Rizikové faktory kardiovaskulárnych ochorení

Zverejnené: 1. júna 2024 | Autor: PharmDr. Jana Michaličková



Kardiovaskulárne ochorenia predstavujú **obrovskú záťaž pre zdravotnícke systémy** nielen na Slovensku ale celosvetovo, postihujú predovšetkým vyspelé krajiny. Podľa Slovenskej zdravotníckej ročenky z roku 2022 až 45 % úmrtí bolo práve na ochorenia kardiovaskulárneho systému. Manifestácia aterosklerotických ochorení krvného riečiska v podobe infarktu myokardu a náhlej cievnej mozgovej príhody je pre pacienta často fatálna. Aj v prípade prežitia týchto manifestácií veľkého rozsahu v sebe nesie riziko doživotných následkov. Pacienti sú po prekonaní daných cievnych príhod v dlhodobom sledovaní a ich lipidový profil je predmetom farmakologickej terapie aj nefarmakologických intervencií.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti v uplynulých dekádach rástla snaha identifikovať markery, ktoré sú kľúčové pre vyhodnotenie kardiovaskulárneho rizika a ich včasné odhalenie u pacientov. Postupom rokov bol mnohokrát

potvrdený **súvis medzi hladinou LDL-C a rizikom kardiovaskulárnych príhod**. Celkový cholesterol častokrát nie je smerodajným markerom pre určenie kardiovaskulárneho rizika, správnejšie je zamerať sa na hladinu tzv. nonHDL-C, je to hodnota ktorú dostaneme odčítaním hladiny HDL-C od celkového cholesterolu.

Európska kardiologická spoločnosť (ESC) a Európska spoločnosť pre aterosklerózu (EAS) vydala najnovšie odporúčania v danej oblasti v roku 2019. Tieto odporúčania už v sebe nesú výsledky publikovaných prác s **použitím humánnych monoklonálnych protilátok – inhibítorov pro-proteín konvertázy subtilisín-kexín typu 9** (iPCSK9) (evolokumab v štúdií FOURIER a alirokumab v štúdií ODYSSEY). Práve použitie týchto látok viedlo k ďalšiemu zníženiu LDL cholesterolu, a tým dochádza k signifikantnej redukcii kardiovaskulárnych príhod u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením a akútnym koronárnym syndrómom.

Podľa týchto odporúčaní je ďalším markerom zvýšeného kardiovaskulárneho rizika aj **lipoproteín a (Lp(a))**. Svoj aterogénny potenciál Lp(a) častice nadobúdajú vďaka schopnosti inhibovať fibrinolýzu a hromadiť cholesterol v stene ciev. Tento parameter by mal byť u každého človeka zmeraný aspoň raz za život, aby sa identifikovali jedinci s vysokou hladinou Lp(a) ako rizikoví pre rozvoj kardiovaskulárnych príhod. U týchto jedincov existuje celoživotné vysoké riziko aterosklerotického cievneho ochorenia, podobne ako u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou. Ďalšou zaujímavou zmenou v týchto odporúčaniach je aj fakt, že pacienti môžu byť rovnako rizikoví, či už riešime **primárnu alebo sekundárnu prevenciu**. Predpokladalo sa, že pacienti s prekonanou kardiovaskulárnou udalosťou sú rizikovejší, avšak pacient bez prekonanej príhody môže byť rovnako rizikový, pokiaľ má kombináciu viacerých rizikových faktorov. Cieľové hodnoty LDL-C sú zhrnuté v tabuľke.

Cieľové hodnoty LDL podľa ESC/EAS 2019

Kategória rizika	Cieľová hodnota LDL-C
Veľmi vysoké riziko (10-ročné riziko KV úmrtia > 10 %)	LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám
Veľmi vysoké riziko (výskyt 2. vaskulárnej príhody do 2 rokov nie nevyhnutne rovnakého typu ako prvá udalosť	LDL-C < 1,0 mmol/l
Vysoké riziko (10-ročné riziko KV úmrtia 5 – 10 %)	LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám
Stredné riziko (10-ročné riziko KV úmrtia 1 – 5 %)	LDL-C < 2,6 mmol/l

Nízke riziko (10-ročné riziko KV úmrtia < 1 %)	LDL-C < 3,0 mmol/l

Ateroskleróza

Ateroskleróza je **civilizačné chronické ochorenie ciev,** pri ktorom dochádza k tvorbe aterosklerotických plakov na vnútorných stenách ciev. Tento proces vedie k ich zúženiu a stuhnutiu, čo môže obmedziť prietok krvi a spôsobiť rôzne kardiovaskulárne komplikácie, ktoré manifestujú ako infarkt myokardu a náhla cievna mozgová príhoda.

