proLékaře.cz | 24.11.2024

Aktuální lékařská literatura: rešerše

Current medical literature: exploration of facts

Eva Tůmová

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

✉ **MUDr. Eva Tůmová** | etumova85@gmail.com | www.vfn.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 30. 4. 2019

Léčba statiny v předchorobí ischemické cévní mozkové příhody má pozitivní vliv na průběh nemoci

Statin Pretreatment and Microembolic Signals in Large Artery Atherosclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis

Safouris A, Katsanos AH, Kerasnoudis A et al.
Stroke 2018; 49(8):1992–1995. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1161/STROKEAHA.118.021542>.

Data z provedených studií naznačovala, že statinová léčba u pacientů s periferní aterosklerózou, u kterých došlo k ischemické cévní mozkové příhodě (iCMP), je pravděpodobně spojená s nízkým rizikem rekurence iktu, což je zřejmě dáno menší incidencí mikroembolizací zjištěných transkraniálním ultrasonografickým vyšetřením.

Autoři této metaanalýzy zhodnotili dostupné studie zkoumající přítomnost mikroembolů u pacientů s proběhlou iCMP způsobenou stenózou mozkové arterie (> 50 %), přičemž všechny pacienty rozdělili do skupin dle užívání statinu v předchorobí. Celkem bylo hodnoceno 7 studií se 610 pacienty, z nichž 54 % užívalo statinovou hypolipidemickou léčbu.

Léčba statiny v předchorobí byla spojena se sníženým rizikem mikroembolizace (RR = 0,67; 95% CI 0,45–0,98), přičemž vysoká dávka statinu (40 mg rosuvastatinu či 80 mg atorvastatinu) měla intenzivnější efekt (RR = 0,23; 95% CI 0,06–0,88).

V rámci preventivní péče hypolipidemická léčba statiny u pacientů s periferní aterosklerózou snižuje nejen individuální kardiovaskulární riziko. Pokud u pacienta dojde k rozvoji iCMP, intenzivní statinová léčba v předchorobí může snížit pravděpodobnost vzniku komplikací a zlepšit prognózu nemocných – je však třeba vyčkat studií zaměřených na tuto problematiku.

Familiární hypercholesterolemie a riziko aterosklerózy periferních tepen a chronického onemocnění ledvin

Familial hypercholesterolemia and risk of peripheral arterial disease and chronic kidney disease

Emanuelsson F, Nordestgaard BG, Benn M.
J Clin Endocrinol Metab 2018; 103(12): 4491–4500. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1210/jc.2018–01058>.

Pacienti s familiární hypercholesterolemií (FH) mají prokazatelně vysoké riziko koronární aterosklerózy. Jakkoli je postižení periferních tepen aterosklerózou (Peripheral Artery Disease -PAD) jistě pravděpodobné, prozatím nebylo u těchto nemocných zjišťováno, stejně jako rozvoj chronického onemocnění ledvin (Chronic kidney disease – CKD).

U pacientů s FH diagnostikovaných dle klinických kritérií (Dutch Lipid Network Criteria – DLNC) autoři této prospektivní studie zkoumali jak přítomnost vyššího rizika aterosklerotického postižení periferních tepen a renální insuficience, tak spojitost nižšího indexu kotník-paže (Ankle Brachial Index – ABI) a odhadu glomerulární filtrace (Estimated Glomerular Filtration Rate – eGFR) s vyšším rizikem infarktu myokardu. Nemocní s FH byli srovnáváni s běžnou populací – celkem bylo hodnoceno přes 106 tisíc osob, z nichž 7 109 splňovalo kritéria FH. Pacienti byli rozděleni do 4 skupin:

- jistá FH (DLNC skóre > 8 bodů)
- pravděpodobná FH (DLNC skóre 6–8 bodů)
- možná FH (DLCN skóre 3–5 bodů)
- nepravděpodobná FH (DLCN skóre < 3 body)

