

Protizápalová liečba redukuje aterotrombotické riziko

Anti-inflammatory treatment reduces atherothrombotic risks

Ján Murín¹, Jozef Bulas¹, Martin Wawruch²

¹I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

²Ústav farmakológie a klinickej farmakológie LF UK, Bratislava

Súhrn

Významné kardiovaskulárne (KV) príhody aj mortalita sa vyskytujú u chorých aj vtedy, keď majú dobre kontrolované konvenčné rizikové faktory. Prítomnosť vaskulárneho zápalu, zisťovaná analýzou hsCRP v sére, asocioje s budúcimi KV-príhodami v primárnej i v sekundárnej prevencii, nezávisle od prítomnosti obvyklých rizikových faktorov či markerov. Statíny sú silnými hypolipidemickými liekmi a vykazujú aj klinicky významný protizápalový efekt. Isté údaje z nedávnych klinických štúdií podporujú aj „potlačanie“ interleukínovej (prozápalovej) dráhy IL1→IL6→CRP ako spôsob prevencie aterosklerotických príhod. Významnú zásluhu na tom majú výsledky klinickej štúdie CANTOS (Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study), ktoré preukázali jasne, že potlačanie zápalu inhibíciou IL1beta aktivity (protilátkou kanakinumabom) významne redukuje vaskulárne riziko (aj pri výbornej statínovej liečbe). Štúdia CANTOS preukázala 31% redukciu KV-mortality a celkovej mortality u tých pacientov, ktorí patrili do podskupiny s najviac redukovanou sérovou hladinou hsCRP, ale efekt liečby bol ohromný aj u vysokorizikových chorých s chronickou obličkovou chorobou a s diabetom. Článok vysvetľuje klinickú implikáciu štúdie a zdôrazňuje potrebu riešiť aj reziduálne zápalové riziko pacientov.

Kľúčové slová: interleukin 1 beta – kanakinumab – štúdia CANTOS – kardiovaskulárne ochorenie – vaskulárny zápal

Summary

Important cardiovascular (CV) events occur despite control of conventional risk factors. Inflammation, measured by hsCRP concentration, is associated with future CV events in both primary and secondary prevention, independent of usual risk factors and markers. Statins are powerful lipid-lowering agents with clinically relevant anti-inflammatory effects. Some recent data support targeting the interleukin (IL) IL1→IL6→CRP signaling pathway as an adjunctive method for atheroprotection. The CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study) trial showed that reducing inflammation through IL1beta inhibition significantly reduced CV risk, beyond that achievable with lipid lowering. The CANTOS study further demonstrated a 31 % reduction in CV and also all-cause mortalities among patients treated with canakinumab who achieved the largest reductions in hsCRP as well as an efficacy in high-risk patients with chronic kidney disease and diabetes.

This review outlines the clinical implications of mentioned study and focuses on the treatment of “residual inflammatory risk”.

Key words: canakinumab – cardiovascular disease – interleukin 1 beta – vascular inflammation – CANTOS study

✉ **prof. MUDr. Ján Murín, CSc.** | jan.murin@gmail.com | www.fmed.uniba.sk

Doručené do redakcie | Received 28. 3. 2019

Prijaté po recenzii | Accepted 18. 4. 2019

Úvod

V oblasti preventívnej kardiológie využívame u pacienta kontrolu kardiovaskulárnych (KV) rizikových fak-

torov formou edukácie o diéte a o ukončení fajčenia, kontrolou krvného tlaku liečbou, významnou redukciovú sérovej hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) liečbou,

aby sme u nich zabránili vzniku či recidíve KV-príhody (t. j. infarktu myokardu, mozgovej príhode a aj iným KV-príhodám). Kto to pochopí a spolupracuje dlhodobo v tomto režime, ten má obvykle lepšiu prognózu ako ten, čo na tomto úsilí neparticipuje. Ale mnohí pacienti, ktorí patrične na tomto úsilí spolupracujú, predsa len tiež utrpia KV-príhodu, hoci majú spomenuté KV-rizikové faktory pod kontrolou.

