

Je možné zlepšiť primárnu prevenciu ischemickej choroby srdca? A akým spôsobom?

Ján Murín, Miroslav Pernický, Martin Wawruch

I. interná klinika a Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Staré Mesto

Abstrakt

Kardiovaskulárne ochorenia sú u nás i vo svete dnes najčastejšími príčinami úmrtí. Bez zlepšenia prístupov aj v primárnej kardiovaskulárnej prevencii si v blízkej budúcnosti neporadíme. Táto cesta však jednoduchou nie je. Spočíva jednak v edukácii obyvateľstva o škodlivosti pôsobenia rizikových faktorov a o prístupe ako ich vývoju brániť, ďalej o potrebe zmeny našej diéty. Uvažuje sa však aj o prístupe farmakologickom s redukciovou sérových hladín cholesterolu, a to v strednom veku, kedy ešte rozsah aterosklerózy nie je veľký. Našepkávajú nám to nové zistenia z veľkých a dlhodobých klinických štúdií. Nedávno spustená štúdia ECAD (Eliminate Coronary Artery Disease), s plánovaním trvania jednu dekádu, môže i tento prístup potvrdiť.

Kľúčové slová: diéta – kardiovaskulárne ochorenia – primárna prevencia – redukcia cholesterolemie – rizikové faktory

Can we improve primary prevention of ischemic heart disease? Which way?

Abstract

Cardiovascular diseases are today in our country and also in the world the most frequent causes of mortality. Without some improvement also in a primary cardiovascular prevention we will not be successful in fighting these diseases. This is but not an easy way to walk. We should improve education of people about cardiovascular risk factors and how to fight them, and of education about our dietary habits. There is also some discussion about a hypocholesterolemic (by drugs) treatment of "healthy" middle aged people, when atherosclerosis is not yet well progressed. This knowledge comes from big and long-term clinical studies. Recently started ECAD (Eliminate Coronary Artery Disease) study, with a follow-up for a decade, can confirm this treatment modality in primary prevention.

Key words: cardiovascular diseases – primary prevention – risk factors – dietary habits – reduction of serum cholesterol level

Úvod

Kardiovaskulárne (KV) ochorenia, hlavne tie, u ktorých je v pozadí pokročilé aterosklerotické (arteriálne) ochorenie, teda ischemická choroba srdca (IČS) a ischemická náhla cievna mozgová príhoda (NCMP), sú dnes najčastejšími príčinami úmrtí vo svete, v Európe a samozrejme i v našich (Česko, Slovensko) krajinách. Tieto ochorenia však prispievajú aj k morbidite postihnutých, k ich častým rehospitalizáciám, k zhoršeniu ich kvality života a k invalidizáciám [1,2].

Je obťažné sa so spomínanými KV-ochoreniami vysporiadať, keď s nimi chorí prídu k obvodnému lekárovi, alebo ku kardiológovi, neurológovi či k inému špecialistovi, ale aj vtedy, keď volajú rýchlu zdravotnícku pomoc a prichádzajú s akútnymi stavmi do nemocníc, na intenzívku alebo na oddelenie. Mnohí chorí tieto akútne stavy

neprežijú alebo sú prostredníctvom ich následkov invalidizovaní. A potom vyžadujú sekundárnu prevenciu či liečbu, často i invazívne zákroky a obvykle doživotnú liečbu príslušných rizikových faktorov, napr. diabetu či hypertenzie, ale i antiagregačnú či antikoagulačnú liečbu, ev. liečbu antiischemickú či liečbu antiarytmickú a pod. Pri tom chorí majú skrátené vyhliadky na dĺžku života, zlú kvalitu života, a toto všetko ešte významne zaťažuje i ekonomicky zdravotný systém štátu.

Ako pristúpiť k primárnej prevencii KV-ochorení?

A tak sa opakovane dostávame aj k primárnej prevencii KV-ochorení. Pri veľkom náraste KV-ochorení, pri predlžovaní života, pri stúpajúcom trende obezity či nadváhy a diabetu, asi inej cesty nebude [3,4]. Treba spomaliť vývoj

aterosklerózy, a tým oddialiť či zamedziť vzniku už spomínaných ochorení.

