

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 15. 5. 2024

Vliv statinů na mortalitu a výskyt KV-příhod u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Barayev O, Hawley CE, Wellman H et al. Statins, Mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events Among US Veterans with Chronic Kidney Disease. *JAMA Netw Open* 2023; 6(12): e2346373. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.46373>>.

Jedná se o další ze studií zaměřených na americké válečné veterány, v tomto případě pacienty se středně pokročilým onemocněním ledvin ve stadiu 3–4, kteří začali užívat statin. Autory zajímala jednak spojitost mezi léčbou statinem a celkovou mortalitou, dále standardně i vliv léčby statiny na incidenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění.

Zdrojem dat byla rozsáhlá databáze zdravotního systému USA, vstupní kritéria včetně absence KV-příhody v osobní anamnéze splnilo celkem 14 828 pacientů (ve valné většině šlo o muže bělochy). Jednalo se o válečné veterány s nově diagnostikovaným chronickým onemocněním ledvin (mezi lety 2005 a 2015), kteří byli sledováni do konce prosince 2017. Průměrný věk při diagnostice chronického onemocnění ledvin byl 76,9 roku. Žádný z pacientů neprodělal KV-příhodu, šlo tedy o populaci v primární KV-prevenzi, dosud bez indikace hypolipidemické léčby statiny. Analýza ukázala signifikantní pokles rizika celkové mortality u osob užívajících statin o 9 % ve srovnání s neléčenými jedinci (95% CI 0,85–0,97), ovšem při hodnocení výskytu KV-příhod nebyl mezi těmito dvěma větvemi pozorovaný významný rozdíl (95% CI 0,91–1,02). Nejčastěji podávaným statinem byl simvastatin (46 %), dále atorvastatin (33 %), pravastatin (15 %) a lovastatin (3 %).

Povšechná tendence vysazovat statin v geriatrické populaci je sporná, jakkoli v této analýze nebyl vliv na incidenci kardiovaskulárních onemocnění potvrzen. Téměř 10% pokles úmrtnosti z jakýchkoli příčin je skutečně pozoruhodný. Síla této studie jistě stojí na velkém množství pacientů sledovaných po dlouhou dobu, na druhé straně šlo dominantně o muže a observační typ studie (jakkoli velmi dobře postavený), proto těžko vztahovat její výstupy na celou populaci. Navíc nebyla hodnocena dávka statinu ani

délka jeho užívání. Výsledky této analýzy nicméně podporují benefit statinů u starších osob s chronickým onemocněním ledvin v primárně preventivní indikaci – ačkoli konkrétně zde nebyl prokázán jednoznačný efekt na výskyt KV-příhod, jejich vliv na pokles celkové mortality je velmi zajímavý. Jistě bude třeba dalších prospektivních kontrolovaných studií, které by mohly přinést detailnější informace.

Atorvastatin prohlubuje efekt antihypertenziv

Ali N, Faheem M, Ullah H et al. Atorvastatin as an Antihypertensive Agent: A Pilot Study. *Cureus* 2023; 15(11): e49532. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7759/cureus.49532>>.

Jelikož některé studie na zvířatech ukázaly, že statiny mají mírný efekt na blokování kalciových kanálů, rozhodli se autoři této menší randomizované kontrolované studie vyzkoumat případný vliv léčby atorvastatinem na hodnoty krevního tlaku u pacientů s nově diagnostikovanou arteriální hypertenzí. Primárním cílem bylo odhalit případné antihypertenzní účinky atorvastatinu, což by bylo vzhledem k velmi časté koexistenci dyslipidemie a arteriální hypertenze jistě výhodou.