Isté epidemiologické údaje z 90. rokov však poukazovali na skutočnosť, že aj zápal, tzv. vaskulárny zápal, hodnotený analýzou hodnoty vysoko špecifického C-reaktívneho proteínu (high sensitivity C-Reactive Protein – hsCRP) v sére alebo meraním sérovej koncentrácie interleukínu (IL) 6 silne asociovane s budúcimi vaskulárnymi príhodami v primárnej i v sekundárnej prevencii, a to nezávisle od prítomnosti KV-rizikových faktorov [1,2,3]. Krátko na to klinické štúdie so statínmi (štúdia CARE v r. 1998 a štúdia Airforce/Texas Atherosclerosis Prevention v r. 2001) preukázali ohromné zníženie sérových hladín LDL-C s veľkým klinickým benefitom u liečených, ale preukázali tiež, že statíny majú aj významný protizápalový efekt [4,5].

Moderná vaskulárna biológia preukázala, že imunitný systém (vrodenný i získaný) významne prispieva k vývoju ale aj k progresii aterosklerózy (podporou akumulácie lipidov v plakoch), včítane i jej záverečnej (komplikujúcej) aterotrombotickej fázy. Bolo preukázané, že sa toho zúčastňuje zápalová signálna dráha $IL1 \rightarrow IL6 \rightarrow CRP$, a ak chceme vaskulatúru ochrániť pred progresiou aterosklerózy, tak túto signálnu dráhu treba „blokovať“ či „zbrzdiť“ [6,7]. A práve nedávno publikovaná klinická štúdia CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study, ktorá zahrnula populáciu asi 10 000 pacientov po prekonanom infarkte myokardu so sérovou hladinou hsCRP ≥ 2 mg/l napriek agresívnej liečbe statínmi, blokáde systému renín-angiotenzín-aldosterónu, antiagregačnej liečbe) jasne preukázala benefit redukcii výskytu KV-príhod protizápalovou liečbou kanakinumabom redukujúcim sérovú hladinu/aktivitu IL1beta pri absencii ovplyvnenia hladín sérových lipidov [8]. Priaznivo bola liečbou ovplyvnená aj celková a kardiovaskulárna mortalita a významnejšie v podskupine chorých s najvyššou redukcii sérových hladín IL6 a hsCRP. Aj diabetici a osoby s chronickou obličkovou chorobou, teda osoby vo vysokom KV-riziku, ohromne z tejto liečby profitovali.

Ako treba vnímať reziduálne riziko

V primárnej prevencii je užitočné vyhodnotiť u pacienta aj zápalový biomarker hsCRP, nakoľko zlepšuje prognostickú informáciu získanú analýzou prítomnosti (aj intenzity efektu) tradičných KV-rizikových faktorov u analyzovanej osoby. Výsledky (nečakané)

dvoch veľkých štúdií (Physicians Health Study v r. 1997 a Women's Health Study v r. 2000) prvotne preukázali, že hodnota hsCRP v sére nezávisle predikuje riziko výskytu budúcich KV-príhod (napr. infarktu myokardu, mozgovej príhody, KV-úmrtnia) u zdravých osôb [3,9]. Potvrdili to potom mnohé (asi 30 štúdií pospolu) prospektívne sledovania vo viacerých krajinách. Dnešné Odporúčania pre prevenciu KV-ochorení pokladajú vyšetrenie sérového hsCRP za dôležité vtedy, keď klinické údaje nevedia jasne rozhodnúť, či pacientovi treba indikovať liečbu statínmi. Pochádza to vlastne z klinickej štúdie JUPITER (Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, 2008), v ktorej podávanie 20 mg rosuvastatínu denne redukovalo (oproti liečbe placebom) u zaradených „zdravých ľudí“ výskyt prvého infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody i kardiovaskulárnej mortality o 47 %, ak ich sérová hladina LDL-C bola < 130 mg/dl (3,37 mmol/l) a ich hsCRP hodnota v sére bola > 2 mg/l (výsledok bol vysoko štatisticky významný) [10].

