

# REZIDUÁLNÍ VASKULÁRNÍ RIZIKO A CELOSVĚTOVÁ AKTIVITA R<sup>3</sup>I (RESIDUAL RISK REDUCTION INITIATIVE)

H. Rosolová

## Souhrn

Reziduální vaskulární riziko lze chápat z širokého pohledu jako riziko dané nedostatečnou léčbou základních rizikových faktorů (cholesterolu, resp. LDL-cholesterolu, krevního tlaku, event. diabetu) a jistě i nedostatečným ovlivněním životního stylu, ale v užším slova smyslu jde o riziko dané dalšími alarmujícími rizikovými faktory, a to především smíšenou aterogenní dyslipidemií, tj. zvýšenou koncentrací triglyceridů (TG) a nízkou hladinou HDL-cholesterolu u nemocných s cílovými hodnotami LDL-cholesterolu. A právě na tuto dyslipidemii se soustřeďuje celosvětová iniciativa R<sup>3</sup>I (Residual Risk Reduction Initiative), která byla poprvé představena v květnu 2008 v Budapešti. Jde o multidisciplinární neziskovou iniciativu, jejímž cílem je zlepšení a rozšíření prevence nejčastějších nemocí na podkladě aterosklerózy a prevence vzniku mikro- a makrovaskulárních komplikací u diabetu 2. typu.

## Klíčová slova

kardiovaskulární prevence – vaskulární riziko – smíšená dyslipidemie

## Abstract

**Residual vascular risk and the global R<sup>3</sup>I (Residual Risk Reduction Initiative).** From a wider perspective, residual vascular risk might be understood as a risk resulting from inadequate risk factor management (cholesterol and LDL-cholesterol, respectively, blood pressure and diabetes) as well as, certainly, inadequate life style management. In a more specific meaning of the word, this is a risk resulting from other alarming risk factors, particularly atherogenic mixed dyslipidemia, i.e. elevated triglyceride (TG) concentrations and low HDL-cholesterol levels in patients with target LDL-cholesterol values. And it is this very dyslipidemia that has become a focus of the global R<sup>3</sup>I (Residual Risk Reduction Initiative) launched in May 2008 in Budapest. This is a multidisciplinary non-profit initiative, the aim of which is to improve and broaden the prevention of the most frequent diseases resulting from atherosclerosis as well as prevention of micro- and macro-vascular complications in type-2 diabetes.

## Key words

cardiovascular prevention – vascular risk – mixed dyslipidemia

## Úvod

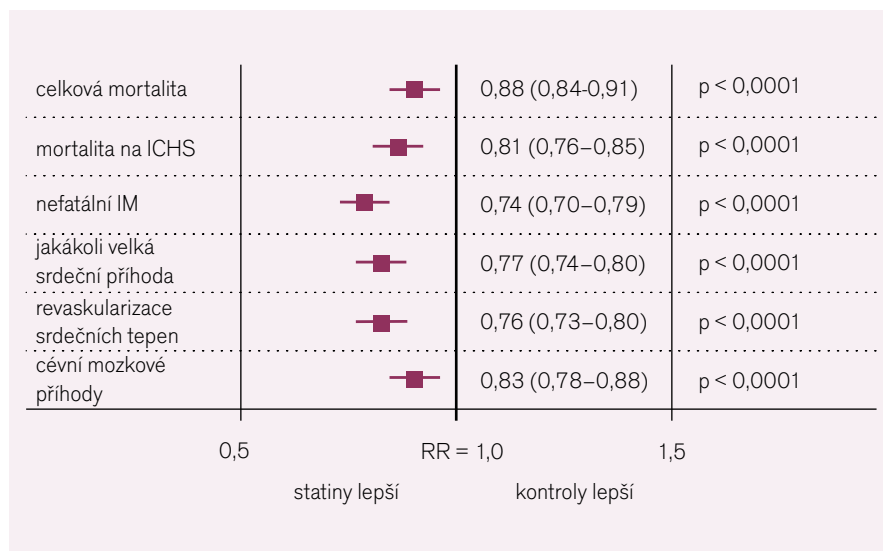
Pro kardiovaskulární nemoci, které zahrnovaly především všechny formy ischemické choroby srdeční (ICHS), existují tři základní neboli standardní rizikové faktory: kouření, zvýšená koncentrace cholesterolu (ch), resp. LDL-ch v krvi a hypertenze (zvýšení TK). Podle dřívějších statistických výpočtů jsou tyto tři rizikové faktory zodpovědné za 70–80% vzniku kardiovaskulárních příhod. V posledních 20 letech se však spolu se změnou životního stylu dostaly do popředí zájmu další tzv. nestandardní, alarmující nebo nové rizikové faktory, jako např. inzulinová rezistence, porucha glukózové homeostázy,

