

# 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 29. 8. 2022

### Vliv proinflamačního stavu na progresi koronární aterosklerózy u pacientů léčených statiny

Scott C, Lateef SS, Hong CG et al. Inflammation, coronary plaque progression, and statin use: A secondary analysis of the Risk Stratification with Image Guidance of HMG CoA Reductase Inhibitor Therapy (RIGHT) study. Clin Cardiol 2022; 45(6): 622–628. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/clc.23808>>.

Kalcifikace koronárních tepen je jednak marker aterosklerózy, jednak je spojena s vyšším rizikem KV-komplikací. Mezi pacienty léčených statiny byla pozorována vyšší incidence koronárních kalcifikací, jakkoli je stále předmětem debat, zda tento druh kalcifikací také představuje srovnatelné KV-riziko jako u osob bez hypolipidemické léčby. Předmětem zájmu skupiny autorů z Marylnadu v USA byl vliv prozánětlivého stavu u osob užívajících statiny na progresi koronárních kalcifikací.

Subanalýza studie RIGHT (the Risk Stratification with Image Guidance of HMG CoA Reductase Inhibitor Therapy) zhodnotila rozvoj kalcifikací věnčitých tepen u 142 jedinců, kteří byli vyšetřeni CT-angiografií koronárních tepen na počátku studie a po dvou letech hypolipidemické léčby. Podle mediánu vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP) byli pacienti rozděleni do dvou podskupin: vysoký vs nízký vstupní hs-CRP.

Osoby s vysokou vstupní koncentrací hs-CRP měli vyšší index tělesné hmotnosti (BMI – Body Mass Index): 29 (27–31) vs 27 (24–28);  $p < 0,001$ , častěji arteriální hypertenzi: 59 % vs 41 % ( $p = 0,03$ ) a dyslipidemii: hladina LDL-C 2,51 (1,99–2,93) vs 2,25 (1,94–2,51);  $p = 0,01$ . Po dvou letech hypolipidemické terapie statinem měli jedinci s vysokým vstupním hs-CRP významně vyšší známky koronární kalcifikace ve srovnání s pacienty s nízkým vstupním hs-CRP (1,27 vs 0,32 mm<sup>2</sup>;  $p = 0,02$ ). Zásadním faktem je, že obě skupiny byly léčené srovnatelně intenzivní hypolipidemickou léčbou, tedy dávky statinů se mezi skupinami významně nelišily.

I přes hypolipidemickou léčbu statiny byla zjištěna progresie koronárních kalcifikací u pacientů s vyšším prozánětlivým

stavem organismu, daným vyšší vstupní hladinou hs-CRP. Zajímavé by jistě bylo porovnat jednotlivé skupiny také z hlediska podávané terapie, jakkoli autoři výslovně udávají, že rozdíl v léčbě významný nebyl. U pacientů s vyššími koncentracemi hs-CRP jako markeru vaskulárního zánětu jsou zřejmě vystupňované lokální zánětlivé změny v aterosklerotických plátech a také vyšší obsah lipidů v jádru plátu, a z toho důvodu by tito pacienti mohli více profitovat z intenzivnější hypolipidemické léčby. Tento lokální proinflamační stav přispívá k nárůstu kalcifikací aterosklerotických lézí, které výraznou nestabilitou ohrožují svého nositele KV-komplikací. Z hlediska každodenní klinické praxe bychom mohli využívat stanovení hs-CRP ke vstupní stratifikaci KV-rizika pacientů, především při rozpacích ohledně zvažované léčby či její intenzity. Jedná se totiž o významně rizikovější osoby, u kterých je na místě agresivnější terapie a dosažení co nejnižších koncentrací plazmatických lipidů.

### Zvýšené koncentrace Lp(a) jsou u diabetiků spojené s výskytem vulnerabilních plátů v koronárním řečišti

Nakamura H, Kataoka Y, Nicholls SJ et al. Elevated Lipoprotein(a) as a potential residual risk factor associated with lipid-rich coronary atheroma in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on statin treatment: Insights from the REASSURE-NIRS registry. Atherosclerosis 2022; 349: 183–189. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.033>>.

Do multicentrického registru REASSURE-NIRS byli zařazeni pacienti s onemocněním koronárních tepen vyžadující ošetření perkutánní intervencí spolu s blízkou infračervenou spektroskopii (NIRS – Near-Infrared Spectroscopy) či intravaskulární ultrasonografií (IVUS – IntraVascular UltraSound). Jedná se o metody, které umožňují detekovat aterosklerotické pláty a poskytnout podrobnější informace o jejich struktuře.

NIRS dokáže pomocí speciálního laserového snímače na konci katétru stanovit detailní chemické složení plátu, matematický algoritmus následně vypočítá pravděpodobnost přítomnosti lipidového jádra, a tímto způsobem je možné iden-

tifikovat pláty vulnerabilní. Touto podrobnou analýzou stěny tepny je stanoven tzv. Lipid Core Burden Index (LCBI), který vypovídá o kvantitativním zastoupení lipidů. Vyšetřením rovněž dostaneme údaj tzv. maxLCBI 4 mm, což je čtyřmilimetrový úsek tepny s nejvyšším LCBI.

IVUS, metoda již běžně zavedená do klinické praxe, s poměrně dobrou citlivostí zobrazuje základní morfologické charakteristiky aterosklerotické léze. V kombinaci s vyšetřením NIRS je poskytnuta skutečně detailní informace o struktuře tepenné stěny včetně přítomnosti tukového jádra plátu, které je spojeno s vyšší náchylností k ruptuře, rychlejší progresí i rizikem embolizace v průběhu intervence.