Tiež sa v štúdiách preukázalo, že hsCRP predikuje dobre nielen výskyt prvých KV-príhod, ale aj KV-príhod nasledujúcich. Platí to pre pacientov, ktorí prekonali akútny koronárny syndróm, ale aj pre osoby so stabilnou formou ischemickej choroby srdca, aj pre pacientov, ktorí boli nedávno stentovaní v oblasti koronárnej, pre pacientov po vykonaní aortokoronárneho bypassu, a tiež pre chorých s chronickou obličkovou chorobou (renálnou insuficienciou) [11,12]. Ale napriek týmto informáciám býva skrining o prítomnosti vaskulárneho zápalu (vyšetrením sérovej hladiny hsCRP) u chorých v sekundárnej KV-prevencii veľmi zriedkavý. Asi i preto, že sa donedávna nepotvrdilo, že liečebnou redukcii sérovej hladiny CRP (i pri absencii redukcie sérovej hladiny LDL-C) možno redukovat' výskyt KV-príhod.

Situáciu podstatne zmenila publikácia štúdie CANTOS [8]. Preukázala, že potlačenie vaskulárneho zápalu u pacientov po prekonanom infarkte myokardu (liečba bola cielená proti IL1beta) významne redukuje výskyt KV-príhod, a to odporučne k intenzite redukcie sérovej hladiny hsCRP (i pri absencii ovplyvnenia sérových lipidov). A tak nie je viac oprávnené používať u podobných pacientov termín reziduálne riziko (pre charakterizovanie vysokého výskytu rekurentných KV-príhod po prekonaní infarktu myokardu), ale tento termín je potrebné modifikovať nasledovne: chorý s reziduálnym cholesterolovým (stále zvýšená sérová hladina LDL-C) rizikom (treba zlepšiť hypolipidemickú liečbu) a chorý s reziduálnym zápalovým rizikom (u ktorého je zvýšený biomarker vaskulárneho zápalu, teda hsCRP v sére, no a tu treba atakovať a redukovat' prítomnosť vaskulárneho zápalu) [8]. V prípade prvom (reziduálne cholesterolové riziko) pridávame chorému k statínom ezetimib alebo inhibí-

tory PCSK9, ktoré dokážu redukovať výskyt KV-príhod o 6 % (ezetimib) alebo až o 15 % (inhibítory PCSK9) [13–16]. V prípade druhom (reziduálne zápalové riziko, keď sú hladiny sérového LDL-C okolo 1,8 mmol/l pri statínovej liečbe) sa treba sústrediť na redukcii vaskulárneho zápalu (býva tu hodnota hsCRP > 2 mg/l i pri agresívnej hypolipidemickej liečbe), nakoľko títo pacienti trpia naďalej vysokým výskytom KV-príhod. Sú to tiež mnohí pacienti, veď v štúdiách PROVE-IT a IMPROVE-IT až tretina všetkých pacientov po prekonanom infarkte mala sérové hladiny hsCRP > 2 mg/l pri silnej statínovej liečbe s úpravou hladiny LDL-C k úrovni < 1,8 mmol/l [17]. Nuž a títo pacienti by mohli potom obdržať biologickú protizápalovú liečbu kanakinumabom – úvodne, pre vysokú cenu tejto liečby, by bolo vhodné otestovať pacienta prvou dávkou tejto liečby s posúdením, či je responderom, pretože to dochádza k vývoju značnej redukcie hladiny hsCRP v sére. Aj v štúdiách FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 inhibition in Patients with Elevated Risk) a SPIRE ostala sérová hladina hsCRP silným prognostickým prediktorom výskytu následných KV-príhod, a pritom v týchto prípadoch liečby inhibítormi PCSK9 boli dosahované až extrémne nízke sérové hladiny LDL-C [18,19].

Cieľom protizápalovej liečby je IL1beta

Biomarker CRP, produkovaný v pečeni, je užitočným klinickým biomarkerom, ktorý (v sebe) integruje vrodené imunitné funkcie. Je iste veľmi nepravdepodobné, žeby CRP aktívne participoval na aterotrombóze [20]. Experimentálne údaje a genetické štúdie poukazujú na to, že práve cytokíny IL1 a IL6 hrajú kauzálnu úlohu pri aterotrombóze [6,7]. V prípade IL1 máme mnoho účinkov pri aterogenéze, pri náraste arteriálnych plakov a pri ich následnej ruptúre [6]. IL1 tiež indikuje tvorbu a zvyšuje aktivitu IL6, ktorý má ďalšie vaskulárne účinky: podporuje adhéziu leukocytov na endotel, redukuje proliferáciu hladkosvalových arteriálnych buniek a tiež produkciu kolagenáz [22]. Máme k dispozícii viaceré liečivá, ktoré inhibujú IL1 a používajú sa napr. v niektorých prípadoch refraktérnej artritídy: anakinra a tiež monoklonálne protilátky: gevokizumab a kanakinumab.