Ateroskleróza je systémové ochorenie a jej manifestácia záleží od zasiahnutej časti cievneho riečiska:

- kardiálna manifestácia aterosklerózy – v chronickej forme ako angina pectoris, alebo tichá ischémia, v akútnej ako infarkt myokardu alebo náhla smrť,
- manifestácia v zažívacom trakte – prejavuje sa ako dysprágia intestini, rôznymi zažívacími problémami,
- manifestácia v centrálnom nervovom systéme – vaskulárna demencia, akútnou formou sú cievne mozgové príhody,
- manifestácia v dolných končatinách – ischemická choroba dolných končatín, prejavy akútnymi kŕčmi v nohách.

Patofyziológia aterosklerózy

Patofyziológia aterosklerózy začína **poškodením endotelových buniek**, ktoré tvoria vnútornú výstelku ciev. Toto poškodenie môže byť spôsobené rôznymi faktormi, ako sú vysoký krvný tlak, vysoká hladina cholesterolu, fajčenie alebo zápal. Endotel produkuje v zvýšenej miere vazokonstrikčné látky, monocyty sú chemotakticky priťahované na povrch endotelu. Poškodený endotel umožňuje preniknutie lipoproteínov s nízkou hustotou (LDL) do steny tepny, kde sa oxidujú a indukujú zápalovú reakciu. Na mieste poškodenia sa hromadia makrofágy, ktoré pohlcujú oxidovaný LDL cholesterol a menia sa na penové bunky. Tieto penové bunky sa následne hromadia a tvoria tukové pruhy, ktoré sú prvým štádiom tvorby aterosklerotického plaku. Postupne sa do týchto oblastí ukladajú ďalšie bunky, vrátane hladkosvalových buniek a spojivového tkaniva, čo vedie k tvorbe fibrotickej čiapky nad tukovým jadrom.

Ako plak rastie, môže výrazne zúžiť lumen tepny a obmedziť prietok krvi. V niektorých prípadoch môže plak prasknúť, čo vedie k tvorbe trombu, ktorý môže úplne zablokovať tepnu a spôsobiť akútny infarkt myokardu alebo náhlu cievnu mozgovú príhodu.



Rizikové faktory aterosklerózy

Cieľom minimalizácie rizika rozvoja kardiovaskulárnych manifestácií aterosklerózy je včasné identifikovanie rizikových faktorov a včasná intervencia, či už farmakologická alebo nefarmakologická. Rizikové faktory sa delia na ovplyvniteľné a neovplyvniteľné.

Ovplyvniteľné rizikové faktory:

- faktory životného štýlu – fajčenie je jedným z najvýznamnejších rizikových faktorov, nikotín a iné chemikálie v tabaku poškodzujú endotelové bunky, čo vedie k zvýšeniu rizika aterosklerózy. Odvykanie od fajčenia výrazne znižuje riziko srdcového infarktu a mozgových príhod. Strava bohatá na nasýtené mastné tuky (údeniny, veľké množstvo bravčového mäsa, tučné mliečne výrobky) a trans-mastné kyseliny (rôzne slané a sladké pochutiny) zvyšujú hladiny LDL-C.
- pohyb – aeróbne aktivity zvyšujú hladiny HDL-C. Pravidelná fyzická aktivita, ako je chôdza, beh, plávanie alebo cyklistika, zlepšuje kardiovaskulárne zdravie tým, že znižuje krvný tlak, zlepšuje lipidový profil a podporuje zdravú telesnú hmotnosť. Odporúča sa minimálne 150 minút stredne intenzívnej fyzickej aktivity týždenne.
- arteriálna hypertenzia – hypertenzia často nemá žiadne príznaky, ale významne zvyšuje riziko srdcového

infarktu, mozgových príhod a srdcového zlyhania. Pravidelné monitorovanie krvného tlaku a užívanie antihypertenzív podľa pokynov lekára sú nevyhnutné.
- dyslipidémia – dobre kontrolovaný lipidový profil a dôsledné dodržiavanie stanovenej liečby, rovnako ako režimové opatrenia znižujú riziko aterosklerózy.
- diabetes mellitus – dobre manažovaný diabetes mellitus vedie k zníženiu rizika aterosklerózy.

