení protidestičkové léčby.

Další skutečností, která podporuje výhodnost ASA v rámci sekundární prevence, je „bonus“ v přidatném efektu – v *protinádorovém působení*. Kyselina acetylsalicylová je jediným léčivem, kde její užití v rámci dlouhodobé chemoprolaxe vzniku některých typů nádoru, zejména však karcinomu tračnicku, doporučují doporučené postupy v onkologii. Podávání ASA sice není určeno k samostatné „chemoprevenci“, ale jako významný souběžný přínos při indikaci protidestičkové léčby z důvodu profylaxe příhod aterosklerotických (11).

Význam ASA, jako specifické nádorové prevence, je prověřován řadou klinických studií. Doklady o pozitivním působení ASA jsou doloženy zejména pro *kolorektální karcinom*. Uvážíme-li že tento typ nádoru je třetím nejčastějším nádorem, pak pokles jeho výskytu v řádu desítek procent má velký klinický význam. Americké doporučení (U. S. Preventive Services Task Force) konstatuje dostatečné doklady o snížení incidence karcinomu tračnicku po pěti až deseti letech podávání ASA (12). Doporučení vychází z konzistentních výsledků více než 50 studií observačních i z řady studií randomizovaných (včetně jejich metaanalýz). Efekt byl pozorován jak v populaci se sporadickým výskytem kolorektálního adenomu a karcinomu, tak u nemocných s genetickým podkladem v rámci Lynchova syndromu. Analýza efektu dlouhodobé profylaxe malými dávkami ASA ve studiích typu case-control pozorovala významné snížení výskytu kolorektálního karcinomu o téměř 40% (RR 0,62; 95% CI 0,58 až 0,67, $p < 0,0001$) (13).

U ostatních typů nádorů trávicího traktu není situace tak jednoznačná, nicméně souhrnná analýza incidence všech nádorů trávicího traktu dokládá snížení jejich incidence o čtvrtinu (RR 0,76; 95% CI 0,66 až 0,88; $p = 0,0003$), v jiné byly výsledky ještě optimističtější (RR 0,62; 95% CI 0,55 až 0,70, $p < 0,0001$) (13, 14). Megastudie,

v tomto případě kontrolované a prospektivní, prověřující efekt i u dalších typů nádorů probíhají a výsledky některých z nich se očekávají ještě v tomto roce.

Shrme-li pak protinádorové působení ASA při dlouhodobém podávání, je vysoce pravděpodobné, v případě kolorektálního karcinomu je efekt jasně doložen a je reflektován i v doporučených postupech. Nicméně relativně vysoká frekvence významných hemoragií snižuje čistý klinický přínos. Racionální je tak profylaxe v rámci dvojí strategie – *profylaxe aterotrombotických příhod a současně profylaxe onkologická*.

Je v sekundární prevenci rozhodující cílová hladina LDL-cholesterolu či je důležité, jak ji docílíme?

V rámci propagace inhibitorů PCSK9 opakovaně zaznělo, že nemusí být jedno, jak dosáhneme výsledku, jinak řečeno, že jednotlivé strategie si nemusí být rovnocenné. Je tomu skutečně tak? O tom, že snížení koncentrace lipoproteinu typu LDL, resp. koncentrace plazmatického cholesterolu v těchto částicích (LDL-C) je nepochybně dominantním přístupem, není pochyb. Pro snížení triglyceridemie a zvýšení koncentrace cholesterolu v lipoproteinech typu HDL (HDL-C) již doklady o efektu nejsou zcela přesvědčivé.

Postupů, jak snížit LDL-C je více, v přehledu jsou uvedeny v tabulce (tabulka 1). V jádře můžeme snížit *externí příjem* cholesterolu či *potlačit jeho vstřebávání* (dieta, inhibice facilitované absorpce cholesterolu proteinem NPC1-L1 – ezetimibem), můžeme *omezit syntézu cholesterolu* (inhibitory HMG-CoA reduktázy – statiny), můžeme *zvýšit přesun cholesterolu z LDL v plazmě do cholesterol-utilizujících tkání* (zvýšením nabídky LDL receptoru po inhibici konvertázy PCSK9) nebo *zvýšit katabolismus cholesterolu* v játrech jeho přeměnou na žlučové kyseliny (pryskyřice – sekvestranty žlučových kyselin). Každá z uvedených možností má doklad o pozitivním efektu na úrovni snížení LDL-C i na úrovni zlepšení prognózy. Nicméně existují významné rozdíly ve schopnosti snížení LDL-C mezi jednotlivými strategiemi. Statiny a inhibitory PCSK9 snižují hladinu LDL-C o více než polovinu, ezetimib a pryskyřice řádově o pětinu.

