

# Rešerše zajímavých článků ze zahraniční literatury

## Research on remarkable articles from international literature

Eva Tůmová

III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Eva Tůmová, Ph.D. | eva.tumova@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 1. 3. 2021

### U pacientů léčných statiny odráží reziduální riziko lépe hodnota apolipoproteinu B a nonHDL-cholesterolu než koncentrace LDL-Cholesterolu

Lindhardt Johannesen CD, Mortensen MB, Anne Langsted A et al. Apolipoprotein B and Non-HDL Cholesterol Better Reflect Residual Risk Than LDL Cholesterol in Statin-Treated Patients. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77(11): 1439–1450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.027>>.

Dle platných doporučení péče o kardiovaskulárně rizikové pacienty je primárním cílem hladina LDL-cholesterolu (LDL-C), zatímco koncentrace apolipoproteinu B (apoB) a nonHDL-cholesterolu (nonHDL-C) jsou cíli sekundárními. Navzdory stále ambicióznějším cílům v hypolipidemické terapii dochází k recidivě kardiovaskulárních příhod i u pacientů, u kterých se podaří dosáhnout velice nízkých hladin LDL-C. Autoři této studie zjišťovali, zda zvýšené koncentrace apoB a nonHDL-C mohou být u jedinců léčených statiny využity k identifikaci reziduálního rizika celkové mortality a infarktu myokardu.

Do analýzy bylo zařazeno celkem 13 015 pacientů léčených statiny ze studie Copenhagen General Population Study, kteří byli sledováni průměrně 8 let. Cílem bylo srovnání apoB, nonHDL-C a LDL-C z hlediska možnosti predikovat riziko celkové mortality a infarktu myokardu.

Zajímavým zjištěním je, že přetrvávající zvýšená hladina LDL-C neměla v této studii žádnou prediktivní hodnotu ohledně rekurence kardiovaskulárního onemocnění, zatímco elevace apoB a nonHDL-C byla spojena s nárůstem tohoto rizika. Jedinci s apoB nad mediánem a LDL-C pod mediánem měli riziko celkové mortality HR 1,21 (95% CI 1,07–1,36) a infarktu myokardu HR 1,9 (95% CI 1,15–1,92). V případě vyššího nonHDL-C a sníženého LDL-C pod medián bylo riziko celkové mortality HR 1,18 (95% CI 1,02–1,36) a infarktu myokardu 1,78 (95% CI 1,35–2,34). Při elevaci obou sledovaných parametrů a současně nízké hladině LDL-cholesterolu bylo riziko celkové mortality 1,23 (95% CI 1,07–1,43) a infarktu myokardu 1,82 (95% CI 1,37–2,42). Na druhou stranu koncentrace LDL-C zvýšené nad medián a spojené se sníženými hladinami apoB a nonHDL-C pod medián nebyly asociované se vzestupem tohoto rizika.

Výsledky této analýzy jednoznačně prokazují, že ve skupině pacientů léčených statiny je elevace apoB a nonHDL-C spojená se zvýšeným reziduálním rizikem celkové mortality a infarktu myokardu, zatímco koncentrace LDL-C s tímto rizikem není nijak asociovaná. Podrobnější analýza ukázala, že apoB je přesnějším markerem rizika celkové mortality a infarktu myokardu. Tato zjištění jsou zcela zásadní v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění a pomocí monitorace apoB, případně nonHDL-C, lze nejen identifikovat osoby s vysokou pravděpodobností rekurence kardiovaskulární příhody, ale také sledovat, jak toto riziko léčbou modifikujeme.

### Vliv EPA na riziko revaskularizace u pacientů léčených statiny – studie REDUCE-IT REVASC

Peterson BE, Bhatt DL, Steg PG et al. Reduction in Revascularization With Icosapent Ethyl: Insights From REDUCE-IT Revascularization Analyses. *Circulation* 2021; 143(1): 33–44. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050276>>.