centrální obezita či abdominální distribuce tukové tkáně a samozřejmě akumulace rizikových faktorů vytvářejících známý metabolický syndrom (MS). Podle poslední velké epidemiologické studie INTERHEART (A Global Case-Control Study of Risk Factors for Acute Myocardial Infarction) se na vzniku koronárních příhod nejvíce podílí devět rizikových faktorů: dyslipidemie, kouření, hypertenze, psychosociální stres, diabetes mellitus, zvýšený poměr obvodu pasu ku obvodu boků, nedostatek tělesné aktivity, nevhodné složení stravy a abstinence alkoholu. Tyto faktory se často vyskytují spolu a jejich účinek se může synergicky násobit. Za nejdůležitější

tější rizikový faktor je považována dyslipidemie, přičemž poměr koncentrací apolipoproteinu B (apoB) ku apoA-1 lépe koreluje s výskytem infarktu myokardu než koncentrace cholesterolu, resp. LDL-ch a zodpovídá za více než 50% atributivního rizika infarktu myokardu [1].

## Reziduální vaskulární riziko

Jelikož je potvrzeno, že ateroskleróza je generalizované onemocnění a postihuje nejen koronární tepny, ale i tepny mozkové, karotické, renální, periferní aj., začíná se více používat název **aterosklerotické vaskulární nemoci (AVN)**, což je modernější označení pro všechny vaskulární nemoci na podkladě aterosklerózy, event. i na podkladě mikrovaskulárního postižení typického pro diabetes, tj. diabetická nefropatie, retinopatie a polyneuropatie. Řada intervenčních studií prokázala, že změna životního stylu, zvl. zanechání kouření, zahájení racionální stravy a zvýšení pravidelné pohybové aktivity, farmakologické snížení celkového a hlavně LDL-ch a redukce TK vlivem antihypertenzní terapie významně snižují riziko vzniku koronárních příhod a dalších AVN. Ale i u nemocných s dobrou kontrolou základních rizikových faktorů pro AVN přetrvává určité **reziduální vaskulární riziko**. Tak např. statiny sniží u nemocných kardiovaskulární riziko v průměru o 23%, jak zjistila meta-analýza 14 statinových studií [2], tzn. že více než 70% relativního vaskulárního rizika zůstává neovlivněno (obr. 1). Reziduální vaskulární riziko lze chápat velmi široce jako riziko dané nedostatečnou léčbou základních RF a jistě i nedostatečným ovlivněním životního stylu, ale v užším slova smyslu jde o riziko dané dalšími alarmujícími rizikovými



**Obr. 1. Redukce relativních rizik hlavních cílů statinových studií [2]. Statiny snížily riziko celkové mortality o 12 %, mortality na ischemickou chorobu srdeční o 19 %, nefatálního infarktu myokardu o 26 %, jakékoli velké koronární příhody o 23 %, koronární revaskularizace o 24 % a cévních mozkových příhod o 17 % (p < 0,0001).**

faktory, a to především smíšenou aterogenní dyslipidemií, tj. zvýšenou koncentrací triglyceridů (TG) a nízkou hladinou HDL-ch (viz dále). A právě na tuto dyslipidemii se soustřeďuje celosvětová iniciativa R<sup>3</sup>I (**Residual Risk Reduction Initiative**), která byla poprvé představena v květnu 2008 v Budapešti. Jedná se o neziskovou organizaci založenou prof. Fruchartem z Francie, prof. Sacksem z USA a dr. Hermanssem z Belgie (Steering committee), kteří spolu s dalšími odborníky vytvořili Position Paper, ve kterém podrobně rozvádějí potřebu této iniciativy a její cíle [3]. Cílem této iniciativy je mimo jiné vytvoření Národních iniciativ, tj. odborníků z oblasti kardiologie, lipidologie, diabetologie aj., kteří budou rozšiřovat a prosazovat cíle R<sup>3</sup>I a edukovat další lékaře k prevenci kardiovaskulárních a renálních nemocí na podkladě aterosklerózy a k prevenci rozvoje DM2, a to se zaměřením na reziduální riziko vaskulárních komplikací u osob s aterogenní dyslipidemií. Zatím bylo vytvořeno více než 40 národních iniciativ po celém světě. V naší republice se k iniciativě R<sup>3</sup>I oficiálně přihlásila Česká společnost pro aterosklerózu v čele s předsedou R. Českou a Český institut metabolického syndromu, obecně prospěšná společnost zastoupená ředitelkou H. Rosolovou. Byla vytvořena **Národní iniciativa**, která rozvinula systematickou edukační kampaň věnovanou prevenci chronických makro- i mikrovaskulárních komplikací se zaměřením na snížení reziduálního vaskulárního rizika, má následující složení:

*National steering committee:* prof. MUDr. Richard Česka, CSc. (Praha) a prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc. (Plzeň), *National Faculty members:* prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc. (Praha), prof. Miroslav Souček, CSc. (Brno), prof. MUDr. Helena Vavřková, CSc. (Olomouc), prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc. (Brno), prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc. (Hradec Králové), MUDr. Zdeněk Hamouz (Chomutov), MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. (Praha).

### Aterogenní dyslipidemie

Zakladatelé R<sup>3</sup>I považují na základě řady klinických a epidemiologických studií za hlavní zdroj makro- i mikrovaskulárních změn tuto **aterogenní dyslipidemii**. Iniciativa zdůrazňuje, že po splnění primárního cíle prevence, tj. snížení LDL-ch na doporučené hodnoty, je třeba ovlivňovat další složky lipidového metabolismu. Pro aterogenní dyslipidemii je typická lipidová triáda: vyšší TG, nízký HDL-ch a malé denzní LDL částice. Je charakterizovaná postprandiální hyperlipidemií, vyšším apoB a non-HDL-ch a samozřejmě vyšším poměrem apoB/apoA. Tato smíšená aterogenní dyslipidemie je typická pro osoby s vysokým kardiometabolickým rizikem, tedy pro osoby s MS, s porušenou glukózovou homeostázou nebo s DM2. Aterogenní dyslipidemie je důležitým faktorem reziduálního vaskulárního rizika, jak prokazuje studie PROCAM (the Prospective Cardiovascular Münster Study) [4]. Tato dyslipidemie se vyskytuje u poloviny nemocných

s již manifestními aterosklerotickými vaskulárními nemocemi [5].

Snížená hladina HDL-ch je již více než 80 let známá jako rizikový faktor pro AVN, především ischemickou chorobu srdce, což prokázala již Framinghamská studie u mužů a žen. Triglyceridy se dlouhou dobu nepovažovaly za rizikový faktor pro aterosklerózu, neboť nebylo prokázáno, že by VLDL (obsahující nejvíce TG) měly vztah k rozvoji aterosklerotického plátu, a ani v epidemiologických studiích se nedařilo prokázat (hl. v multifaktoriálních analýzách) hladinu TG jako nezávislý rizikový faktor pro AVN. Teprve při dalším zkoumání aterogeneze bylo zjištěno, že VLDL jsou zdrojem malých denzních LDL částic, které jsou více aterogenní ve srovnání s velkými částicemi. V poslední době se ukázalo, že postprandiální hladina TG (cca 2 hod po jídle) lépe koreluje s rizikem pro AVN než hladina TG v lačné plazmě [6].

Nejnovější data, která dokazují, že aterogenní dyslipidemie je ve významné asociaci s rizikem AVN, byla prezentována letos na Evropském kardiologickém kongresu v Barceloně; jednalo se o nové výsledky studií PROCAM a REALIST (RESidual risk Lipids and Standard Therapies). G. Assmann prokázal ve studii PROCAM, že aterogenní dyslipidemie se vyskytuje u 1/3 nemocných s infarktem myokardu. Muži s nízkým LDL-ch (pod 2,5 mmol/l), s vyššími TG nad 1,7 mmol/l a HDL-ch pod 1 mmol/l měli pětkrát vyšší relativní riziko pro kardiovaskulární příhody adjustované na všechny ostatní RF. Sacks prokázal u hospitalizovaných nemocných s ischemickou chorobou srdeční ve srovnání s kontrolními osobami, že vyšší TG nebo nižší HDL-ch zvyšuje reziduální riziko kardiovaskulárních chorob, a to i u nemocných s nízkým LDL-ch, tj. pod 1,8 mmol/l. Výskyt obou těchto faktorů současně působí na reziduální riziko synergicky: od nejnižších hodnot TG a nejvyšších hodnot HDL-ch k nejvyšším hodnotám TG a nejnižším hodnotám HDL-ch se zvyšuje toto riziko desetkrát.