Do zmíněného registru bylo v průběhu let 2015–2020 zařazeno celkem 741 pacientů s koronární aterosklerózou, výsledky 312 z nich byly podrobněji zhodnoceny v dodatečném průzkumu. Tato subanalýza byla zaměřena na koncentrace lipoproteinu (a) – Lp(a) – jako parametru reziduálního kardiovaskulárního (KV) rizika a případnou asociaci hladiny tohoto lipoproteinu s charakterem koronárních aterosklerotických lézí u diabetiků ve srovnání s pacienty bez diagnózy diabetes mellitus. Pacienti z obou skupin užívali na počátku studie vysoce intenzivní statinovou terapii a měli srovnatelné koncentrace LDL-cholesterolu (LDL-C) i Lp(a).

Hladina Lp(a) korelovala s maxLCBI 4 mm u pacientů s diabetem ( $p = 0,01$ ), ve skupině nediabetiků tato asociace zjištěna nebyla ( $p = 0,96$ ). Multivariantní analýza ukázala, že vyšší koncentrace LDL-C predikují maxLCBI 4 mm u pacientů bez diabetu ( $p = 0,03$ ). Naopak u diabetiků bylo touto metodou zjištěno, že prediktorem maxLCBI 4 mm je nejen LDL-C ( $p = 0,01$ ), ale také Lp(a),  $p = 0,04$ . Dokonce i v podskupině diabetiků, u nichž bylo dosaženo koncentrací LDL-C  $< 1,8$  mmol/l, přetrvávala asociace hladiny Lp(a) s maxLCBI 4 mm ( $p = 0,04$ ).

Autoři tohoto průzkumu zjistili signifikantní vztah mezi koncentracemi Lp(a) a maxLCBI 4 mm u pacientů s diabetem a koronární aterosklerózou na vysoce intenzivní terapii statiny, a to i v případě, že bylo dosaženo hladiny LDL-C  $< 1,8$  mmol/l. Lp(a) pravděpodobně vede k vyšší vulnerabilitě plátu především u diabetiků i přes hypolipidemickou léčbu. Na druhou stranu, u pacientů s diabetem hraje významnou roli v progresi aterosklerózy vysoký prozánětlivý stav. Je tedy možné, že geneticky determinovaná koncentrace Lp(a) je na pozadí proinflamačních dějů jen dalším faktorem, který přispívá k nárůstu plátů nejen v koronárním řečišti. Nižší prozánětlivý stav u osob bez diabetu by tedy mohl být jakýmsi protektivním faktorem, který udržuje fyziologickou funkci endotelu, a i přes vyšší koncentraci Lp(a) je pak progresi atero-

sklerózy pomalejší. Nadále zůstává doménou KV-prevence pokus o zabránění rozvoje aterosklerózy v rámci primární péče s důrazem na racionální životní styl a především udržení ideální tělesné hmotnosti, potažmo prevence vzniku inzulinové rezistence se všemi jejími neblahými důsledky.

### Hypolipidemická terapie statiny u pacientů s cévní mozkovou příhodou je spojená s nižším rizikem demence

Yang Z, Toh S, Li X et al. Statin use is associated with lower risk of dementia in stroke patients: a community-based cohort study with inverse probability weighted marginal structural model analysis. *Eur J Epidemiol* 2022; 37(6): 615–627. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-022-00856-7>.

Pacienti, kteří utrpí ischemickou cévní mozkovou příhodu (iCMP), mají prokazatelně zvýšené riziko rozvoje demence. Autoři této retrospektivní analýzy databáze pacientů ve Velké Británii zkoumali spojitost změn kognitivních funkcí s užíváním statinů. Do průzkumu zařadili pacienty po proděláním iCMP, kteří neměli diagnostikovaný syndrom demence a nebyli vstupně léčeni statinem. Srovnávali skupinu 18 577 pacientů, kterým byla tato hypolipidemická terapie po příhodě indikována a následně byli sledováni po dobu 10 let, s 14 613 osobami, které statiny užívat nezačaly ani po iCMP a jejichž průměrná doba sledování byla 4,2 roky.

Autoři zjistili významnou spojitost léčby statiny se sníženým rizikem rozvoje demence. Pacienti, kterým byl statin po iCMP indikován, měli pravděpodobnost vzniku demence nižší o 30 % ve srovnání s pacienty, kteří hypolipidemika užívat nezačali (aHR 0,70; 0,64–0,75). Ti, kteří indikovanou léčbu užívali dlouhodobě a nebyla jim přerušena, či ji sami z vlastní vůle nevysadili, měli toto riziko snížené dokonce o 45 % (aHR 0,55; 0,50–0,62).

Jednoznačně byl prokázán benefit hypolipidemické terapie statiny u pacientů po iCMP z hlediska potenciálního rozvoje demence, přičemž je zcela zásadní tuto léčbu nevysazovat a podávat ji pacientům dlouhodobě. Pozorovaný efekt statinů na prevenci demence u pacientů po iCMP nebyl ovlivněn věkem či přítomností jiných rizikových faktorů KV-omecnění. Terapie statiny je po proděláním iCMP jednoznačně plně indikována, a to především u starších pacientů, kteří mají při této léčbě možnost zachovat si kognitivní funkce do vyšších věkových kategorií. Zohledňovat v těchto případech přítomnost jiných rizikových faktorů a váhat s indikací terapie rozhodně není na místě.