

síle koncentrace LDL-Ch v sére či výške systolického tlaku krvi (73, 74). Samotný CRP sa nezúčastňuje procesu aterotrombózy, je však markerom prítomnosti „vaskulárneho zápalového zaťaženia“ pacienta s dopadom na vznik vaskulárnych príhod. Môžeme „tento vaskulárny“ zápal liečbou ovplyvniť? Statíny redukujú nielen sérovú hladinu LDL-Ch, ale aj sérovú hladinu hsCRP (75). V štúdiách so statínmi mali najväčší klinický benefit tí pacienti, ktorí zaznamenali v priebehu liečby redukciiu hladiny sérového LDL-Ch i hsCRP pod hodnotou mediánu (LDL-Ch i hsCRP) v štúdiu, čím potvrdili, že i protizápalový vplyv statínov prispieva k redukcii KV príhod (76, 77). V štúdiu PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction) mali pacienti, ktorí pri liečbe statínmi dosahovali hodnotu CRP < 2 mg/l len 2,8% ročný výskyt reinfarktov či úmrtí oproti tým, kde CRP bolo > 2 mg/l a výskyt spomenutých príhod bol 3,9/rok (74). Zobrazovacie štúdie s intravaskulárnym ultrazvukom preukázali, že redukcii CRP statínov liečbou predikuje u pacienta regresiu plakov a ich neskoršiu stabilizáciu – a táto predikcia bola nezávislá od sérovej hladiny LDL-Ch (78, 79). Zatiaľ však Európske i Americké guideliney ešte neinkorporovali túto „protizápalovú liečbu“ do svojich publikácií.

Nemožno na tomto mieste nepripomenúť klinickú štúdiu CANTOS, nakoľko bola prvou klinickou štúdiou preukazujúcou dôkaz, že liečebná intervencia k potlačeniu vaskulárnej inflamácie (nezávisle od redukcii LDL-Ch v sére) má za následok klinický benefit – redukcii KV príhod (28). Inhibitor IL1 $\beta$  (kanakinumab) v dávke 150 mg každé 3 mesiace významne redukoval hladiny CRP (neovplyvnil hladiny LDL-Ch) a takto redukoval o 15 % (významne) výskyt veľkých KV príhod u chorých s preknaným akútnym infarktomyokardu a vstupnou sérovou hladinou CRP  $\geq$  2 mg/l. Podskupina pacientov, s poklesom CRP pod 2,0 mg/l po prvej dávke kanakinumabu dosiahla 25% redukciiu výskytu veľkých KV príhod a 31% redukciiu KV i celkovej mortality. Iste tu išlo o podskupinu chorých so zvýšeným reziduálnym zápalovým rizikom, ktorí odpovedali priaznivo na liečbu kanakinumabom (80). Pacientov s vysokým reziduálnym zápalovým rizikom nie je v klinickej praxi málo. V štúdiách PROVE-IT a IMPROVE-IT až 1/3 chorých so statínovou liečbou mala sérové hladiny hsCRP > 2 mg/l, čo dvojnásobne prevyšovalo počet chorých so sérovými hladinami LDL-Ch > 1,75 mmol/l (81). Aj u pacientov liečených PCSK9 inhibítormi predikuje sérová hladina hsCRP výskyt rekurentných KV príhod a aj tu asi 1/3 pacientov má zvýšenú zápalovú aktivitu hoci sérové hladiny LDL-Ch sú veľmi nízke (82, 83). Aj iné štúdie sa zameriavajú na protizápalovú liečbu u pacientov s preknaným AKS (kolchicínom: COLCOT, LoDoCo, CLEAR SYNERGY) (84–86). A metotrexát v štúdiu CIRT (the Cardiovascular Inflammation Reduction Trial, randomizovaná, dvojito-slepá štúdia u 4786 pacientov, dostávali 15–20 mg metotrexátu týždenne vs placebo, sledovali výskyt „nefatálneho infarktu a cievej mozgovej príhody, KV mortality a hospitalizácie pre nestabilnú anginu pectoris s potrebou urgentnej revaskularizácie, sledovanie chorých 2,3 rokov“) redukciiu KV príhod nepreukázali ale metotrexát neredukoval v sére sérové koncentrácie IL1 $\beta$ , IL6 a ani CRP (87, 87a). Teda pri očakávaní klinického benefitu antiinflamačnej liečby ide asi i o použitie správneho protizápalového lieku, ktorý inhibuje správnu prozápalovú aktivitu.