V zásade máme dve možné cesty, ako postupovať v spoločnosti. Prvá cesta je dávno známa, v istom zmysle i propagovaná, ale je aj z rôznych dôvodov neúspešná. Ide o edukáciu o patogeneze aterosklerózy, hlavne v edukácii ide o pripomínanie, akú úlohu tu hrajú „rizikové faktory“ a ako ich pôsobenie odstrániť alebo aspoň zmierniť. Sú to tieto rizikové faktory: fajčenie (dnes moderné hlavne u mladých dievčat a žien), skorý záchyt a riešenie hypertenzie (prevencia nadváhy, pravidelné športovanie, menej slaná či neslaná strava), prevencia nadváhy/obezity (súvisí aj s prístupom k diabetu), zmena životného štýlu, edukácia (od škôlky, v škole, v rodine, v médiách). Hľadáme tiež dyslipidémiu a podľa jej intenzity a typu zahajujeme niekedy jej včasnú liečbu, hlavne u familiárnej hypercholesterolemie či dyslipidémie [5,6]. Pri edukácii možno využiť aj skórovacie systémy tzv. KV-rizika, napr. v Európe a u nás je to skórovací systém SCORE (naša krajina patrí do vysoko-rizikovej časti Európy z pohľadu pôsobenia rizikových faktorov a ich intenzity). Dobrou liečbou „rizikových faktorov“ aterosklerotických KV-ochorení riešime ich výskyt asi v úrovni 40–50 % čo do ich redukcie podľa publikovaných prác [7].

V tejto oblasti sa z času na čas dostávajú do popredia i naše stravovacie zvyklosti – niekedy sa používa termín „kuchárska kniha“ v rodinách, charakterizujúca kvantitu i kvalitu našej diéty. Problému asociácie kvality diéty (proporcie proteínov, tukov a cukrov, ale i ich zloženia) s KV-ochoreniami sa venovalo mnoho štúdií, registrov i sledovaní. Vyšší príjem saturovaných mastných kyselín (MK) v diéte zvyšuje sérové hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) a tiež pomer LDL-C/HDL-C, pričom oba laboratórne parametre významne korelujú s vyšším rizikom ICHS [8]. Aj iní autori publikovali podobné zistenia [9,10]. A práve preto väčšina diétnych „odporúčaní“ odporúča redukovať v populáciách príjem saturovaných MK v diéte s cieľom redukovať výskyt ICHS. Ale niektoré štúdie túto asociáciu „saturované MK v diéte – incidencia/prevalencia ICHS“ popreli [11,12]. Avšak tieto štúdie nešpecifikovali, aké nutrienty (hlavne išlo o cukry) nahradili energeticky redukcii saturovaných MK v diéte. Častokrát sú náhradou „nekvalitné cukry“ (rafinované cukry, upravované a s prídavnými látkami), pričom druhou možnosťou je náhrada „kvalitnými cukrami“ (napr. v plnom zrne).

A druhou cestou je novší inovatívny prístup dotýkajúci sa dyslipidémie, konkrétne sérovej hladiny LDL-C. Domanski et al (2011) sa zaoberali potenciálom preventívneho prístupu, t. j. primárnou prevenciou, v ktorej uvažujú o znížení hladiny sérovej LDL-Ch jednak výraznejšie (ako tomu bolo doteraz v primárne preventívnych štúdiách, napr. vo WOSCOPS štúdií), ale hlavne (a to je novší prístup!) včasným znížením sérovej hladiny LDL-C (už v mladom či v strednom veku?) a udržiavaním tejto zníženej hladiny v sére dlhodobo (ev. po celý život) u „zdravých osôb“ [1].

Nové zistenia z veľkých a dlhodobých štúdií

Pozoruhodné zistenia pochádzajú z nedávno publikovaných dvoch veľkých štúdií. V **The Nurses' Health Study** boli zaradené zdravotné sestry, t. j. ženská populácia, (celkom 84 628 účastníčok sledovaných v období 1980–2010, ktoré boli pri vstupe do dlhodobého sledovania 30- až 55-ročné). V **The Health Professionals Follow-up Study** bola sledovaná mužská populácia (42 100 účastníkov sledovaných v období 1986–2010 a pri vstupe do sledovania boli 40 až 75-roční). Títo účastníci boli ochotní dať k dispozícii údaje o svojich diétnych zvyklostiach a o svojom životnom štýle. Pri vstupe do sledovania netrpeli diabetom, KV-ochorením a ani rakovinou – teda cítili sa byť zdravými. Charakter diéty (s pomocou dotazníkov) zhodnocovali každé 4 roky [13].