Akí pacienti boli v štúdii CANTOS a čo štúdia preukázala?

Niektoré údaje už boli povedané. Až dve tretiny účastníkov predtým podstúpilo koronárnu revaskularizáciu, až 54 % infarktov bolo typu STEMI a 34 % infarktov bolo typu NSTEMI a u 12 % prípadov nebol jasne špecifikovaný typ infarktu. Priemerný vek zaradených bol 61 rokov, 26 % zaradených boli ženy, 24 % osôb fajčilo a 40 % zaradených boli diabetici. U všetkých zaradených

bola vykonaná analýza sérovej hladiny hsCRP v úvode štúdie, aby bolo jasné, že všetci zaradení mali prítomné i zvýšené KV-riziko pre trvalú zvýšenú proinflamačnú aktivitu (medián hladiny hsCRP bol 4,2 mg/l). Medián sérovej hladiny LDL-C bol len 82 mg/dl (2,12 mmol/l), teda dostatočne nízky pri dobrej hypolipidemickej liečbe. A tak bola štúdia CANTOS jedinečná hlavne v tom, že z pohľadu aterosklerózy mali pacienti dominantne zvýšené reziduálne zápalové riziko a nie zvýšené reziduálne cholesterolové riziko.

Pacienti boli randomizovaní k liečbe placebom vs k liečbe kanakinumabom (v troch dávkach: 50 mg, 150 mg a 300 mg, podávané subkutánne raz za 3 mesiace). Kanakinumab je plne humánna monoklonálna protilátka cieleňá proti IL1beta, a preto sa následne redukuje i hladina IL6 a hsCRP v sére a nedochádza k zmenám sérovej hladiny LDL-C [23]. Pacienti boli sledovaní po dobu 5 rokov (medián 3,7 roka) a zaznamenávali sa pritom tieto príhody u pacientov: veľké KV-príhody, rakovina, nežiaduce reakcie, mortalita.

V placebom ramene liečby bol vysoký výskyt KV-príhod, napriek vynikajúcej agresívnej liečbe KV-rizikových faktorov i KV-ochorení, čo nepriamo demonštruje, že reziduálne zápalové riziko má nepriaznivý prognostický dopad. Primárnym nálezom štúdie CANTOS bola štatisticky významná 15% redukcia výskytu nefatálnych infarktov myokardu, nefatálnych cievnych mozgových príhod a KV-mortality, ale aj 17% redukcia predošlých (práve spomenutých) príhod plus výskytu nestabilnej angíny pectoris s potrebou urgentnej revaskularizácie. Stalo sa tak v ramenách liečby kanakinumabom v dávke 150 mg i 300 mg s.c. raz za 3 mesiace (dávka 50 mg/3 mesiace vykazovala len 7% štatisticky nevýznamnú redukciu). Tieto dávky redukovali hladinu hsCRP o 35 % a hladinu IL6 o 40 % (najnižšia dávka oba parametre redukovala len o 25 %).

Intenzita redukcie relatívneho rizika (RR) v štúdii CANTOS bola identická s RR vo veľkých štúdiách s PCSK9 inhibítormi (hoci v tejto štúdii CANTOS sérová hladina LDL-C ovplyvnená nebola). Pozoruhodným výsledkom tu bola i významná redukcia výskytu koronárnej revaskularizácie o 30 % (dotýka sa to progresie v aterosklerotických plakoch, v ktorých iste zápal hrá dôležitú úlohu). Nedávne ďalšie analýzy štúdie preukázali, že kanakinumab redukuje výskyt KV-príhod u diabetikov a u osôb s chronickou obličkovou chorobou v 3. štádiu, t. j. s glomerulárnou filtráciou 30–60 ml/min [24,25], a je teda možné, že tento prístup príde do liečby týchto ťažko chorých (?).