Neovplyvniteľné

- vek – muži nad 45 rokov a ženy nad 55 rokov majú vyššie riziko aterosklerózy,
- pohlavie – ženy sú pred menopauzou chránené estrogénmi, preto sú aterosklerózou postihnuté v neskoršom veku,
- genetika – prvostupňový príbuzný s KVS príhodou v mladšom veku (žena pred 65 a muž pred 55 rokom života), genetická porucha na úrovni LDL-receptora, čo sa prejavuje zvýšenými hladinami LDL-C. Rozlišujeme heterozygotnú a homozygotnú familiárnu hypercholesterolémiu, pričom homozygotná forma je oveľa zriedkavejšia, ale predstavuje aj vyššie riziko kardiovaskulárnych príhod, ktoré sa môžu objaviť už v detstve. U týchto pacientov nevedú intervencie v oblasti životného štýlu k uspokojivým hladinám LDL-C,
- prekonané ochorenie – ak už má pacient prekonanú KVS príhodu, je uňho vyššia pravdepodobnosť recidívy.

Zastaviť aterosklerózu v začiatkoch je kľúčové, pretože výsledky observačných štúdií, randomizovaných kontrolovaných štúdií a mendelovských randomizačných štúdií opakovane a jednoznačne poukázali na príčinnú súvislosť medzi LDL-cholesterolom a aterosklerózou podmieneným kardiovaskulárnym ochorením (ASCVD).

Farmakologická liečba hypercholesterolémií pre veľmi rizikových pacientov

Cieľom farmakologickej liečby je predchádzanie kardiovaskulárnych manifestácií cievnych ochorení, v sekundárnej prevencií je to predchádzanie zopakovaní týchto príhod. Liečba je často razantná jej cieľom je primárne znižovanie LDL-C na hodnoty podľa ESC/EAS 2019.

Statíny

Statíny **sú zlatým štandardom** v terapii lipoproteinémií a znižovaní LDL-C. Ich mechanizmom účinku je inhibícia HMC-CoA reduktázy. Týmto krokom dochádza k zníženiu produkcie cholesterolu v pečeni a zvýšeniu

LDL receptorov v hepatocytoch. Výsledkom sú znížené hladiny cirkulujúceho LDL. Statíny majú aj pleiotropné účinky, ktoré zahŕňajú ovplyvnenie biologickej dostupnosti oxidu dusnatého (NO), mobilizácia progenitorových endotelových buniek, zníženie aktivity mitogénom aktivovanej proteínkinázy, lipooxygenázy-1, C-reaktívneho proteínu a podobne. U pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom dochádza k liečbe vysokými dávkami statínov, pretože je potrebná silná redukcia LDL cholesterolu na potrebné hladiny (atorvastatín v dávke 40-80 mg a rosuvastatín v dávke 20-40 mg). Časté sú u statínov hlásené nežiaduce účinky v podobe **myalgie** (pravdepodobne zapríčinené nocebo efektom). V praxi je pri reporte nežiaducich účinkov vhodným riešením zmena statínu, zníženie dávky statínu, prípadne fixná kombinácia s ezetimibom. Statíny v sebe nesú aj riziko rozvoja ochorenia diabetus mellitus 2. typu. Tento nežiaduci účinok je pravdepodobne závislý na dávke a rolu zohráva aj genetický polymorfizmus HMC-CoA reduktázy. Niektoré statíny sú **metabolizované pomocou enzýmov CYP3A4** (atorvastatín, simvastatín), môže teda dochádzať k interakciám s inhibítormi tohto enzýmu (azolové antimykotiká, makrolidy, kalciové antagonisty, grapefruitová šťava, amiodarón), a tým k zvýšeniu nežiaducich účinkov statínov. U starších pacientov nad 75 rokov je potrebné zvážiť použitie statínov (používame skôr u pacientov vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku), dávka sa postupne titruje do dosiahnutia uspokojivých hladín LDL-C.