V posledním roce se objevila velmi elegantní práce srovnávající účinek různých farmakologických postupů snižujících LDL-C s odpovídajícími genetickými variantami, které mají obdobný účinek jako terapeutický postup (15). Léčbě statiny geneticky odpovídají polymorfismy s nízkou aktivitou HMG-CoA reduktázy, léčbě inhibitory PCSK9 polymorfismy s nízkou expresí této konvertázy, léčbě ezetimibem polymorfismy s nízkou expresí

NPC1-L1 transportéru a léčbě sekvestranty žlučových kyselin odpovídá polymorfismus genu ABCG5/G8. Podobně, jako farmakoterapie je různě potentní, tak i tyto polymorfismy mají různý dopad na hladinu LDL-C. Pokud však přepočteme efekt na výslednou koncentraci LDL-C, resp. její pokles, pak bylo doloženo, že jsou si terapeutické strategie i genetické polymorfismy rovny. Snížení LDL-C o 1 mmol/l hypolipidemikem či genetickou variantou vede k uniformnímu snížení výskytu aterotrombotických příhod o pětinu (RR 0,79; 0,76–0,81). Jinak řečeno, *rozhodující je míra poklesu LDL-C a nikoli způsob, jakým snížení dosáhneme*.

Řada dalších navržených terapeutických postupů je zajímavá, většina z nich však má ještě před sebou dlouhou cestu klinického hodnocení. Sám pokládám za perspektivní celou plejádu inhibice či aktivace fyziologických pochodů ovlivňujících metabolismus lipidů na bázi oligonukleotidů inhibujících transkripci RNA či monoklonálních protilátek. Uvedme jen inhibici syntézy Apo(a) se snížením koncentrace aterogenního a trombogenního lipoproteinu Lp(a), inhibici syntézy PCSK9 inclisiranem, monoklonální protilátku proti regulačnímu proteinu ANGPTL3 s aktivací lipoproteinové lipázy a řadu dalších zajímavých postupů. Jejich praktický význam však bude nutno teprve určit.

LITERATURA

1. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease, N Engl J Med 2017; 377: 1119–1131.
2. Everett BM, Pradhan AD, Solomon DH, et al. Rationale and design of the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial: a test of the inflammatory hypothesis of atherothrombosis. Am Heart J. 2013; 166(2): 199–207.
3. Deanfield JE, Sellier P, Thaulow E, et al. Potent anti-ischaemic effects of statins in chronic stable angina: incremental benefit beyond lipid lowering? European Heart Journal. 2010; 31(21): 2650–2659.
4. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. N Engl J Med 2001; 344: 1959–1965.
5. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA, et al. Inflammatory and Cholesterol Risk in the FOURIER Trial, Circulation 2018, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032>
6. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, et al. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. Stroke. 2018;STROKEAHA.117.018990, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.018990>
7. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med 2018; 378: 345–353.
8. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. 2002; 324(7329): 71–86. <https://pace-cme.org/2017/09/14/esc-grand-debate-aspirin-for-life/>.
9. Sundström J, et al. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events a swedish nationwide, population-based cohort study, circulation. 2017; 136: 1183–1192.
10. Chan AT, Ladabaum U. Where do we stand with aspirin for the prevention of colorectal cancer? The USPSTF Recommendations. Gastroenterology, 2016; 150: 14–18.
11. Bibbins-Domingo K. On behalf of the U.S. Preventive services task force aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive services task force recommendation statement. Ann Intern Med. 2016; 164: 836–845.
12. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systemic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol 2012; 13: 518–527.
13. Ornelas A, et al. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention Cancer Metastasis Rev 2017; 36: 289–303.
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017; 38(32): 2459–2472.