Treba merať hsCRP počas liečby chorých

V klinickej praxi rutínne u našich pacientov kontrolujeme počas liečby hypertenzie krvný tlak a pri liečbe hyperlipid-

émie hodnoty sérových lipidov (hlavne LDL-C). Je to tak správne, nakoľko účinnosť našej liečby zhodnocuje pokles krvného tlaku i pokles hladiny sérových lipidov.

V štúdiu CANTOS sa preukázalo, že pokles zápalovej aktivity rozpoznáme z poklesu sérovej hladiny hsCRP (v prípade liečby kanakinumabom). V podskupine chorých, ktorí redukovali pri liečbe kanakinumabom sérovú hladinu hsCRP < 2 mg/l (po prvej dávke) bola trvalá dlhodobá liečba spojená s 26% redukciami výskytu veľkých KV-príhod a tiež až s 31% redukciami KV aj celkovej mortality (všetko štatisticky významne) [26]. U podskupiny pacientov, u ktorých nedošlo po prvej dávke kanakinumabu k poklesu hsCRP < 2 mg/l, bol pokles spomínaných príhod malý a štatisticky nevýznamný. Otestovanie pacienta „prvou dávkou“ kanakinumabu ohľadne reakcie sérovej hladiny hsCRP je potom užitočné pre výber správneho pacienta do dlhodobej liečby.

Liečba kanakinumabom a výskyt infekcií i rakoviny

Kanakinumab v štúdiu CANTOS nespôsobil významné nežiaduce hepatálne či renálne príhody. Zistili sa len mierne redukcie počtu trombocytov (v závislosti na dávke), ale bez vplyvu na výskyt krvácaní. Lokálne reakcie (obvykle kožné) po aplikácii liečiva boli veľmi malé (a zriedkavé). Bolo menej prípadov reumatologických ochorení ako artritíd, osteoartritíd i prípadov dny [8]. Vyskytla sa viackrát leukopenia (mierna). Najzávažnejším nežiaducim účinkom liečby kanakinumabom bol malý vzostup výskytu fatálnych infekcií (asi 1 prípad na 1 000 liečených) a obvykle išlo o bežné grampozitívne mikroorganizmy a tieto infekcie sa vyskytli hlavne u starších diabetikov [8]. Nezistil sa vzostup prípadov oportunistických infekcií a ani prípadov reaktivizácie tuberkulózy.

Kanakinumab významne v tejto štúdiu redukoval i výskyt onkologických ochorení a tiež incidencia pľúcnej rakoviny – účinok bol vyšší pri liečbe vyššou dávkou (relatívne riziko vzniku pľúcnej rakoviny pokleslo významne o 67 % a pri výskyte fatálneho priebehu rakoviny pľúc až o 77 %) [27]. Neprekvapuje nás, ak budú v budúcnosti aj štúdie s kanakinumabom v oblasti onkologickej liečby. Cytokíny, napr. aj IL1beta, sa účastnia rastu buniek, progresie onkologického ochorenia a aj metastázovania [28–30].

Ako sa treba dívať na zápalovú hypotézu aterotrombózy?

Štúdia CANTOS preukázala, že u pacientov so stabilnou formou aterosklerózy, inhibícia IL1beta (kanakinumabom) dokáže redukovat' výskyt KV-príhod i vtedy, keď sú pacienti dobre kontrolovaní v oblasti hodnôt sérového LDL-C. Zatiaľ nie je celkom jasné, či je signálna

dráha IL1alfa dôležitá v procese vaskulárnej inflamácie. Avšak malé štúdie s anakinrou (monoklonálna protilátka voči IL6) naznačujú potenciálny benefit pri ovplyvňovaní remodelácie a vaskulárneho zápalu u chorých so srdcovým zlyhávaním a pri/po cievnej mozgovej príhode [31–33]. Štúdia CANTOS preukázala doklad o tom, že potlačenie aktivity dráhy IL1 → IL6 imunity bráni rozvoju (potláča ho) aterogenézy. Ale či tak budú účinkovať aj alternatívne proinflamačné dráhy, nie je dnes jasné. Príkladom môže byť štúdia CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial) [34], v ktorej bol testovaný protizápalový efekt metotrexátu (v nízkej dávke), ale metotrexát tu neuspel (a preukázalo sa, že zápalová dráha IL1 nebola blokována). Tiež antiinflamačné nesteroidné antireumatiká nepreukázali pri užívaní KV-benefit. V tejto oblasti sa veľa deje a mnohé štúdie testujú, či sa protizápalový efekt prejaví v redukcii výskytu KV-príhod (napr. NLRP3 inhibítory, kolchicín a iné) [35,36].