Vztah aterogenní dyslipidemie k riziku rozvoje mikrovaskulárních **diabetických komplikací** je méně znám. Avšak existují studie, které prokazují, že vyšší hladina TG a snížená hladina HDL-ch jsou ve významné a nezávislé asociaci k mikrovaskulárním komplikacím, tj. k diabetické nefropatii, k rozvoji diabetické makulopatie a tvrdých exudátů na očním pozadí i k diabetické neuropatii. Např. ve známé studii UKPDS (the United

Kingdom Prospective Diabetes Study) bylo zjištěno, že zvýšené TG byly v nezávislé asociaci s albuminurií u nemocných s DM2 [7]. Na druhé straně vyšší hladina HDL-ch byla protektivní v rozvoji diabetické nefropatie. Asociace aterogenní dyslipidemie s diabetickou neuropatií byla také prokázána [8]. Již zmiňovaná studie REALIST, která patří k nejdůležitějším výzkumným projektům R<sup>3</sup>I, prokázala vztah mezi aterogenní dyslipidemií a mikrovaskulárními komplikacemi u nemocných s DM2. Tato studie probíhá v 27 zemích ve 12 zemích světa a pokračuje ve sběru dat k této problematice.

Co je neúčinnější intervencí k ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika? Na prvním místě stojí samozřejmě **úprava životních návyků**, tj. především nekouření a nízkoeenergetická strava středozemního typu (dieta bohatá na zeleninu a ovoce, ryby, celozrnné obiloviny, luštěniny, nenasycené tuky, mírná konzumace alkoholu a omezená konzumace červeného masa). Tato dieta je úspěšná v redukci kardiovaskulárních příhod i v redukci rozvoje DM2, a to i u osob s vyšší hmotností. Pravidelná pohybová aktivita může snížit riziko kardiovaskulárních nemocí a riziko vzniku DM2 až o 50 % [9].

Farmakologická léčba k ovlivnění reziduálního vaskulárního rizika se týká na prvním místě dostatečně účinné terapie základních rizikových faktorů, tj. dosažení cílových hodnot TK, LDL-ch a celkového ch. V další řadě bychom měli zahájit terapii novějších rizikových faktorů, tj. především aterogenní dyslipidemie. I když jsou statiny léky první volby ke snížení rizika AVN, redukuje především koncentraci LDL-ch, non-HDL-ch a apoB, menší účinnost mají na koncentraci TG a HDL-ch. Je známo, že fibráty zvyšují HDL-ch v průměru o 10–20 %, statiny pouze o 5 % (s výjimkou rosuvastatinu, který jej zvyšuje v průměru o 10 %), zatímco nejdůležitější na zvýšení HDL-ch je v současné době stále niacin, který dokáže zvýšit HDL-ch o 20–30 %. Pokud se vyberou z dosud provedených fibrátových studií (včetně i největší studie FIELD) nemocní s aterogenní dyslipidemií, tj. s vyšší koncentrací TG a nižší koncentrací HDL-ch, pak je účinnost fibrátů na AVN srovnatelná se statiny [10]. Výsledek studie ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) bude tedy opět záležet na původním výběru nemocných s diabetem a na tom, zda byla u nich přítomná aterogenní dyslipidemie [11].

Niacin, tj. kyselina nikotinová, je nejstarší hypolipidemikum, které bylo zavedeno do léčby hyperlipoproteinemii již před 50 lety, ale zatím nebylo překonáno ve svém účinku na HDL-ch žádným jiným novým hypolipidemikem (kromě torcetrapibu, který však pro své vedlejší účinky nebyl zaveden do klinické praxe). Kombinace kyseliny nikotinové se statiny se zdá být velmi nadějnou léčbou pro smíšenou aterogenní dyslipidemii a snížení kardiovaskulárního rizika, jak ukázaly studie HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study) [12] a ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing cholesterol study) [13]. Kombinace kyseliny nikotinové s laropirantem, tj. antagonistou prostaglandinového D<sub>2</sub> receptoru 1, jehož aktivace ve stěnách kožních kapilár způsobuje vazodilataci, činí toto hypolipidemikum lépe snášeným [14]. Zařazení kyseliny nikotinové v kombinaci s laropirantem mezi současné hypolipidemika na českém trhu bude jistě přínosem především pro redukci reziduálního vaskulárního rizika. V nedávno prezentované studii ARBITER 6-HALTS u nemocných úspěšně léčených statiny (většinou simvastatinem nebo atorvastatinem) byla náhodně přidána do kombinace léčba ezetimibem (10 mg) nebo ER-niacinem (2 g). V obou léčebných větvích došlo ke stejné redukci LDL-ch, ale ve větvi s niacinem ER došlo ještě k redukci koncentrace TG o 20 % a zvýšení HDL-ch o 25 % ve srovnání s léčebnou větví, kam byl přidán ezetimib. Lze tím zřejmě vysvětlit lepší účinnost na regresí aterosklerózy prokázanou větší regresí tloušťky intima-medie u nemocných léčených kombinací statin + niacin ER [15].