Bez ohledu na maximální tolerovanou léčbu statinem mají pacienti s hypertriglyceridemií zvýšené riziko kardiovaskulárních (KV) příhod, a to včetně vyššího rizika revaskularizace. Vliv omega-3-mastných kyselin na riziko KV-příhod je zkoumán již mnoho let, ale efekt dosud prokázán nebyl. Potvrzen byl pouze benefit velmi vysokých dávek purifikované eikosa-pentaenové kyseliny (EPA) na riziko KV-příhod či úmrtí z KV-příčin u vysoce rizikových pacientů s přetrvávající hypertriglyceridemií ve studii REDUCE-IT. Dále se autoři této studie zabývali rizikem revaskularizace u stejné skupiny pacientů při léčbě EPA.

Jednalo se o subanalýzu 8 179 pacientů ze studie REDUCE-IT s přetrvávající hypertriglyceridemií (1,53–5,64 mmol/l) a relativně dobře kontrolovanou hladinou LDL-cholesterolu (LDL-C 1,06–2,59 mmol/l) při léčbě statinem. Všichni účastníci studie měli při jejím zahájení již známé KV-onemocnění (sekundární prevence) či diabetes a alespoň jeden rizikový faktor KV-onemocnění (primární prevence), jednalo se tedy o osoby ve velmi vysokém KV-riziku. Pacienti byli randomizováni k léčbě placebem či 4 gramy EPA denně při stáva-

jící terapii statinem, přičemž primárním sledovaným cílem byla jakákoli koronární revaskularizace, medián sledování byl 4,9 let.

Ze souboru pacientů léčených EPA podstoupilo svou první revaskularizaci 9,2 % jedinců (22,5/1 000 paciento-roků) vs 13,3 % osob užívajících placebo (33,7/1 000 paciento-roků) – HR 0,66 (95% CI 0,58–0,76;  $p < 0,0001$ ; NNT/number needed to treat 24). Podobný pokles rizika revaskularizace byl zjištěn při hodnocení všech revaskularizací (první a následné, elektivní, urgentní, emergentní) – HR 0,64 (95% CI 0,56–0,74;  $p < 0,0001$ ). Užívání vysokých dávek EPA také signifikantně snížilo riziko perkutánní koronární intervence (HR 0,68; 95% CI 0,59–0,79;  $p < 0,0001$ ) a aortokoronárního bypassu (HR 0,61; 95% CI 0,45–0,81;  $p < 0,0001$ ).

K potvrzení benefitu léčby EPA u vysoce rizikových pacientů s hypertriglyceridemií v rámci prevence KV-příhod přibyl další důkaz, tedy pokles rizika revaskularizace o 36 % ve srovnání s placebem. I přes zavedenou terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a relativně uspokojivé hladiny LDL-C přetrvává u těchto jedinců vysoké riziko rekurence KV-příhody, proto je jakákoli další léčba přinášející redukcí tohoto rizika více než vítaná. Jedná se o první terapii bez efektu na LDL-C, která prokazatelně snižuje riziko aortokoronárního bypassu. EPA má tedy pravděpodobně vliv na protrombotický a prozánětlivý stav v této vysoce rizikové populaci. Zajímavé by jistě byly také podrobné laboratorní hodnoty na počátku studie a po léčbě vysokými dávkami EPA včetně výše zmíněného apolipoproteinu B a nonHDL-cholesterolu.

### Srovnání výskytu nežádoucích účinků při podávání statinu, placebo a žádné terapie

Wood FA, Howard JP, Finegold JA et al. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med* 2020; 383(22): 2182–2184. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc2031173>>.

Léčba statiny je často přerušována pro své vedlejší účinky, jakkoli již několik zaslepených studií prokázalo prakticky stejný výskyt deklarovaných obtíží u pacientů užívajících statiny a placebo. Proto se další a další výzkumné skupiny zaměřují na klinické studie s různým designem věnované výskytu nežádoucích účinků statinů.