Ako možno uvádzané skutočnosti zhrnúť?

V primárnej KV-prevencii pacientov edukujeme – potrebná je správna voľba diéty, dobrá telesná aktivita a nefajčenie. To sú aktivity, ktoré redukovujú výskyt KV-príhod, ale súčasne významne redukovujú i systémový vaskulárny zápal. Ak k tomu pridáme správnu antihypertenzívnu liečbu a tiež agresívnu hypolipidemickú liečbu, ohromne spomalíme aterogenézu. A v tejto oblasti štúdia CANTOS otvára nové liečebné prístupy [37–39]:

- Inflamačná hypotéza aterotrombózy nie je v konflikte s lipidickou hypotézou. V štúdiu CANTOS (sekundárna prevencia po koronárnom syndróme) bola sérová hladina LDL-C veľmi nízka (82 mg/dl) dobrou hypolipidemickou liečbou; a kanakinumab tu ohromne dobre uspel, hoci nezmenil hladinu sérových lipidov – lebo to realizoval protizápalovým vplyvom.
- Štúdia CANTOS otvára opäť kapitolu personalizovanej medicíny – teda nemáme všetkých pacientov (po infarkte, s KV-ochorením) liečiť rovnako. Niektorí potrebujú zvýrazniť hypolipidemickú liečbu (dávkovaním statínov, pridaním ezetimibu či inhibítom PCSK9) lebo majú zvýšené reziduálne cholesterolové riziko a iní potrebujú protizápalovú liečbu (kanakinumab, inú?) lebo majú zvýšené, prozápalové riziko. A ďalší majú asi zvýšené protrombotické riziko (s potrebou antitrombotickej účinnej liečby) a ďalší zvýšené iné riziko – napr. zvýšené sérové triacylglyceroly či Lp(a) a podobne(?).

A i v tejto oblasti je veľká vedecká a klinická aktivita. Jej cieľom je zlepšiť pacientom prognózu, zlepšiť ich kvalitu života a predĺžiť vek.