Do studie se zapojilo 120 jedinců starších 35 let (průměrný věk 51,07 ± 6,15 let; 53,3 % tvořili muži), které autoři rozdělili do dvou skupin – 1. skupina byla po dobu 2 týdnů léčena pouze blokátorem kalciového kanálu amlodipinem 5 mg, zatímco nemocní 2. skupiny užívali kromě amlodipinu také atorvastatin 10 mg. Osoby užívající amlodipin s atorvastatinem měly skutečně nižší hodnoty systolického (STK) i diastolického krevního tlaku (DTK) ve srovnání s pacienty léčenými monoterapií amlodipinem. Rozdíl STK u 1. skupiny před léčbou a po léčbě byl v průměru 14,93, zatímco ve 2. větvi 24,02. V případě DTK tyto rozdíly činily 10,8 v 1. skupině a 19,18 ve 2. skupině. Atorvastatin v této menší studii vykazoval zřejmě jisté synergické účinky s antihypertenzní terapií, minimálně po přidání k léčbě amlodipinem.

V rámci diskuse se autoři věnovali podobným průzkumům, z nichž některé došly k podobným závěrům, ovšem všechny byly dosud věnované pouze osobám s dyslipidemií. Zde se

poprvé podařilo, byť jen na menší skupině hypertoniků, demonstrovat efekt atorvastatinu i u osob, které měly zcela normální lipidový profil. Na druhou stranu autoři nezmiňují konkrétní hodnoty sérových lipoproteinů, těžko tedy soudit, jestli bylo vstupně skutečně dosaženo adekvátních koncentrací LDL-C (u hypertoniků ve vyšších věkových kategoriích ve vyšším KV-riziku např. < 1,8 mmol/l). Jakkoli jde o relativně dobře designovanou studii s novým pohledem na problematiku léčby KV-rizikových jedinců, opět je jistě potřeby rozsáhlejšího průzkumu k potvrzení vlivu atorvastatinu na krevní tlak a dlouhodobých dopadů této léčby i bez přítomnosti dyslipidemie. Limitací této studie může být zaměření pouze na pacienty s nově diagnostikovanou arteriální hypertenzí. Nadále lze atorvastatin vnímat jako jeden z pilířů léčby KV-rizikových pacientů s dyslipidemií a s vědomím synergického účinku s amlodipinem jej případně upřednostnit při léčbě hypertoniků.

Regrese aterosklerotických plátů koronárního řečiště v závislosti na hypolipidemické léčbě – metaanalýza

Rivera FB, Cha SW, Varona MC et al. Atherosclerotic coronary plaque regression from lipid-lowering therapies: A meta-analysis and meta-regression. *Am J Prev Cardiol* 2024; 18: 100645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100645>>.

Srovnání vlivu různých druhů hypolipidemik na regresii aterosklerotických plátů nebylo doposud provedeno, proto skupina autorů identifikovala 51 studií zaměřených na danou tematiku a pokusila se definovat efekt jednotlivých hypolipidemik. Literatura zahrnovala tyto typy hypolipidemické terapie: 1. vysoce intenzivní statin (High Intensive Statin – HIS), 2. HIS + eikosapentaenová kyselina (EPA), 3. HIS + ezetimib (EZE), 4. nízké intenzivní statin (Low Intensive Statin – LIS), 5. LIS + EPA, 6. LIS + EZE, 7. PCSK9-inhibitor. Cílem bylo zjistit změnu objemu aterosklerotického plátu a změny jeho charakteristik, jako je tloušťka fibrózní čepičky, obsah lipidů v plátu, změna průsvitu lumina cévy a objemu cévy.

Analyzováno bylo celkem 9 113 osob (22 % žen) z 51 studií, hypolipidemická léčba vedla k redukci objemu aterosklerotických plátů o 1,10 % (-1,63 % až -0,56 %; $p < 0,01$), což znamenalo zmenšení objemu průměrně o 5,84 mm³ (-8,64 mm³ až -3,04 mm³; $p < 0,01$). Nejvýznamnější efekt bylo možné pozorovat u osob léčených HIS, při niž došlo k redukci objemu plátů průměrně o 7,60 mm³ (-11,89 mm³ až -3,31 mm³; $p < 0,01$), dále u LIS v kombinaci s EZE nebo EPA, a také při léčbě PCSK9-inhibitory. Veškerá hypolipidemická léčba měla za následek také zmenšení obsahu lipidů v plátu a nárůst fibrózní čepičky.