Nové antidiabetiká, t.j. GLP1 receptorové agonisty a SGLT2 inhibítory, sú dnes indikované u diabetikov s KV ochorením, akým

AKS nesporne je. U nás liečbu indikuje diabetológ. Liečbu SGLT2 inhibítormi preferujeme ak pacient trpí srdcovým zlyhávaním a ak sa zhoršujú renálne funkcie chorého. GLP1 receptorové agonisty majú mnohé aj pleiotropne účinky, ochraňujú endotel a vaskulárne funkcie, redukujú hmotnosť, potláčajú chuť k jedlu, redukujú krvný tlak. Je v štúdiách dokladované, že sú KV protektívne (90).

### Vyžaduje i zlepšenie klinickej praxe a tu je významnou otázkou „čo je kľúčové“ pri definovaní reziduálneho (KV) rizika pacienta

Do tejto kategórie patria pacienti po AKS, ktorí postúpili revaskularizáciu (obvykle PKI) obturovaného miesta v koronárnej artérii a ktorí sú súčasne nastavení na liečbu sekundárnej (medikamentózne) prevencie podľa publikovaných guidelineov. A čo treba u týchto chorých kontrolovať?

- Implementáciu zmien životného štýlu a skvelú komplianciu s medikamentóznou guidelineovou liečbou. Švédsky register preukazuje, že výskyt hypolipidemickej liečby po AKS (v prvom roku u 78,2 % pacientov) klesá v 2 roku na 73 % a v prípade aspirínu je to 91,4 % (1. rok) a 82,4 % (v 2. roku) (10). EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) III a IV surveye preukázali, že fajčiari pri AKS ostávajú fajčiarmi i neskôr (17,2 % a 16,0 % neskôr) (88, 89).
- Klinici majú u pacientov po AKS liečiť „na cieľové hodnoty“ sérovú LDL-Ch, tlak krvi, glykémiu a pod. Teda úprava klasických KV rizikových faktorov je obvykle kľúčová v reálnej praxi.
- Ak pacienti neznášajú pre nežiaduce účinky napr. antiagregačnú liečbu DAPT, tak môžu profitovať z agresívnejšej kombinovanej hypolipidemickej liečby – alebo u iných pacientov to môže byť naopak, t.j. majú nežiaduce účinky zo statínovej liečby a tak posilníme liečbu iného KV rizikového faktora.
- Je čas začať uvažovať aj o „protizápalovej liečbe“ u pacientov vo vysokom KV riziku, hlavne ak sú prekážky (napr. nežiaduce účinky) v liečbe sekundárnej KV prevencie po AKS.

### Záver

Napriek obrovskému úsiliu u chorých s AKS riešiť ich akútny stav (PKI, trombolýza) a napriek dobrej medikamentózne liečbe v sekundárnej KV prevencii ostávajú mnohí títo chorí naďalej vo vysokom riziku recidívy KV príhod. Na tomto zvýšenom riziku sa podieľa kombinácia pôsobenia predispozičných rizikových faktorov s individuálnymi biologickými charakteristikami konkrétnych pacientov.

Prvým krokom je iste sekundárna preventívna liečba podľa guidelineov, zacielená u konkrétnej osoby na tie jej najdôležitejšie rizikové faktory – ale hlavne liečba na dosiahnutie „cieľa“, t.j. dosiahnuť čo možnú kontrolu všetkých rizikových faktorov. V oblasti sérových hladín LDL-Ch je vhodné, hlavne u veľmi rizikových osôb, ísť na čo najnižšie hladiny. Je však treba postupne uvažovať už aj o kontrole (liečbou) vaskulárnej inflamácie.

*Práca bola podporená grantom VEGA 1/0112/17 a grantom VEGA1/0807/18.*