Ezetimib

Je liečivom, ktoré bráni vstrebávaniu cholesterolu v tenkom čreve inhibíciou Niemann-Pick C1-like proteín (NPC1L1) receptora. Výsledkom je upregulácia LDL receptorov v hepatocytoch, čím dochádza k ešte výraznejšiemu zníženiu cirkulujúceho LDL-C. Uvádza sa, že kombinácia vysokodávkový statín + ezetimib zredukujú LDL-C až o 65 %, zatiaľ čo samotný statín len o 50 %.

Ak nedochádza pri maximálnej dávke statínov v kombinácií s ezetimibom k potrebnému zníženiu LDL-C, je potrebné siahnuť po novších terapiách:

- PCSK9 inhibítory (inhibítory proproteín konvertázy subtilisín/ kexín typu 9) – alirocumab a evolokumab. Sú indikované na liečbu primárnej hypercholesterolémie alebo zmiešanej dyslipidémie u pacientov, u ktorých nie je možné podávať statín, prípadne doterajšia liečba inými hypolipidemikami nepriniesla želané výsledky. Môžu sa podávať samostatne alebo v kombinácii. PCSK9 je molekula proteínovej štruktúry, ktorá cirkuluje v krvnom obehu a je zodpovedná za degradáciu, teda zničenie LDL receptoru na povrchu pečeňovej bunky, zvýšená aktivita PCSK9 vedie k zníženému vychytávaniu LDL cholesterolu z krvi bunkami pečene, a teda k jeho zvýšeným hladinám v obehu a naopak. Evolokumab je možné použiť aj u pediatrickej populácie nad 10 rokov ako liečbu familiárnej hypercholesterolémie, evolokumab u detí a dospievajúcich vo veku 8 rokov a viac s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Podávajú sa subkutánne injekcie, väčšinou raz za dva týždne, prípadne raz za mesiac (vtedy vyššia dávka).
- Inklisiran – má rovnaké indikácie ako PCSK9 inhibítory, je dokonca možný plynulý prechod z týchto monoklonálnych protilátok na inklisiran. Je to dvojvláknová, malá interferujúca ribonukleová kyselina,

ktorá v hepatocytoch využíva interferenčný mechanizmus RNA a riadi katalytické štiepenie mRNA pre proproteínovú konvertázu subtilizínu/kexínu typu 9. Po podaní prvej dávky ako jednorazová subkutánna injekcia sa druhá podáva po 3 mesiacoch a následne každých 6 mesiacov.

- Kyselina bempedoová – je nová molekula, mechanizmus účinku kyseliny bempedoovej spočíva v inhibícii enzýmu adenozíntrifosfát-citrát lyázy (ACL) v pečeni, do tvorby cholesterolu teda zasahuje skôr ako statíny. Kyselina bempedoová vstupuje do biosyntézy cholesterolu ako proliečivo, ktoré je najprv potrebné aktivovať acyl-koenzým A syntetázou mastných kyselín s veľmi dlhým reťazcom (ACSVL1). Tento enzým je prítomný v pečeni, jeho neprítomnosť v svalovom tkanive znižuje riziko vzniku nežiaducich účinkov typických napr. pre liečbu statínmi – myalgia, myopatia, rabdomyolýza. Medzi nežiaduce účinky kyseliny bempedoovej patrí anémia, zníženie hladiny hemoglobínu, bolesť končatín, zvýšené hodnoty pečeňových testov (aspartátaminotransferázy, alanínaminotransferázy), zvýšená hladina kreatinínu a zaujímavé je aj zvýšenie hladiny kyseliny močovej v krvi, čo môže viesť k hyperurikémii, prípadne k vzniku dny. V prípade výskytu symptómov dny má byť liečba ukončená. Tento nežiaduci účinok sa spája so schopnosťou kyseliny bempedoovej inhibovať renálny tubulárny OAT2 transportér.

Užitočný odkaz:

2019 ESC/EAS Guidelines pre manažment dislipidémií – **https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/1/111/5556353?login=false**