Zjištěné riziko rozvoje PAD bylo v této studii ve srovnání s běžnou populací u jedinců s možnou FH OR (95% CI) 1,84 (1,70–2,00), zatímco u pacientů s pravděpodobnou/jistou FH 1,36 (1,00–1,84). Riziko rozvoje CKD bylo u stejných skupin pacientů OR (95% CI) 1,92 (1,78–2,07) a 2,42 (1,86–3,26). Pacienti s možnou/pravděpodobnou/jistou FH a ABI ≤ 0,9 měli taktéž vyšší riziko infarktu myokardu ve srovnání se zdravými jedinci s ABI > 0,9.

proLékaře.cz | 24.11.2024

Toto riziko stoupá i u pacientů s možnou/pravděpodobnou/jistou FH a eGFR < 60 ml/min/1,73 m^2 ve srovnání se zdravými osobami a eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m^2. Pokud autoři vztáhli riziko rozvoje PAD a CKD k věku nemocných, kumulativní incidence pro rozvoj PAD byla u vyšetřených jedinců jednoznačně spojena s FH (častější výskyt PAD u nemocných s FH), zatímco CKD se vyskytovalo u všech osob se stejnou pravděpodobností.

Lze tedy říci, že u pacientů s FH stoupá jak riziko PAD, tak CKD (jakkoli chybí gradient při vztažení rizika k věku pacientů), a nižší ABI a eGFR jsou spojené se stoupajícím rizikem akutního infarktu myokardu i po adjustaci na další rizikové faktory. Proto by tito nemocní měli být pravidelně sledovaní a ABI a eGFR patří jistě mezi vhodné prognostické parametry k identifikaci vysoce rizikových jedinců. Jde o neinvazivní a minimálně nákladné metody široce využívané k diagnostice a sledování PAD a CKD, současně parametry zvýšeného kardiovaskulárního (KV) rizika v populaci. Pokud se jedná o pacienty s FH, rutinní měření eGFR a ABI v současnosti odbornými společnostmi doporučeno není, jakkoli by znalost těchto hodnot mohla přispět k lepší stratifikaci KV-rizika a vést u rizikových nemocných k časnější či intenzivnější léčbě. V klinické praxi bychom měli aktivně pátrat po PAD a CKD u všech pacientů s FH.

Lipoprotein(a) jako marker reziduálního rizika v predikci kardiovaskulárních příhod

Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials

Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ et al.
Lancet 2018; 392(10155): 1311–1320. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/S0140–6736(18)31652–0>.

Lipoprotein(a)/Lp(a) je nezávislý rizikový faktor (RF) kardiovaskulárních onemocnění (KVO), jak vyplývá z velkých populačních studií. Jeho koncentrace je daná geneticky a neodpovídá nijak na léčbu statiny. Přispění hladiny Lp(a) ke stanovení individuálního KV-rizika u pacientů v sekundární prevenci či u nemocných léčených statiny dosud zkoumáno nebylo.

V této metaanalýze autoři hodnotili data 7 randomizovaných, placebem kontrolovaných studií, přičemž se zaměřili na riziko (Hazard Ratio – HR) KV-příhod (koronární příhody, revaskularizace či ikty). Téměř 30 tisíc pacientů (z nichž 28 % tvořily ženy) v průměrném věku 62 let bylo rozděleno do 3 skupin dle koncentrace Lp(a): 15 – < 30 mg/dl/30 – < 50 mg/dl/ ≥ 50 mg/dl a následně byla hodnocena závislost koncentrací tohoto lipoproteinu na incidenci KVO.

Zahájení statinové léčby bylo dle očekávání následováno poklesem hladiny LDL-C o 39 % bez významného efektu na koncentrace Lp(a). Asociace vstupních hodnot Lp(a) a hladin Lp(a) při léčbě statinem s rizikem KV-příhod byla přibližně lineární, přičemž autoři zaznamenali zvýšené riziko příhod při vstupní koncentraci Lp(a) ≥ 30 mg/dl (HR 1,11; 1,00–1,22) a ≥ 50 mg/dl u pacienta užívajícího statin (HR 1,31; 1,08–1,58). Asociace koncentrací Lp(a) s incidencí KV-příhod byla silnější, pokud nemocný již užíval hypolipidemickou léčbu statinem, především u mladších jedinců – pacienti léčeni statinem měli již oslabenou výpovědní hodnotu redukovaných hladin LDL-C, což zřejmě zapříčinilo silnější asociaci Lp(a) s jejich KV-rizikem.