Výsledky:

- v období 30-ročného sledovania žien a 24-ročného sledovania mužov zaznamenali 7 667 prípadov ochorenia z oblasti ICHS (4 931 bolo nefatálnych infarktov a 2 736 prípadov úmrtí na ICHS)
- osoby s vyššou konzumáciou saturovaných MK mali vyšší BMI (o 1–2 jednotky vstupne, a v úrovni okolo 24–26 BMI), mali menšiu prevalenciu fyzickej aktivity a konzumovali viac cholesterolovú diétu
- energetické zabezpečenie „kvalitnými cukrami“ predstavovalo 0,7–5,2 %, zatiaľ čo „nekvalitnými cukrami“ 17,7–23,9 %
- percento „kvalitných cukrov“ pre energetickú potrebu významne negatívne korelovalo s príjmom saturovaných MK!
- účastníci štúdií (po diétnej edukácii o správnosti diéty) redukovali príjem saturovaných MK, ale príslušný kalorický deficit v strave nahradili kalóriami z „nekvalitných cukrov“ a nie náhradou za polynenasýtené MK alebo za „kvalitné cukry“
- počas štúdií preukázali asociácie rôznych typov tukových a cukrových látok v diéte s rizikom vzniku ICHS:
 - vyššie polynenasýtené MK v diéte asociovali s nižším rizikom vzniku ICH (relatívne riziko, RR 0,80, bolo medzi najvyšším a najnižším kvintilom príjmu polynenasýtených MK)
 - trans-tuky významne asociovali so zvýšením rizika ICHS (RR 1,20)
 - riziko vzniku ICHS bolo významne nižšie u osôb konzumujúcich viac „kvalitných cukrov“ (RR 0,90 s porovnaním najvyššieho s najnižším kvintilom spotreby kvalitných cukrov)
 - ICHS riziko bolo významne vyššie u osôb s konzumáciou „nekvalitných cukrov“ (RR 1,10)
- asi najzaujímavejším nálezom sú asociácie viacerých izokalorických diétnych zámien (substitúcií) s rizikom ICHS:
 - náhrada 5 % energie (asi okolo 100 kcal) saturovaných MK za 5 % energie z polynenasýtených MK asociovala významne až s 25% redukcii vzniku ICHS (RR 0,75)

- náhrada 5 % energie saturovaných MK za 5 % energie z mononenasýtených MK asociovala tiež s významne nižším rizikom ICHS (RR 0,85)
- náhrada 5 % energie saturovaných MK za 5% energie z „kvalitných cukrov“ tiež významne asociovala s nižším výskytom ICHS (RR 0,91)
- náhrada 5 % energie zo saturovaných MK za 5 % energie z nenasýtených tukov (mono- a polynenasýtených MK) asociovala so 17% nižším významným rizikom ICHS (RR 0,83)
- izokalorická (5%) diétna substitúcia „nekvalitných cukrov“ za polynenasýtené MK alebo za „kvalitné cukry“ tiež významne asociovali s nižším rizikom ICHS (v prvom prípade s RR 0,78 a v druhom prípade s RR 0,89)

A čo si tu treba zapamätať?

Hlavným zistením spomínaných dvoch veľkých a dlhodobých štúdií u žien i u mužov je nasledovná diétna skúsenosť – náhrada príjmu energie v diéte zo saturovaných MK na príjem energie z mononenasýtených a polynenasýtených MK alebo z kvalitných cukrov asociuje s významne nižším rizikom vzniku ICHS. A ďalším zistením je skutočnosť, že izokalorická náhrada „nekvalitných cukrov“ v diéte za „kvalitné cukry“ alebo za polynenasýtené MK tiež asociuje s nižším rizikom vzniku ICHS.

A tieto nálezy podporujú viaceré „odporúčania pre diétu“ v prevencii ICHS – nahraďiť jednak saturované MK za mononenasýtené a polynenasýtené MK, jednak nahraďiť „nekvalitné cukry“ „kvalitnými cukrami“ [14,15,16].

