proLékaře.cz | 17.7.2025

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

Doručené do redakcie | Doručeno do redakce | Received 28. 1. 2025

Lipoprotein(a) a LDL-cholesterol jako samostatné rizikové faktory ASKVO u pacientů léčených statiny

Bhatia HS, Wandel S, Willeit P et al. Independence of Lipoprotein(a) and Low-Density Lipoprotein Cholesterol-Mediated Cardiovascular Risk: A Participant-Level Meta-Analysis. Circulation. 2025; 151(4): 312–321. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069556>.

LDL-C (LDL-cholesterol) je mnohokrát potvrzeným kauzálním faktorem aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) a v posledních letech přibývá důkazů, že samostatným nezávislým rizikovým faktorem je také lipoprotein(a) – Lp(a). Existuje-li vzájemný vztah těchto dvou lipoproteinů, případně ve kterých hladinách, se rozhodli zjistit autoři metaanalýzy publikované v listopadu minulého roku. Analýza zahrnovala 6 placebem kontrolovaných randomizovaných studií zahrnujících celkem 27 658 jedinců, ve kterých byly osoby v terapeutické větvi léčené statinem. Autoři zjišťovali závislost hladin LDL-C a Lp(a) na riziku vzniku fatální i nefatální kardiovaskulární (KV) příhody, cévní mozkové příhody nebo jakékoli koronární revaskularizace. Zkoumali také případný vztah mezi koncentrací Lp(a) a hladinou LDL-C dosaženou hypolipidemickou léčbou statinem.

Není překvapivým zjištěním, že i v této analýze byla potvrzena lineární závislost mezi stoupající hladinou Lp(a) a incidencí ASKVO, a to u všech účastníků bez ohledu na užívání hypolipidemika. Osoby léčené statinem měly v případě zvýšených koncentrací Lp(a) > 50 mg/dl (přibližně 125 nmol/l) zvýšené riziko ASKVO napříč všemi kvartily dosaženého LDL-C, roli nehrál ani absolutní pokles LDL-C vlivem podávané hypolipidemické léčby. I v případě pacientů s nejnižšími hladinami LDL-C (< 2 mmol/l), ale Lp(a) > 50 mg/dl (přibližně 125 nmol/l), bylo jednoznačně vyšší riziko manifestace ASKVO (HR 1,38; 95% CI 1,06–1,79) ve srovnání s osobami s koncentrací Lp(a) ≤ 50 mg/dl (přibližně 125 nmol/l). Ovšem zdaleka nejvyšší riziko ASKVO bylo potvrzeno u pacientů s elevací jak Lp(a), tak LDL-C (HR 1,9; 95% CI 1,46–2,48).

Zmíněná metaanalýza demonstruje nezávislý vztah dvou rizikových faktorů ASKVO – tradičního LDL-C a novějšího Lp(a). Co více, poklesem koncentrace LDL-C vlivem hypolipidemické léčby statiny nejsme schopni vykompenzovat riziko zprostředkované elevací Lp(a). Jakkoli má studie určitá omezení (např. nekonzistentní technologie měření Lp(a), vyšší zastoupení afroamerických účastníků atd), skutečně se zdá, že role Lp(a) v rozvoji ASKVO je zcela nezávislá na LDL-C. Klinické důsledky jsou velmi významné a testování hladin Lp(a) by se jistě mělo stát rutinní praxí, především u KV-rizikových osob. Aktuálně je jedinou terapeutickou možností k ovlivnění Lp(a) biologická léčba inhibitory PCSK9, specifická terapie je předmětem klinických studií a teprve se ukáže, zda kromě vlivu na pokles Lp(a) s sebou nese i mortalitní benefit.

Vliv předchozí léčby statiny na závažnost cévní mozkové příhody – hraje roli dosažená hladina LDL-C?

Chen ZM, Mo JL, Yang KX et al. Beyond low-density lipoprotein cholesterol levels: Impact of prior statin treatment on ischemic stroke outcomes. Innovation (Camb) 2024; 5(6): 100713. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.xinn.2024.100713>. PMID: 39524491; PMCID: PMC11550173.

Mimo hypolipidemický efekt mají statiny také tzv. pleiotropní efekt, známý především v oblasti preventivní kardiologie. Zda hraje pleiotropní efekt statinů roli také v ovlivnění závažnosti ischemických cévních mozkových příhod (CMP), případně v následné rekonvalescenci pacientů, známo není. Skupina čínských autorů zjišťovala, jestli může mít podávání statinů v tomto směru nějaký dopad bez ohledu na dosažené hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C).

Do průzkumu bylo zahrnuto celkem 825 874 pacientů, kteří prodělali ischemickou CMP, z nichž 125 650 uživatelů statinů bylo srovnáno s jedinci neléčenými v poměru 1 : 1 na základě hladin LDL-C (± 0,05 mmol/l), čímž vznikly odpovídající kohorty. Osoby, které byly v předchorobí léčené statinem, měly prokazatelně nižší nemocniční úmrtnost (OR 0,72; 95% CI 0,65–0,79) a výskyt závažných CMP (OR 0,93;

proLékaře.cz | 17.7.2025

95% CI 0,90–0,96) ve srovnání s pacienty, kteří statiny neužívali. Po srovnání jednotlivých kohort nemocných dle koncentrací LDL-C přetrvával efekt předchozí hypolipidemické léčby (OR 0,63; 95% CI 0,52–0,77), ale ne v případě středně těžkých a těžkých CMP (OR 0,96; 95% CI 0,90–1,02). Vliv statinů na pokles mortality byl patrný ve všech kohortách bez ohledu na dosaženou koncentraci LDL-C, ovšem pokud jde o závažnost CMP, prohluboval se efekt hypolipidemické léčby statinem s poklesem LDL-C (přičemž bylo dosaženo statistické významnosti při hladinách LDL-C < 2,60 mmol/l.