Uvedený průzkum lze uzavřít tak, že všechna hypolipidemika mají tendenci mírně zmenšovat objem aterosklerotických plátů koronárního řečiště s jejich stabilizací. Největší efekt byl pozorován u HIS, proto bychom se měli pokusit u pacientů tolerujících maximální dávky statinů tuto léčbu po-

nechat. Jedná se o neefektivnější terapii z hlediska regrese aterosklerózy koronárních tepen, jakkoli léčba PCSK9-inhibitory je jednoznačně neúčinnější, pokud jde o vliv na koncentraci LDL-C. Uvedená metaanalýza má ovšem jisté limity, například rozdílné populace v jednotlivých studiích vedoucí k heterogenním výsledkům, odlišné zobrazovací metody použité k měření objemu plátů (IVUS, CCTA, OCT), variabilní dávkování hypolipidemik a terapeutických režimů, nedostatek stratifikace osob podle hladin LDL-C či nepoměrně menší zastoupení žen. I přes zmíněné nedostatky můžeme konstatovat, že hypolipidemická léčba statiny má nepochybný vliv na velikost a kvalitu aterosklerotických plátů, včetně jejich stabilizace krucíální pro prevenci KV-příhod.

Zkušenost s léčbou kyselinou bempedoovou ve třech britských centrech

Jakubowska A, Al Hasani W, Williams J et al. Lipid clinic experience with bempedoic acid in three UK centres. *Curr Med Res Opin* 2024; 40(6): 911–916. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2024.2341870>>.

Novinkou na poli hypolipidemické léčby je inhibitor adonin-trifosfát citrát lyázy – kyselina bempedoová. Jde o molekulu působící podobným mechanismem jako statiny, tedy inhibicí endogenní syntézy cholesterolu. Výhodou kyseliny bempedoové je její podávání ve formě proléčiva a v její aktivaci v samotném hepatocytu, proto je primárně určena vysoce rizikovým pacientům netolerujícím standardní statinovou léčbu především pro myopatie.

Autoři z Velké Británie se rozhodli otestovat efekt kyseliny bempedoové v reálné praxi u 216 pacientů v průměrném věku 65,9 ± 11,0 let, z nichž 42 % byli muži, 25 % diabetici 2. typu, 31 % pacienti s familiární hypercholesterolemií a 19 % pacientů mělo anamnézu kardiovaskulárního onemocnění (KVO) – jednalo se tedy o osoby s kumulací tradičních KV-rizikových faktorů. Valná většina nemocných (92 %) referovala statinovou intoleranci.

Podávání kyseliny bempedoové po dobu 22 ± 9 měsíců vedlo k poklesu koncentrace celkového cholesterolu o 1,58 ± 1,44 mmol/l (20 %) a LDL-cholesterolu (LDL-C) o 1,37 ± 1,31 mmol/l (27 %), došlo k minimální redukci triglyceridů o 0,22 mmol/l (2 %) a vzestupu HDL-cholesterolu o 0,06 mmol/l (1 %). Celkem 40 % osob dosáhlo hladiny LDL-C < 2,5 mmol/l, 20 % dokonce < 2 mmol/l. Nebyl pozorován žádný vliv na hladinu jaterních transamináz, kreatininu, kreatininikínázy (CK), kyseliny močové nebo glykovaného hemoglobinu.

Bohužel celá třetina pacientů (33 %) léčbu předčasně ukončila. Nejčastějším důvodem přerušení terapie kyselinou bempedoovou byly myalgie (43 %), nedostatečný efekt léčby (16 %) a zažívací obtíže (15 %). Během studie autoři nepozorovali žádný výskyt dny.