Výsledky hodnocení rozsáhlého souboru pacientů ukázaly prakticky lineární závislost hladiny Lp(a) s rizikem rozvoje KVO, zejména u nemocných na statinové léčbě. Hladina Lp(a) jakožto významný rizikový faktor KVO značně přispívá k reziduálnímu riziku nemocných i po dosažení cílových hladin LDL-C a představuje tak potencionální léčebný cíl k další redukci individuálního KV-rizika našich pacientů. Bohužel mezi běžně dostupnými hypolipidemiky nemáme k dispozici lék ovlivňující Lp(a). Může nám v současné době alespoň přispět ke stratifikaci KV-rizika a hraje jistě roli v rozhodovacím procesu při indikaci léčby a zvažování její intenzity.

Souvisí dostatečný a kvalitní spánek s rozvojem subklinické aterosklerózy?

Association of Sleep Duration and Quality With Subclinical Atherosclerosis

Domínguez F, Fuster V, Fernández-Alvira JM et al
J Am Coll Cardiol 2019; 73(2):134–144. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.060>.

Zajímavou otázkou se zabývali španělští vědci, kteří zkoumali spánek 3 974 bankéřů ve věku průměrně 45,8 (± 4,3) let, z nichž 62,6 % činili muži, s cílem zjistit, zda existuje spojitost mezi kvalitou spánku se vznikem subklinické aterosklerózy.

Všichni účastníci studie podstoupili týdenní aktigrafické vyšetření, což je noční monitorace pohybové aktivity snímané z dolní končetiny (vyšetření používané běžně jako screeningová metoda k záchytu periodických pohybů končetinami ve spánku). Pacienti byli následně rozděleni do 4 skupin podle délky spánku: méně než 6 hodin/6–7 hodin/7–8 hodin/více než 8 hodin. Účastníci studie byli také v rámci pátrání po subklinické ateroskleróze vyšetřeni pomocí CT srdce k vyloučení kalcifikací koronárních tepen a vaskulárního 3D USG karotických a femorálních arterií k posouzení aterosklerózy periferních tepen.

Poměrně překvapivým zjištěním bylo, že po adjustaci na běžné rizikové faktory (RF) kardiovaskulárních onemocnění (KVO) měli jedinci spící méně než 6 hodin denně o 27 % vyšší riziko rozvoje aterosklerózy periferních tepen ve srov-

proLékaře.cz | 24.11.2024

nání s těmi, kteří spali v průměru 7–8 hodin denně (OR 1,27; 95% CI: 1,06–1,52; p = 0,008). Toto riziko dle zjištění autorů stoupalo také u žen spících více než 8 hodin denně. Osoby s horší kvalitou spánku (posuzováno podle počtu nočních probuzení a frekvence pohybů během spánku) měli dokonce o 34 % vyšší riziko rozvoje subklinické aterosklerózy karotických či femorálních tepen ve srovnání s klidně spícími jedinci (OR 1,34; 95% CI: 1,09–1,64; p = 0,006). Autoři také zjistili souvislost mezi konzumací alkoholu a kávy s kratším a nekvalitním spánkem. Mezi zkoumanými skupinami nebyl zjištěn rozdíl v rozsahu koronární kalcifikace.

