

## Rešerše zajímavých článků ze zahraniční literatury

Eva Tůmová

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

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

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 31. 8. 2020

### Asociace kardiovaskulárních onemocnění s hladinami aterogenních lipidů a vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu v primární prevenci: studie ARIC

Quispe R, Michos ED, Martin SS et al. High-sensitivity C-reactive protein discordance with atherogenic lipid measures and incidence of atherosclerotic cardiovascular disease in primary prevention: the ARIC study J Am Heart Assoc 2020; 9(3): e013600. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1161/JAHA.119.013600>>.

V této nové analýze registru ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) se autoři zaměřili na spojení zánětu a dyslipidemie. Za poslední dvě desetiletí se poněkud změnil pohled na aterosklerózu – od jednodušší „lipidové“ teorie jsme se posunuli ke komplikovanějšímu pohledu na toto chronické onemocnění, ve kterém hraje zásadní roli zánětlivý proces. Otázkou ovšem zůstává, jestli může být koncentrace některých ze zánětlivých faktorů markerem progresu onemocnění, prognostickým faktorem či dokonce léčebným cílem. Byla provedena řada studií se zaměřením na léčebný efekt hypolipidemik na hladinu vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP), jejichž posthoc analýzy prokázaly lepší efekt na incidenci kardiovaskulárních (KV) příhod u pacientů s poklesem jak hsCRP tak LDL-cholesterolu (LDL-C) ve srovnání s pacienty s izolovanou redukcí hladin LDL-C (IMPROVE-IT, prove-IT TIMI 22). Novější studie CANTOS prokázala pokles incidence KV-příhod při terapii kanakinumabem po dobu tří měsíců především u pacientů s poklesem hsCRP < 2 mg/l.

Role hsCRP v rámci primární prevence byla předmětem zájmu v této analýze rozsáhlého registru ARIC, do nějž bylo v letech 1996–1998 zařazeno 9 748 jedinců ve věku  $62,5 \pm 5,6$  let, 59 % žen, 22 % afroameričanů. Všichni účastníci byli na počátku studie prostí kardiovaskulárního onemocnění (KVO) a podstoupili mnohá vyšetření včetně stanovení lipidogramu, hladiny apolipoproteinu B (apoB) a hsCRP. Pacienti byli sledováni průměrně 18,4 let (12,8–19,5), během nichž prodělalo KV-příhodu celkem 1 574 osob. Autoři u těchto pacientů hodnotili hladinu sérových lipidů ve vztahu ke koncentraci hsCRP a asociaci s rizikem rozvoje KVO. Překvapivě byly zjištěny výrazné rozdíly v koncentraci sérových lipidů a hsCRP u více než 50 % populace, u které se během follow-up období vyskytla KV-příhoda. Hladina hsCRP vyšší než medián či rovnající se mediánu (2,4 mg/l) byla spojena s vyšším rizikem

KV-příhody ve srovnání s koncentracemi hsCRP nižšími než medián u těch osob, které měly nízkou hladinu lipidogramu – osoby s příznivou hladinou sérových lipidů a současně vyšší koncentrací hsCRP měly dlouhodobě o 30–60 % vyšší relativní riziko rozvoje KVO. Pacienti s hladinou hsCRP > 2,4 mg/l vykazovali vyšší KV-riziko bez ohledu na koncentrace sérových lipidů: HR 1,33 (1,09–1,60) po korekci pro LDL-C + non-HDL-C + apoB a HR 1,47 (1,18–1,85) po korekci také pro poměr celkového cholesterolu k HDL-C. Dlouhodobě vyšší hladina hsCRP je krom zvýšené incidence KVO spojena také s vyšším výskytem srdečního selhání a úmrtí z ostatních příčin i v případě, pokud jsou koncentrace aterogenních lipidů i HDL-C příznivé. Nebyla pozorována žádná závislost na pohlaví, onemocněním diabetus mellitus a léčbě statiny.

Tato analýza prokázala, že dlouhodobě vyšší koncentrace hsCRP (> 2,4 mg/l) jsou nezávislým rizikovým faktorem KV a jiných onemocnění. Otázkou zůstává, zda je hsCRP markerem aterosklerotického procesu jako systémového zánětlivého onemocnění, nebo jiného chronického onemocnění charakterizovaného systémovým zánětem. Ať tak či onak, hsCRP lze považovat za nezávislý prognostický faktor a v klinické praxi se případně opřít o vstupní jednorázové stanovení tohoto zánětlivého markeru a využít jeho koncentraci ke stratifikaci individuálního KV-rizika, potažmo rozhodnutí o intenzitě terapie a léčebných cílech.

### Terapie statiny v rámci primární prevence starších mužů je spojena s poklesem celkové kardiovaskulární mortality

Orkaby AR, Driver JA, Ho YL et al. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. JAMA 2020; 324(1): 68–78. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1001/jama.2020.7848>>.

Otázkou zahájení hypolipidemické léčby statiny v rámci primární kardiovaskulární (KV) prevence se v posledních letech zabývá více studijních skupin a výsledky jsou poněkud rozporuplné. Stejně problematické byla věnovaná rozsáhlá retrospektivní kohortová studie amerických veteránů (VHA – Veteran Health Administration study), jejíž autoři si kladli otázku, zda terapie statiny má vliv na mortalitu a primární KV-prevenci i ve starších věkových kategoriích.

Do tohoto průzkumu bylo v letech 2002–2012 zahrnuto celkem 326 981 účastníků starších 75 let (průměrný věk 81,1 let ( $\pm$  4,1)), 97 % mužů prostých KVO, kteří byli sledováni do konce roku 2016. Vyřazeny byly osoby s anamnézou hypolipidemické léčby statiny v minulosti. Primárním sledovaným cílem byla celková a KV-mortalita, sekundární cíl byl složený z KV-příhody (infarkt myokardu, ischemická cévní mozková příhoda a revaskularizace koronárních arterií ať už formou CABG či PCI).