Do této dvojité zaslepené studie bylo zařazeno 60 pacientů z Velké Británie ve věku průměrně 65,5 roku, z nichž 58,3 % tvořili muži a u kterých se v minulosti již vyskytly nežádoucí účinky spojené s hypolipidemickou terapií statiny minimálně do 2 týdnů od jejího zahájení. Každý pacient obdržel při zahájení studie tři čtyřměsíční léčebné kúry – atorvastatin 20 mg, placebo a prázdné lékovky, přičemž obsah každé lékovky pacient (ne)užíval čtyři měsíce v náhodném pořadí dle svého uvážení. K zadávání každodenních symptomů případných vedlejších účinků měli účastníci průzkumu nainstalovanou aplikaci ve svých mobilních telefonech. Intenzitu obtíží mohli specifikovat na škále od 0 (žádné obtíže) po 100 (nej-

horší představitelné obtíže). Pokud pacient usoudil, že mu aktuálně užívaná léčba způsobuje zcela nepříjemné potíže, měl možnost terapii přerušit a do konce období zůstat bez léčby a navázat poté další čtyřměsíční kúrou.

Primárním sledovaným cílem byla intenzita symptomů kvantifikovaná tzv. nocebo poměrem, tedy poměrem intenzity obtíží při užívání placebo k intenzitě obtíží při léčbě statinem. Tento poměr byl spočítán podílem rozdílu intenzity obtíží při léčbě placebem a síly obtíží v měsíčním intervalu bez terapie k rozdílu intenzity obtíží při léčbě statinem a intenzity obtíží bez léčby. Analýzu dokončilo 49 pacientů a celkový nocebo poměr byl 2,2 (95% CI 62,3–66,7) – poměrně vysoká hodnota s širokým intervalem spolehlivosti proto, že u některých pacientů byla hodnota rozdílu síly obtíží při terapii statiny a intenzity obtíží bez léčby nečekaně nízká či dokonce minusová (měli tedy výraznější obtíže bez léčby ve srovnání s hypolipidemickou terapií statiny). Byla tedy provedena odlišná nezávislá statistická analýza, ze které byla vynechána data některých pacientů extrémně se vymykající ostatním hodnotám. Následný nocebo poměr byl 0,90, přičemž průměrná intenzita obtíží u všech 60 pacientů byla v období bez terapie 8,0 (95% CI 4,7–11,3), při užívání placebo 15,4 (95% CI 12,1–18,7;  $p < 0,001$ ) při srovnání s obdobím bez léčby a při léčbě statinem 16,3 (95% CI 13,0–19,6;  $p < 0,001$ ), při srovnání s obdobím bez léčby a  $p = 0,39$  při srovnání s užíváním placebo. Šest měsíců po ukončení studie zahájilo 30 pacientů (50 % všech sledovaných) opětovně hypolipidemickou léčbu statinem.

Výsledkem této analýzy je zjištění, že u pacientů, kteří již v minulosti přerušili terapii statinem kvůli deklarovaným nežádoucím účinkům, je celých 90 % obtíží vyvoláno nejen touto léčbou, ale také podáváním placebo. Při léčbě 20 mg atorvastatinu nebyl ve srovnání s placebem zaznamenán téměř žádný rozdíl ve výskytu vedlejších účinků. Jakkoli se jednalo o poměrně malý soubor pacientů, je tato analýza dalším potvrzením bezpečnosti statinů. Po ukončení studie byla celá polovina účastníků schopna v hypolipidemické terapii pokračovat a snahu opětovně zahájit léčbu statinem nesmíme vzdávat ani u našich ambulantních pacientů, kteří nežádoucí účinky deklarují. Statiny jsou bohužel obávanými léky a mnoho pacientů již v době nasazení terapie k ní přistupuje negativisticky, prakticky s jistotou výskytu očekávaných nežádoucích účinků, které se mnohdy dostaví. Otázkou v každém individuálním případě zůstává, zda se skutečně jedná o nepříliš časté vedlejší účinky této léčby. Zmíněná studie přispěla k zodpovězení této otázky faktem, že mnoho pacientů stejné obtíže pociťuje i při užívání placebo. Nezbyvá než nadále stavět základy adherence k léčbě na komunikaci s pacientem a případně opakované úpravě léčby dle pacientových stesků s cílem podávání alespoň minimálních, alternativních dávek statinu.