Zmíněná studie poukazuje na relativně efektivní snižování hladiny LDL-C nově dostupnou léčbou kyselinou bempedoovou, ovšem i na poměrně častý výskyt nežádoucích účinků

v podobě myopatií – vedlejší účinek tak typický pro statiny. Vzhledem k tomu, že jedinou proměnou spojující osoby předčasně ukončující terapii pro myalgie byla četnost lékových intolerancí v minulosti, mohlo by se jednat o nocebo efekt celé třídy hypolipidemik u citlivějších jedinců. Studia poskytla kritický vhled do reálné praxe poměrně zásadně odlišné od klinických studií, v nichž byla referována velmi dobrá tolerance kyseliny bempedoové. Na druhou stranu přinesla potvrzení hypolipidemického účinku u rizikových osob. Pokles hladiny LDL-C průměrně o 27 % je v případě intolerance statinů nezanedbatelný a při možnosti kombinace s ezetimibem s vizí dalšího ovlivnění lipidogramu může těmto pacientům poskytnout významnou KV-protekcí. Nezbytnou součástí indikace nového hypolipidemika je dostatečná komunikace s pacientem a vysvětlení mechanismů působení, čímž bychom mohli alespoň částečně eliminovat obavy z vedlejších účinků a zaměřit nocebo efektu. Zřejmě ovšem zůstane určitá skupina osob, kterým ani tato léčba vyhovovat nebude, a nezbyde než zvážit indikaci injekčně podávaných hypolipidemik.

Jaký vliv má krátkodobé přerušení podávání statinů u mladých pacientů po infarktu myokardu na zánětlivé markery?

Mol JQ, van Tuijl J, Bekkering S et al. Two-Week Interruption of Statin Therapy Results in an Exaggerated Inflammatory Monocyte Phenotype in Young Patients With Myocardial Infarction Without Standard Modifiable Risk Factors. *J Am Heart Assoc* 2024; 13(8): e032978. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.123.032978>>

Všichni pacienti po prodělání akutního infarktu myokardu mají být kromě jiného léčeni maximální tolerovanou dávkou statinu, a to bez ohledu na koncentrace lipidogramu. Bohužel se v praxi nezdá setkáváme s podceňováním této léčby, především u mladších pacientů s absencí tradičních rizikových faktorů aterosklerózy nebo vstupně nízkými hladinami cholesterolu. Varovným faktem je, že pouze u 22,4 % osob v mladších věkových kategoriích, které jsou v sekundární kardiiovaskulární prevenci, je zahájeno podávání statinu v jakékoli dávce. Jak víme, statiny nejen že snižují koncentraci aterogenních lipoproteinů, ale ovlivňují také parametry zánětu a trombogeneze.

Autoři této menší studie si vzali za cíl zjistit, zda i krátkodobé přerušení podávání statinu u mladých pacientů po infarktu myokardu, postrádajících klasické rizikové faktory aterosklerózy, s sebou nese nějaké zásadní konsekvence – tentokrát v kontextu přítomnosti subklinického zánětu. Ateroskleróza je charakterizována systémovým zánětem nízké intenzity, přičemž jejími hlavními protagonisty jsou makrofágy odvozené od monocytů.

Vyšetřeno bylo 19 osob mladších 50 let s anamnézou akutního infarktu myokardu, se zaměřením na jedince bez přítomnosti klasických rizikových faktorů (jako je vysoká hladina LDL-C, arteriální hypertenze nebo diabetes). Za použití průtokové cytometrie byl vyšetřen fenotyp a funkce

monocytů, přičemž autoři zjistili výrazný posun v distribuci a aktivaci monocytů po přerušení léčby statinem. Zmíněné buněčné změny a určité podskupiny monocytů korelují dle dříve provedených studií se zvýšeným KV-rizikem. Signifikantně stoupla produkce prozánětlivých cytokinů, jako je interleukin 6 a interleukin 10.