Aké fakty podporujú účinnosť primárnej prevencie?

Inak povedané, aké máme skúsenosti či fakty, že druhá (už spomínaná) cesta bude účinná a užitočná? Je ich niekoľko:

- informácie okolo proteínu PCSK9 a okolo PCSK9 inhibítoroch preukázali, že „gain-off-function“ génu pre proteín PCSK9 (teda neuplatnenie sa funkcie proteínu, serínovej proteázy, v oblasti deštrukcie LDL-receptorov intracelulárne v hepatocyte) vedie k nízkej hladine LDL-C v sére už od narodenia, hoci redukcia je len okolo 30 % oproti zdravým osobám bez tohoto genetického defektu; s ohľadom na dlhodobé trvanie tohto javu (celý život), následne dochádza k poklesu hladiny sérového LDL-C s ohromnou redukciou výskytu KV-ochorení (až okolo 85–88 %) [17]
- klinické štúdie so statínmi (sekundárne i primárne preventívne) preukázali, že dokážu asi o 30–50 % redukovať sérového hladiny LDL-C a následne potom i KV-príhody, v závislosti od dávky a sily používaného statínu [18], takže máme už dnes „v rukách“ prostriedky ako hladinu sérového LDL-C ovplyvniť
- ateroskleróza so vyvíja od narodenia a vieme, že je jasne prítomná v koronárnom systéme mladých mužov, zabitých vo vojne či pri automobilových nehodách (okolo

20.–25. roku ich života); údaje zo štúdie PDAY (Pathological Determinants of Atherosclerosis in Youth) preukázali, že < 5 % osôb vo veku 30–34 rokov má pokročilé aterosklerotické koronárne lézie [19], takže, ak by sme v tomto časovom období zasiahli statínovou liečbou tieto „zdravé osoby“, možno u nich očakávať prostredníctvom redukcie LDL-C v ich sére aj pozastavenie progresie ich aterosklerózy, keďže v tomto vekovom období ešte ateroskleróza nebýva plne rozvinutá

- ateroskleróza je podporovaná rizikovými faktormi od detstva, ale vieme, že podstatným rizikovým faktorom je iste LDL-C, bez prítomnosti ktorého (už spomínané celoživotné nízke hladiny LDL-C) aterogenéza nevzniká, či je len veľmi mierna [3], vývoj aterosklerotického plaku je postupným a komplexným procesom, v ktorom najprv do steny artérie musí preniknúť LDL-C, deje sa tak difúziou LDL-C z cirkulácie, a čím je koncentrácia LDL-C vyššia v sére, tým väčšou intenzitou LDL-C vstupuje do steny (koronárnej, inej) artérie. Tu je LDL-C vystavený oxidácii, a tým sa spúšťa komplexný proces aterogenézy s účasťou monocytov (z krvi), ktoré sa menia na makrofágy a pohlcujú oxidované častice LDL-C, čím vznikajú tzv. penové bunky, a tento proces tiež akceleruje aterogenézu

Čo z toho vyplýva pre klinickú prax?

Doteraz sa väčšina primárne preventívnych veľkých klinických štúdií (napr. JUPITER, WOSCOPS a pod) sústredila na osoby staršie ako 50 rokov [20,21]. Teda u nich sa začalo so statínovou liečbou, efekty boli prítomné, ale nevelké. A tak sú dnes úvahy o tom, aby sa so statínovou liečbou začalo oveľa skôr a aby pokračovala dostatočne dlho, a tak aby preukázala, že prístup k „celoživotnému zníženiu sérového LDL-C“ je tým správnym prístupom pre redukciu (a pre prevenciu) KV-morbidity i mortality.