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

Literatúra

- Ridker PM. A test in context: high-sensitivity C-reactive protein. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(6): 712–723. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2015.11.037>>.
- Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in „active“ coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(3): 168–172.
- Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336(14): 973–979. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199704033361401>>.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA et al. [Cholesterol and Recurrent Events (CARE) investigators]. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98(9): 839–844.
- Ridker PM, Rifai N, Clearfield M et al. [Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study Investigators]. Measurement of C-reactive protein for targeting statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344(26): 1959–1865. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200106283442601>>.
- Libby P. Interleukin-1 beta as a target for atherosclerosis therapy. Biological basis of CANTOS and beyond. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(18): 2278–2289. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.09.028>>.
- Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. *Circ Res* 2016; 118(1): 145–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306656>>.
- Ridker PM, Everett B, Thuren T et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017; 377(12): 1119–1131. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1707914>>.
- Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342(12): 836–843. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200003233421202>>.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. 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>>.
- Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J* 2012; 33(4): 430–432. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr310>>.
- Yuen JY, Levine RA, Mantadilok V et al. C-reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(3): 469–476.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>>.
- Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376(16): 1527–1539. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>>.
- Murín J, Čaprnda M, Kasperová V. Čo priniesla klinická štúdia ODYSSEY OUTCOMES. *Cardiol Lett* 2018; 27(2): 62–67.
- Ridker PM. How common is residual inflammatory risk? *Circ Res* 2017; 120(4): 617–619. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.310527>>.
- Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA et al. Inflammatory and cholesterol risk in the FOURIER trial. *Circulation* 2018; 138(2): 131–140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034032>>.
- Pradhan A, Aday AW, Rose LM et al. Residual inflammatory risk on treatment with PCSK9 inhibition and statin therapy. *Circulation* 2018; 138(2): 141–149. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034645>>.
- Lane T, Wassef N, Poole S et al. Infusion of pharmaceutical-grade natural human C-reactive protein is not proinflammatory in healthy adult human volunteers. *Circ Res* 2014; 114(4): 672–676. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.114.302770>>.
- Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011; 117(14): 3720–3732. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>>.
- Loppnow H, Libby P. Adult human vascular endothelial cells express the IL-6 gene differentially in response to LPS or IL-1. *Cell Immunol* 1989; 122(2): 493–503.
- Ridker PM, Howard CP, Walter V et al. Effects of interleukin-1 beta inhibition with canakinumab on hemoglobin A1c, lipids, C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen: a phase IIb randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 2012; 126(23): 2739–2748. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.122556>>.
- Everett BM, Donath MY, Pradhan A et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(21): 2392–2401. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.002>>.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Glynn RJ et al. Inhibition of interleukin 1β by canakinumab and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71(21): 2405–2414. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.490>>.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM et al. [CANTOS Trial Group]. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomized controlled trial. *Lancet* 2018; 391(10118): 319–328. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32814-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32814-3)>.
- Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T et al. [CANTOS Trial Group]. Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 390(10105): 1833–1842. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32247-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32247-X)>.
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860–867. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nature01322>>.
- Grivencov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140(6): 883–899. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.025>>.
- Dinarello CA. Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade? *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29(2): 317–329. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10555-010-9229-0>>.
- Morton AC, Rothman AM, Greenwood JP et al. The effect of interleukin-1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in non-ST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart study. *Eur Heart J* 2015; 36(6): 377–384. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu272>>.
- Kleveland O, Kunszt G, Bratlie M et al. Effect of a single dose of the interleukin-6 receptor antagonist tocilizumab on inflammation and troponin T release in patients with non-ST elevation myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Eur Heart J* 2016; 37(30): 2406–2413. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw171>>.
- Abbate A, Van Tassel BW, Biondi-Zoccai G et al. Effects of interleukin-1 blockade with anakinra on adverse cardiac remodeling and heart failure after acute myocardial infarction (from the Virginia Commonwealth University-anakinra remodeling trial 2 [VCU-ART2] pilot study). *Am J Cardiol* 2013; 111(10): 1394–1400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.01.287>>.

34. 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. e15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.03.018>>.

35. van Hout GP, Bosch L, Ellenbroek GH et al. The selective NLRP3-inflammasome inhibitor mcc950 reduces infarct size and preserves cardiac function in a pig model of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; 38(11): 828–836. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw247>>.

36. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA et al. Low-dose colchicine for secondary prevention of cardiovascular disease. *J Am Col*

Cardiol 2013; 61(4): 404–410. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.10.027>>.

37. Baylis RA, Gomez D, Mallat Z et al. The CANTOS trial. One important step for clinical cardiology but a giant leap for vascular biology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37(11): e174–e177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310097>>.

38. Hansson GK. Inflammation and atherosclerosis. The end of a controversy. *Circulation* 2017; 136(20): 1875–1877. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030484>>.

39. Weber C, von Hundelshausen P. CANTOS trial validates the inflammatory pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2017; 121(10): 1119–1121. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/CIRCRESAHA.117.311984>>.

Plánované domáce a medzinárodné podujatia

American Diabetes Association (ADA) 79th Scientific Sessions

7. – 11. jún 2019, San Francisco, California, USA

<https://www.emedevents.com/c/medical-conferences-2019/american-diabetes-association-ada>

Diabetology Education Forum

14. – 15. jún 2019, Hotel Kaskády, Sliač-Sielnica

<https://diaslovakia.sk/content/diabetology-education-forum>

55th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes

16. – 20. september 2019, Barcelona, Španielsko

<https://www.easd.org/annual-meeting/easd-2019.html>

4. Československá multidisciplinárna diabetologická konferencia

18. – 19. október 2019, Bratislava

<https://lekar.sdia.sk/oznamy-informacie-poradna-podujatia/>

IDF Congress 2019

2. – 6. december 2019, Busan, Korea

<https://www.idf.org/our-activities/congress.html>