Efekt statinů, jak potvrzují tyto výsledky, sahá daleko za rámec prostého snižování hladiny cholesterolu k modulační zánětlivých drah přímo spojených s KV-rizikem. V neposlední řadě autoři pozorovali výraznou elevaci celkového i LDL-C, byť jen po 2týdenním vysazení hypolipidemické terapie. Zmíněná studie má bohužel mnoho limitací, jako je velmi málo subjektů, absence kontrolní skupiny, zajímavé by bylo také znát imunologická data jednotlivých pacientů ještě před nasazením statinu. Jakkoli byl v tomto průzkumu malý počet účastníků, ve všech případech následovala po vysazení statinu vystupňovaná zánětlivá reakce daná zvýšenou aktivací monocytů, tedy elementy hrající klíčovou roli v progresi aterosklerózy. Skupina mladých osob, které prodělaly infarkt myokardu, bývá často léčena o poznání méně agresivně ve srovnání se staršími pacienty s kumulací rizikových faktorů. Důsledkem je ale přetrvávající prozánětlivý stav se všemi dopady včetně dalšího progresu aterosklerózy a rekurence KV-příhod. Výsledky této studie jsou přesvědčivým argumentem pro trvalé, nepřerušované podávání statinů u všech pacientů po akutním infarktu myokardu, včetně mladých osob bez tradičních rizikových faktorů.

Efekt alirokumabu na endoteliální funkce a koronární aterosklerózu u pacientů s akutním infarktem myokardu: studie PACMAN-AMI

Rexhaj E, Bär S, Soria R et al. [PACMAN-AMI Investigators]. Effects of alirocumab on endothelial function and coronary atherosclerosis in myocardial infarction: A PACMAN-AMI randomized clinical trial substudy. *Atherosclerosis* 2024; 392: 117504. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.117504>>.

Prozatím nemáme dostatek důkazů o vlivu léčby PCSK9-inhibitory na endotel, jako je tomu u již tradičních hypolipidemik – statinů. Podstudie PACMAN-AMI zkoumala dopady podávání alirokumabu spolu s vysoce intenzivní statinovou léčbou na funkce endotelu a spojení s progresí koronární aterosklerózy u pacientů s akutním infarktem myokardu. Autoři využili unikátní kombinace vyšetřovacích technik – FMD (Flow-Mediated Dilation, neboli metoda postischemické dilatace arteria brachialis k hodnocení endoteliálních funkcí), IVUS (intrakoronární intravaskulární ultrasonografie), NIRS (Near-Infrared Spectroscopy) umožňující stanovit obsah cholesterolových částic v aterosklerotickém plátu) a OCT (optická koherentní tomografie). Cílem bylo metodou FMD zjistit, jestli podávání alirokumabu zlepšuje endoteliální funkce, a ostatními vyšetřeními ověřit případný efekt v tepnách neinfarktových.

Substudii dokončilo 139 pacientů, všichni byli léčeni vysoce intenzivní dávkou rosuvastatinu a randomizováni v poměru 1 : 1 k podávání alirokumabu nebo placebo. Vyšetření byli metodou FMD v týdnu 4 a 52 po infarktu myokardu, přičemž u všech osob bylo detekováno zlepšení nálezu, ovšem bez rozdílu mezi skupinou užívající aktivní léčbu a placebo. Zásadní byla tedy vysoce intenzivní statinová léčba a přidání PCSK9-inhibitoru nepřineslo žádný další benefit s ohledem na endoteliální funkce. Dále se nepodařilo zjistit signifikantní vztah mezi FMD a koncentrací LDL-C, což naznačuje velmi komplexní souhru faktorů ovlivňujících endoteliální funkci a KV-riziko nad rámec hladin LDL-C.

Zjištění této studie potvrzují účinnost sekundárně preventivní léčby, především statinu v maximální tolerované dávce, který významně zlepšuje endoteliální funkce. Doplnková hodnota alirokumabu byla v tomto smyslu zpochybněna, nicméně šlo o studii velmi malého vzorku pacientů a jistě bude třeba dalších ověření k přezkoumání potenciálních protizánětlivých a antioxidačních rolí PCSK9-inhibitorů.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.