A nedávno zverejnili spustenie klinickej štúdie ECAD (Eliminate Coronary Artery Disease) [4] – má trvať 10 rokov, je to randomizovaná a kontrolovaná klinická štúdia, sleduje sa v nej výskyt KV-príhod, podáva sa statín (atorvastatín 20 mg/d) osobám vo veku 30–50 rokov u mužov a 45–59 rokov u žien, osobám, ktoré doteraz neprekonali žiadnu KV-príhodu, ale majú aspoň jeden rizikový faktor pre vývoj ICHS (fajčenie, hypertenzia s abdominálnou obezitou, t.j. s obvodom pásu \geq 100 cm u mužov alebo \geq 90 cm u žien, rodinná anamnéza predčasného infarktu myokardu, t.j. u rodiča vo veku \leq 60 rokov). Nezaradené osoby do štúdie sú tie, ktoré užívajú hypolipidickú liečbu, ktoré majú významnú renálnu dysfunkciu (GF < 30 ml/min) a hepatálnu dysfunkciu (AST/ALT > 2,0 krát horná norma v laboratóriu), ktoré trpia malignitou, diabetom, či iným vážnym život ohrozujúcim ochorením, alergiou či neznášanlivosťou statínu.

Po zverejnení výsledkov tejto štúdie je možné predpokladať zmenu prístupu k farmakologickej primárnej KV-prevencii. A iste inhibitory PCSK9 tiež „zamiešajú karty“

v této oblasti – i tu sa však dá očakávať, že v prospech primárnej prevencie.

Práca bola podporená grantmi VEGA 1/0939/14 a VEGA 1/0886/14.

Literatúra

- Domanski M, Lloyd-Jones D, Fuster V et al. Can we dramatically reduce the incidence of coronary heart disease? *Nat Rev Cardiol* 2011; 8(12): 721–725. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrcardio.2011.158>>.
- Fuster V, Kelly BB, Vedanthan R. Promoting global cardiovascular health: moving forward. *Circulation* 2011; 123(15): 1671–1678. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.009522>>.
- Chen Z, Peto R, Collins R et al. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303(6797): 276–282.
- Domanski MJ, Fuster V, Mitoma F-D et al. Next steps in primary prevention of coronary heart disease. *J Amer Coll Cardiol* 2015; 66(16): 1828–1836. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.08.857>>.
- Pitħa J. Boj s aterosklerózou: väčší síla nebo lepší načasování? *AtheroRev* 2016; 1(1): 14–18.
- Vrablik M, Schwarzová L, Freiburger T et al. Familiární hypercholesterolemie: klinické nálezy, molekulární genetika a diferenciální diagnostika. *AtheroRev* 2016; 1(1): 19–27.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–1701. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>>. Erratum in *Eur Heart J* 2012; 33(17): 2126.
- Mensink RP, Zock PL, Kester AD et al. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2003; 77(5): 1146–1155.
- Wang DD, Leung CW, Li Y et al. Trends in dietary quality among adults in the United States, 1999 through 2010. *JAMA Intern Med* 2014; 174(10): 1587–1595. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2014.3422>>.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. [PREDIMED Study Investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368: 1279–1290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>>. Erratum in *N Engl J Med* 2014; 370(9): 886.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160(6): 398–406. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M13-1788>>. Erratum in *Ann Intern Med* 2014; 160(9): 658.
- Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2009; 89(5): 1425–1432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.2008.27124>>.
- Y Li, A Hruby, AM Bernstein et al. Saturated Fats compared with Unsaturated Fats as Source of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66(14): 1538–1548. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.055>>.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J et al. [PREDIMED Study Investigators]. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013; 368(14): 1279–1290. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1200303>>.
- Mozaffarian D, Micha R, Wallace S. Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7(3): e1000252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000252>>.
- U.S. Department of Agriculture, U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans 2010. 7th ed. Washington, DC: U.S. Government Printing Office: 2010. Dostupné z WWW: <<https://health.gov/dietaryguidelines/dga2010/dietaryguidelines2010.pdf>>.
- Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH Jr et al. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354(12): 1264–1272.
- Sever PS, Dahloef B, Poulter NR et al. [ASCOT Investigators]. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9364): 1149–1158.
- Wissler RW, Strong JP, PDAY Research Group. Risk factors and progression of atherosclerosis in youth. *Am J Pathol* 1998; 153(4): 1023–1033.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. [JUPITER Study Group]. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359(21): 2195–2207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807646>>.
- Ford I, Murray H, Packard CJ et al. [West of Scotland Coronary Prevention Study Group]. Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357(15): 1477–1486.

prof. MUDr. Ján Murín, CSc.

✉ jan.murin@gmail.com

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

www.unb.sk

Doručené do redakcie 27. 6. 2016

Prijaté po recenzii 28. 8. 2016