Z výsledků této studie vyplývá, že role statinů v ovlivnění průběhu ischemické CMP je zřejmě dominantně daná jejich pleiotropními efekty (i jakási neuroprotekce?) a koncentrace LDL-C je podstatná z hlediska závažnosti CMP. Jde o velmi rozsáhlý průzkum, jakkoli postrádá alnalýzu dlouhodobých výsledků či srovnání různých alternativních medikací snižujících hladinu lipidů, nehledě na geografické omezení na Čínu. Jednoznačným závěrem je, že pokles LDL-C má smysl i z hlediska závažnosti CMP, nicméně i pokud se nedaří dosahovat cílových koncentrací LDL-C či pacient netoleruje vyšší dávku statinu, je jakákoli hypolipidemická léčba statinem u rizikových pacientů opodstatněná.

Okamžité zahájení léčby atorvastatinem a ezetimibem u pacientů s akutním koronárním syndromem

Sallam M, Hassan H, Connolly D et al. Commencement of Atorvastatin and Ezetimibe Immediately in Patients Presenting with Acute Coronary Syndrome. Eur Cardiol 2024; 19:e22. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.15420/ecr.2024.06>. PMID: 39588251; PMCID: PMC11588103.

Zásadním aspektem sekundární KV-prevence, tedy péče o pacienty po akutním koronárním syndromu, ischemické cévní mozkové příhodě či nemocné s významnou aterosklerózou periferních tepen, je dosažení významného poklesu LDL-cholesterolu (LDL-C). V současné době máme k dispozici různé terapeutické režimy a strategie umožňující dosažení velmi nízkých hladin lipidů, které lze indikovat dle individuálních potřeb a reakcí pacientů. Máme již dostatek důkazů potvrzující benefit maximální tolerované léčby statinem po prodělání KV-příhody a všichni pacienti v sekundární KV-prevenci by měli dosahovat velmi nízkých koncentrací LDL-C. Stále je ovšem prostor pro zlepšení péče o pacienty po akutním koronárním syndromu, z nichž celých 20 % v dalších 2 letech prodělá další KV-příhodu.

Skupina autorů z Velké Británie ve zmíněném review diskutovala dopady časné vysoce intenzivní hypolipidemické léčby kombinací maximální dávky atorvastatinu s ezetimibem u pacientů s akutním koronárním syndromem. Dle doporučení Evropské kardiologické společnosti máme cílit koncentrace LDL-C u pacientů v sekundární KV-prevenci < 1,4 mmol/l, v případě recidivujících příhod se doporučuje ještě přísnější cíl <1,0 mmol/l (v obou případech navíc alespoň 50% redukce LDL-C ve srovnání se vstupní hodnotou). Vysoce intenzivní léčba statiny, případně v kombinaci s dalšími hypolipidemiky, je rozhodující pro dosažení cílů LDL-C. Kromě samotného hypolipidemického efektu mají statiny známé pleiotropní účinky, mezi které patří efekt protizánětlivý a antitrombotický (pokles systémového zánětu, stabilizace endoteliální funkce). Studie jako MIRACL a PROVE IT-TIMI 22 prokázaly, že časné podání vysokých dávek atorvastatinu významně snižuje závažné nežádoucí KV-příhody (MACE) u pacientů po akutním koronárním syndromu. Ezetimib inhibuje absorpci cholesterolu v enterocytech a poskytuje další 15–22% redukci LDL-C v kombinaci se statiny. Studie IMPROVE-IT prokázala, že ezetimib po přidání k simvastatinu dále snížil koncentraci LDL-C a vedl k lepším výsledkům, zejména u vysoce rizikových podskupin, jako jsou pacienti s diabetem nebo aortokoronárním bypassem. Kombinovaná hypolipidemická terapie statinu s ezetimibem, tzv. duální inhibice, výrazně zvyšuje pravděpodobnost dosažení léčebných cílů a snižuje pravděpodobnost recidivy KV-příhody ve srovnání s monoterapií statiny.

Tato shrnutí se zaměřují na časné zahájení podávání statinů během 24–48 hodin po prvních příznacích akutního koronárního syndromu s cílem maximalizovat přínosy, vést k intenzivnějšímu poklesu LDL-C a stabilizaci aterosklerotického plátu. Předléčení statinem před intervenčním řešením akutního koronárního syndromu vedlo k nižší incidenci periprocedurálního poškození myokardu a poklesu hladiny zánětlivých markerů u pacientů podstupujících PCI. Podání kombinované léčby s ezetimibem je u vysoce rizikových pacientů účinnější ve srovnání se sekvenčním přidáním, jak ukazují nedávné metaanalýzy a registry z reálné praxe. Inhibitory proprotein konvertázy subtilizin/kexin typu 9 (PCSK9i), inklisiran a kyselina bempedoová nabízejí alternativní strategie snižování LDL-C u pacientů, kteří netolerují statiny nebo vyžadují další snížení LDL-C. Tyto terapie jsou zvláště důležité pro pacienty ve velmi vysokém KV-riziku, pacienty netolerující perorální hypolipidemika nebo pacienty s přetrvávající elevací LDL-C navzdory standardní léčbě.

Tato práce zdůrazňuje význam časné a intenzivní hypolipidemické léčby pro zlepšení dlouhodobých výsledků u pacientů s akutním koronárním syndromem. Kombinace atorvastatinu a ezetimibu vede k výraznému snížení LDL-C a snižuje reziduální KV-riziko. Autoři také vyzývají také k systematickému přehodnocení, přizpůsobení léčebných strategií a řešení nedostatků v implementaci a dodržování v reálné praxi.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165.