Kratší doba spánku a jeho horší kvalita jsou tedy podle těchto výsledků spojeny s vyšším rizikem akcelerované aterosklerózy periferních tepen. Je samozřejmě otázkou, zda úprava životního stylu se změnou spánkových návyků povede také ke změně rizika rozvoje aterosklerotického postižení a tedy k poklesu rizika KVO. Určitý životní styl, spojený s vyšším příjmem alkoholu a kratší dobou spánku, je možná také provázen mnoha jinými RF – např. v oblasti psychosociální, které mohou KV-riziko také významně ovlivňovat. Faktem ovšem zůstává, že osoby s tímto životním stylem mají vyšší riziko KVO. Kvalitní spánek je krom jiného jistě spojený s adekvátní fyzickou aktivitou a určitým vyčerpáním během dne, přičemž pravidelný pohyb je známým a naprosto zásadním opatřením na poli KV-prevence. Je jistě potřeba dalších studií k potvrzení vlivu úpravy délky a kvality spánku na pokles KV-rizika, ovšem životní styl založený na pravidelné pohybové aktivitě, racionálním jídelníčku a dostatku spánku je základem prevence mnoha chorob, KVO nevyjímaje.

Genetická varianta *KIF6* ovlivňuje odpověď na léčbu statiny

KIF6 gene as a pharmacogenetic marker for lipid-lowering effect in statin treatment

Ruiz-Iruela C, Padró-Miquel A, Pintó-Sala X et al.
PLoS One. 2018; 13(10): e0205430. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1371/journal.pone.0205430. eCollection 2018>.

Odpověď na hypolipidemickou léčbu statiny, tedy pokles koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) a elevace HDL-cholesterolu (HDL-C) při dlouhodobé léčbě, má poměrně významnou interindividuální variabilitu. Nabízí se genetická příčina rozdílné reakce sérových lipidů na podanou léčbu, přičemž jedním ze studovaných genů je gen *rs20455 KIF6*, především varianta *c.2155T > C, Trp719Arg*, a její vliv na odpověď na hypolipidemickou léčbu.

Šlo o prospektivní, observační multicentrickou studii, do které bylo zařazeno celkem 252 pacientů v minulosti neléčených hypolipidemiky. Účastníci studie byli randomizováni k léčbě simvastatinem (n = 106), atorvastatinem (n = 114) nebo rosuvastatinem (n = 30), biochemicky vyšetření před zahájením terapie a po ukončení studie.

Ukázalo se, že varianta genu *KIF6 c.2155T* > C ovlivňuje odpověď na léčbu simvastatinem a atorvastatinem – homozygoti nesoucí variantu *c.2155T > C* (CC genotyp, *ArgArg*) vykazovali o 7,0 % nižší pokles hladiny LDL-C (p = 0,015) ve srovnání s pacienty s genotypem CT (*TrpArg*) či TT (*TrpTrp*). Při léčbě rosuvastatinem nebyl žádný rozdíl v redukci LDL-C pozorován, což ovšem může být dáno relativně malým souborem jedinců léčených touto molekulou statinu (pouze 12 % z celého souboru pacientů). Homozygoti CC (*ArgArg*) ovšem při terapii rosuvastatinem vykazovali o 21,9 % menší vzestup HDL-C než osoby s dalšími variantami tohoto genu (p = 0,008).

Lze tedy říci, že varianta *c.2155T > C KIF6* genu negativně ovlivňuje odpověď na hypolipidemickou terapii atorvastatinem, simvastatinem a rosuvastatinem, přičemž prozatím není známo, jakým mechanizmem. Klinické souvislosti těchto zjištění zasluhují další podrobnější výzkum, ideálně na rozsáhlejším souboru pacientů. Osobám nesoucím tuto genetickou variantu je, jak se zdá, k dosažení léčebného efektu – tedy cílových hladin LDL-C – nezbytné podávat vyšší dávky hypolipidemik a volit intenzivnější léčebné strategie.

Metaanalýza účinnosti a bezpečnosti terapie statiny u starší populace

Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials.

[Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration].
Lancet 2019; 393(10170): 407–415. Dostupné z DOI: http://<doi: 10.1016/S0140–6736(18)31942–1>.

Jakkoli hypolipidemická léčba statiny snižuje výskyt kardiovaskulárních (KV) příhod a KV-mortalitu v široké populaci, efekt a bezpečnost této terapie u starších osob nebyl dosud zcela ověřen. Autoři této metaanalýzy hodnotili výsledky rozsáhlých klinických studií zaměřených na statinovou léčbu u různých věkových kategorií.