## Závěr

Na základě epidemiologických studií shrnuje konsenzus expertů v kardiologii a diabetologii ve svém dokumentu, že vyšší TG a nižší HDL-ch lze efektivně ovlivnit u nemocných léčených statiny přidáním fibrátů, ezetimibu nebo kyseliny nikotinové [16].

Z vývoje léčby dyslipidemií je patrné, že kombinovaná hypolipidemická terapie bude nevyhnutelná k ovlivnění lipidového profilu a hlavně ke snížení rizika aterosklerotických vaskulárních komplikací, podobně jako je tomu v léčbě hypertenze. Je to jen otázkou času a také výsledků právě probíhajících studií. Kombinace statinů s ezetimibem působí především na snížení LDL-ch, kom-

binace statinů s fibráty na aterogenní smíšenou dyslipidemii, tj. hlavně na snížení TG a zvýšení HDL-ch a redukcí malých denzních LDL částic. Kombinace hypolipidemik s kyselinou nikotinovou zvýší protektivní HDL-ch, ale pomůže redukovat LDL-ch a TG. Výjimkou nebude v blízké budoucnosti zřejmě ani troj- a vícekombinace hypolipidemik, abychom dostatečně snížili reziduální vaskulární riziko, což bude hlavním cílem preventivní kardiologie v tomto století.

## Literatura

1. Yusuf S, Hawken, Ounpuu S et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART Study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952.
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
3. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP et al. Residual Risk Reduction Initiative (R<sup>3</sup>I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. *Diab Vasc Dis Res* 2008; 5: 319–335.
4. Assmann G, Schulte H, Seedorf U. Cardiovascular risk assessment in the metabolic syndrome. Results from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) Study. *Int J Obes* 2008; 32: S11–S16.
5. Ghandehari H, Kamal-Bahl S, Wong ND. Prevalence and extent of dyslipidemia and recommended lipid levels in US adults with and without cardiovascular comorbidities: the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2004. *Am Heart J* 2008; 156: 112–119.
6. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
7. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI. UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. *UK Prospective Diabetes Study* 74. *Diabetes* 2006; 55: 1832–1839.
8. Tesfaye S, Chaturvedi N, Eaton SE et al. EURO-DIAB Prospective Complications Study Group. Vascular risk factors and diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 2005; 352: 341–350.
9. Jeon CY, Loken RP, Hu FB et al. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *Diabetes Care* 2007; 30: 744–752.
10. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA et al. the FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD Study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687–1697. [<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673607616079/abstract>].

**11.** Buse JB, Bigger JT, Byington RP et al. ACCORD Study Group. Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99: 21i–33i.

**12.** Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.

**13.** Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al. Arterial biology for the investigation of the treatment effects of reducing cholesterol (ARBITER) 2. A double-blind, placebo controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary preven-

tion patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.

**14.** Cheng K, Wu TJ, Wu KK et al. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor 1 suppresses nicotinic acid-induced vasodilation in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6682–6687.

**15.** Kastelein JP, Bots ML. Statin therapy with ezetimibe or niacin in high-risk patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 2180–2183.

**16.** Rydén L, Standl E, Bartnik M et al. Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD): Guidelines on

diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. *Europ Heart J* 2007; 28: 88–136.

*Doručeno do redakce 18. 1. 2010*

*Přijato po recenzi 19. 1. 2010*

**prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., FESC**

Centrum preventivní kardiologie

II. interní klinika UK Praha

Lékařská fakulta v Plzni

Český institut metabolického syndromu, o. p. s.

[rosolova@fnplzen.cz](mailto:rosolova@fnplzen.cz)

**WWW.KARDIOLOGICKAREVUE.CZ**