Terapie statinem byla zahájena u 57 179 pacientů, tedy u 17,5 % účastníků studie. Během průměrné doby trvání studie (období 6,8 let) autoři zaznamenali celkem 206 902 úmrtí, z nichž 53 296 představovala úmrtí z KV-příčin. Přepočítáno na osobo-roky to činí 78,7 vs 98,2 úmrtí celkem/1000 osobo-roků a 22,6 vs 25,7 úmrtí z KV-příčin/1000 osobo-roků u pacientů užívajících vs neužívajících statin. Sekundární kompozitní cíl byl zaznamenán u 123 379 nemocných, 66,3 vs 70,4 KV-příhod/1000 osobo-roků u skupiny léčené vs neléčené statinem. Celková mortalita byla tedy u pacientů užívajících statiny nižší o 25 % (HR 0,75; 95% CI 0,74–0,76), riziko úmrtí z KV-příčin v léčené větvi pokleslo o 20 % (HR 0,80; 95% CI 0,78–0,81) a riziko výskytu KV-příhody o 8 % (HR 0,92; 95% CI 0,91–0,94) ve srovnání s osobami statiny neléčenými.

Výsledky této analýzy jednoznačně hovoří pro pozitivní efekt terapie statiny v rámci primární KV-prevence i u geriatrických pacientů, kteří profitují ze zahájení takovéto léčby i v poměrně pokročilém věku, kdy se mnohdy zdráháme léčbu statiny indikovat – ať už z důvodu odlišné farmakodynamiky a farmakokinetiky, polypragmazie a možných lékových interakcí, či teoreticky horší compliance ve vyšším věku. V této věkové kategorii se ovšem vyskytuje zdaleka nejvíce KV-příhod. Úvahy o indikaci nové léčby jsou tedy pro ošetřujícího lékaře nesnadné a je třeba rozhodnout jak jednoznačné benefity statinů, tak případné komplikace této terapie ve velice specifické věkové skupině s přihlédnutím ke komorbiditám a očekávané době dožití pacienta. Vzhledem k faktu, že se jednalo o retrospektivní průzkum, bylo by jistě vhodné počkat na další výsledky větší randomizované klinické studie zaměřené na tuto problematiku.

### Změny životního stylu spojené se zahájením hypolipidemické a antihypertenzní léčby

Korhonen MJ, Pentti J, Hartikainen J. Lifestyle Changes in Relation to Initiation of Antihypertensive and Lipid-Lowering Medication: A Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(4): e014168. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.014168>>.

Základem péče o kardiovaskulárně (KV) rizikové pacienty je komplexní úprava životního stylu, zahrnující racionální stravu, pravidelný pohyb, nekouření, omezení stresu atd. Nemocné se snažíme pravidelně motivovat k dodržování těchto pravidel a při nutnosti zahájení farmakoterapie rizikových faktorů KVO zdůraznit, že léčba skutečně není důvodem pro jakékoli zanedbávání režimových opatření. Studijní skupina ve Finsku se rozhodla zjistit, do jaké míry se tamním pacientům daří vytrvat ve zdravém životním stylu po nasazení hypolipidemické či antihypertenzní terapie.

Autoři retrospektivně zhodnotili parametry 41 225 účastníků zahrnutých v registru FPS (Finish Public Sector) starších 40 let, kteří byli na počátku studie prostí KVO. Srovnáno bylo 8 837 jedinců, kteří zahájili novou léčbu statiny či antihypertenzivy, s 46 021 osob bez terapie, přičemž hlavními hodnocenými parametry byl rozdíl body mass indexu (BMI), cvičení, kouření a konzumace alkoholu mezi těmito větvemi.

Při srovnání léčené a neléčené větve byl zjištěn nárůst BMI o 19 % (0,16–0,22) a pokles fyzické aktivity o 9 % (-0,16 až -0,02), což ve výsledku znamenalo vyšší riziko rozvoje obezity (OR 1,82; 1,63–2,03). Pozitivním zjištěním byl pokles konzumace alkoholu ve skupině užívající statin/antihypertenzivum v průměru o 1,85 g alkoholu za týden (-3,67 až -0,14) a stejně tak vyšší pravděpodobnost ukončení kouření (OR 0,74; 0,64–0,85).

Indikace léčby statinem anebo antihypertenzivem může tedy vést k tendenci polevit v některých režimových opatřeních, dle výsledků této studie především k menší fyzické aktivitě a potažmo nárůstu hmotnosti, což může mitigovat některé z pozitivních účinků KV-preventivních léků. Na druhou stranu lze pozorovat pozitivní vliv zahájení terapie na poli nikotinizmu a konzumace alkoholu. Nabízí se spojitost mezi nárůstem hmotnosti s ukončením kouření, což ovšem autoři studie vzali v úvahu – rozdíl v nárůstu BMI zůstává zachován i po vyloučení osob, které v průběhu sledování přestaly kouřit, z analýzy.

Výsledky zmíněné studie jen potvrzují nutnost opakovaného rozebírání pravidel správné životosprávy s našimi pacienty, kteří mají zřejmě tendenci polevit ve své snaze a spoléhají na účinek léků. Faktorem zůstává, že u některých pacientů v počátcích léčby bojujeme se svalovými obtížemi, které jistě mohou stát za částečným snížením fyzické aktivity, toto by ovšem měla být pouze přechodná fáze na cestě k maximální dávce dobře tolerovaného statinu či inhibitoru PCSK9.