Srovnávány byly výsledky randomizovaných studií s účastí alespoň 1 000 pacientů trvající minimálně 2 roky, celkem bylo analyzováno 28 studií čítající 186 854 pacientů v primární a sekundární prevenci – tyto autoři rozdělili do 6 věkových skupin (55 let a mladší, 56–60 let, 61–65 let, 66–70 let, 71–75 let a starší 75 let), přičemž porovnávali riziko velkých KV-příhod (akutní infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, koronární revaskularizace), KV-mortalitu a incidenci nádorových onemocnění.

Z rozsáhlého souboru účastníků bylo 14 483 (8 %) pacientů starších 75 let, medián sledování činil 4,9 let. V celém souboru pacientů kleslo během statinové léčby riziko KV-příhod o 21 % (RR 0,79, 95% CI, 0,77–0,81) na každý 1 mmol/l redukce LDL-C. Při zhodnocení jednotlivých věkových skupin bylo zjištěno, že tento pokles relativního rizika je ve skupině pacientů ve věku 75 let či více pouze 13 %, což odpovídá po-

proLékaře.cz | 24.11.2024

klesu absolutního rizika rozvoje KV-příhody 0,5 % ročně. Pacienti v nejstarší hodnocené skupině, kteří před zahájením studie neprodělali žádnou KV-příhodu (tedy nemocní v primární prevenci), nevykazovali statisticky významný pokles rizika rozvoje nového KVO. Podobně v této věkové skupině autoři nezaznamenali vliv statinové léčby (ať už v primární či sekundární prevenci) na riziko úmrtí z KV-příčin.

Komentovaná metaanalýza neprokázala pozitivní vliv hypolipidemické léčby statiny v rámci primární prevence ve věkové skupině ≥ 75 let, jakkoli jde bezesporu o léčbu bezpečnou. V současné době probíhá v Austrálii velice rozsáhlá studie primárně preventivní léčby zaměřená na osoby starší 70 let s celkovým počtem 18 000 účastníků. Jedná se o zdravé jedince z hlediska KVO randomizované k léčbě atorvastatinem či placebem, výsledky ovšem budou dostupné nejdříve v roce 2022. Indikace hypolipidmické farmakoterapie ve věkové kategorii starších 75 let bez manifestního aterosklerotického postižení musí být nadále zvažována u každého pacienta individuálně a jistě ji nelze považovat za paušálně indikovanou.

Pacienti po STEMI lépe dosahují cílových koncentrací LDL-C

ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) patients are more likely to achieve lipid-lowering treatment goals: A retrospective analysis of patients presenting with first acute coronary syndromes.

Güntekin Ü, Tosun V, Kilinç AY et al.
Medicine (Baltimore) 2018; 97(39):e12225. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1097/MD.0000000000012225>.

Jak známo, hypolipidemická léčba statiny je spojena s častou nonadherencí, léčba je nezřídka přerušena či ukončena ať už z důvodu domnělých nežádoucích účinků či pro nedůvěru v terapii – ze strany pacienta a překvapivě i lékaře. Autory této studie napadlo srovnat adherenci ke statinové léčbě dle závažnosti indikace v rámci sekundární prevence – akutní infarkt myokardu s elevací ST-úseku (STEMI), akutní infarkt myokardu bez elevací ST-úseku (NSTEMI) a nestabilní angina pectoris (NAP).

Jedná se o retrospektivní analýzu pacientů ve věku 31–82 let s první manifestací akutního koronárního syndromu, v níž byly zhodnoceny demografické údaje, případné revaskularizace, předepsaná léčba a následně výsledky 6měsíční terapie atorvastatinem nebo rosuvastatinem. Nemocní byli rozděleni do zmíněných 3 skupin dle KV-příhody – 260 pacientů se STEMI, 560 pacientů s NSTEMI a 206 pacientů s NAP. Perkutánní koronární intervenci podstoupilo celkem 76 % sledovaných, 18,3 % bylo léčeno pouze farmakoterapií a 5,7 % chirurgicky (CABG).

Při kontrole po půlroce byl u všech 3 skupin pacientů zjištěn signifikantní pokles hladin LDL-C při statinové léčbě ($p < 0,001$), ovšem dosažení cílových koncentrací LDL-C se v jednotlivých skupinách lišilo. Statisticky významně vyšší procento dosažení cílových hladin LDL-C bylo mezi pacienty po STEMI ve srovnání s pacienty po NSTEMI či NAP.

Nabízí se otázka, co je příčinou lepší adherence k léčbě u pacientů po STEMI. Jednou z variant je jistě rozdíl v přístupu zdravotnického personálu k jednotlivým podtypům KV-příhody – STEMI je častěji diagnostikován již personálem záchranné služby, následuje akutní transport pacienta k okamžité intervenci. Pacient tuto situaci jistě vnímá jako více život ohrožující stav než NSTEMI či NAP, u nichž intervenčnímu výkonu předchází většinou standardní vyšetření v akutní příjmové ambulanci. Pacient, který prodělal STEMI, má pravděpodobně intenzivnější zkušenost z hlediska pocitu ohrožení na životě, a tedy větší motivaci k dodržování doporučených léčebných opatření. Je tedy úkolem ošetřujícího lékaře vysvětlit pacientům po prodělání všech druhů akutního koronárního syndromu, že dobrá kompliance s léčbou má zásadní vliv na jejich dlouhodobou prognózu a je základním předpokladem prevence další KV-příhody.

Vliv statinové léčby na zánětlivé markery u pacientů s metabolickým syndromem

The effects of statin use on inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N et al.
Pharmacol Res. 2019; 141: 85–103. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1016/j.phrs.2018.12.010>.

Hypolipidemická léčba statiny snižuje riziko vzniku KV-příhod jednak cestou redukce hladiny LDL-C a jednak svými pleiotropními účinky – především poklesem zánětlivého stavu organizmu. Vzhledem k tomu, že metabolický syndrom (MS) je spojen s výraznou elevací prozánětlivých faktorů a současně zvýšeným KV-rizikem, nabízí se možnost ovlivnění KV-rizika cestou snížení zánětlivých markerů.

V této metaanalýze autoři hodnotili vliv statinů na hladinu zánětlivých parametrů – vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP), tumor nekrotizujícího faktoru α (TNFα), interleukinu 6 (IL6) a interleukinu 1 (IL1) u nemocných splňujících kritéria MS. Celkem bylo zařazeno 113 randomizovaných kontrolovaných studií zahrnujících 19 644 pacientů.

Dle výsledků analýzy statinová léčba významně snižuje koncentraci všech zkoumaných parametrů zánětu – hsCRP (SMD – standardizovaný průměrný pokles = -0,97, 95% CI, -1,10, -0,85, $p < 0,001$), TNFα (SMD = -1,88, 95% CI, -2,40, -1,38, $p < 0,001$), IL6 (SMD = -1,67, 95% CI, -1,98, -1,34, $p < 0,001$) i IL1 (SMD = -8,35, 95% CI, -10,49, -6,22, $p < 0,001$).

Pozitivní efekt statinů na prozánětlivý stav organizmu je nezpochybnitelný, touto metaanalýzou potvrzený i u jedinců

proLékaře.cz | 24.11.2024

s metabolickým syndromem vysoce rizikových z hlediska výskytu KV-příhod. Jedná se o osoby sdružující rizikové faktory aterosklerózy, jako je obezita, arteriální hypertenze, (pre)diabetes, dyslipidemie, které je nutné pravidelně sledovat a intenzivně léčit. Fakt, že statin i v tomto případě významně přispívá k poklesu zánětlivého stavu, je nezbytné vzít při indikaci této léčby v úvahu a zbytečně okamžik nasazení statinu neodkládat. Jakkoli mají pacienti s MS při léčbě statiny vyšší riziko rozvoje diabetu, hypolipidemické léčba redukující jejich KV-riziko svým pozitivním efektem toto negativum převažuje. Zajímavé by jistě bylo srovnání jednotlivých statinů z hlediska intenzity efektu na parametry zánětu, které by mohlo pomoci zvolit u pacientů s metabolickým syndromem vhodnou molekulu.