

Rešerše zajímavých článků ze zahraniční literatury

Research on remarkable articles from international literature

Eva Tůmová

III. interní 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 9. 1. 2022

Statiny a NAFLD – systematické review a metaanalýza

Boutari C, Pappas PD, Anastasilakis D et al. Statins' efficacy in non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr 2022; 41(10): 2195–2206. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.clnu.2022.08.001>>.

Nealkoholické tukové onemocnění jater (NAFLD), nověji nazývané také tukové onemocnění jater spojené s metabolickou dysfunkcí (MAFLD), je celosvětově rozšířené onemocnění velice úzce spojené s kardiovaskulárními nemocemi. Specifická léčba tukového onemocnění jater známá není, je proto zásadní intenzivně léčit přítomné komorbidity, většinou jednotlivé složky metabolického syndromu. V klinické praxi často vyvstává otázka, jak se u těchto nemocných, s mnohdy významnou hepatopatií, postavit k případné hypolipidemické léčbě. Toto review si kladlo za cíl zhodnotit vliv statinů na biochemické a histologické parametry u pacientů s NAFLD.

Do metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 13 studií publikovaných do listopadu 2021 (4 randomizované klinické studie a 9 observačních studií) zabývajících se efektem statinů jednak na rozvoj NAFLD, ale také ovlivnění již přítomného onemocnění, a to bez ohledu na druh či dávku statinu, délku trvání léčby nebo metodu stanovení diagnózy NAFLD (biopsie či zobrazovací metoda).

V průběhu hypolipidemické terapie došlo ve všech sledovaných studiích k signifikantnímu zlepšení jaterních testů i lipidového profilu, současně poklesl stupeň jaterní steatózy (-1,73; 95% CI -2,11 až -1,35; $p < 0,00001$) a skóre aktivity NAFLD (-1,09; 95% CI -1,39 až -0,79; $p < 0,00001$). Tyto výsledky opakovaně potvrzují, že léčba statiny u pacientů s NAFLD je jistě indikovaná a má mnohé benefity. Proto bychom se v klinické praxi neměli obávat zahájit hypolipidemickou léčbu (případně v ní pokračovat) u nemocných s metabolickým syndromem, kteří splňují diagnostická kritéria NAFLD – jde typicky o pacienty s nadváhou či obezitou, laboratorně nacházíme smíšenou aterogenní dyslipidemii, výjimkou není přítomnost diabetu. Nález laboratorní hepatopatie u těchto jedinců, ev. i potvrzení jaterní steatózy zobrazovací meto-

du, by nemělo bránit indikaci k hypolipidemické léčbě, ani vést k jejímu vysazení, jak se v praxi poměrně často děje. Statiny nejen že vedou ke zlepšení parametrů funkce hepatocytů, ale výrazně snižují kardiovaskulární riziko, které je v této skupině nemocných značné.

Efekt časného podání statinu na mortalitu pacientů s akutním koronárním syndromem

Song X, Zhou X, Li Z et al [CCC-ACS Investigators]. Early Statin Therapy and In-Hospital Outcomes in Acute Coronary Syndrome Patients Presenting with Advanced Killip Class at Admission: Findings from the CCC-ACS Project. Am J Cardiovasc Drugs 2022; 22(6): 685–694. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s40256-022-00546-5>>.

Autoři tohoto čínského průzkumu si položili otázku, jestli má pro pacienty s akutním koronárním syndromem třídy Killip III–IV význam zahájit hypolipidemickou léčbu statinem brzy po stanovení diagnózy. Srovnali proto dvě skupiny nemocných – pacienty po prodělaném akutním koronárním syndromu Killip III–IV, u kterých byla terapie statinem podána časně (do 24 hodin po přijetí do nemocnice), a nemocné s pozdějším zahájením hypolipidemické léčby. Autoři projektu analyzovali spojení mezi časným podáním statinu a rizikem nemocničního úmrtí nebo ischemické příhody, ale také vliv dávky statinu na mortalitu a interakci mezi statinem a hladinou LDL-cholesterolu.

Data byla čerpána z čínského národního registru pacientů s akutním koronárním syndromem, zhodnoceno bylo 104 516 osob. Do průzkumu bylo zařazeno celkem 12 149 nemocných, kteří prodělali akutní koronární syndrom třídy Killip III–IV, z nichž 89,3 % bylo léčeno statinem do 24 hodin od přijetí do zdravotnického zařízení. Skupina pacientů časně léčená hypolipidemiky měla o 69 % nižší riziko mortality (OR 0,31; 95% CI 0,25–0,39) a poloviční riziko ischemické příhody (OR 0,50; 95% CI 0,33–0,74) ve srovnání s osobami, které dostaly statin odloženě. Protektivní efekt této léčby byl pozorován napříč všemi skupinami nemocných, i při podávání střední či nízké dávky statinu, a byl zcela nezávislý na koncentraci LDL-cholesterolu. Dochází zde zřejmě

k uplatnění známých pleiotropních efektů statinů (antitrombotický, antiinflatorní).

Časné podání statinu má na přežití pacientů s akutním koronárním syndromem, provázeným srdečním selháním, velmi významný vliv. Více než o dvě třetiny snižuje riziko úmrtí v rámci hospitalizace, o polovinu potom riziko další ischemické příhody. Benefit nezávisí ani na dávce léku ani na hladině LDL-cholesterolu, zásadní je ihned po stanovení diagnózy podat statin a v léčbě pokračovat dle aktuálních doporučení – tedy dlouhodobě podávat maximální tolerovanou dávku statinu s titrací dalších hypolipidemik k cílovým koncentracím LDL-cholesterolu.

Je kardiovaskulární riziko ovlivněno více dávkou statinu nebo adhezencí k terapii?

Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM et al. Intensity of and Adherence to Lipid-Lowering Therapy as Predictors of Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc* 2022; 11(14): e025813. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.122.025813>>.

Účinnost hypolipidemické léčby je dána mnoha faktory, z nichž nejvýznamnější roli hraje dávka podávaného statinu a samozřejmě užívání doporučené terapie pacientem. Autoři této švédské studie se pokusili srovnat vliv intenzity léčby a adhezence k ní (případně kombinaci těchto dvou faktorů) na riziko akutního koronárního syndromu u pacientů s ischemickou chorobou srdeční.

Jednalo se o observační studii všech dospělých ve Stockholmu, kteří prodělali akutní infarkt myokardu nebo byli ošetřeni perkutánní koronární intervencí s revaskularizací mezi lety 2012 a 2018 a byla u nich zahájena hypolipidemická léčba. Šlo celkem o 20 490 osob ve věku 68 ± 11 let, 75 % tvořili muži a průměrná doba sledování byla $2,6 \pm 1,1$ let. Hodnocena byla adhezence k léčbě (počet dní, kdy pacienti užili lék dle doporučení), její intenzita (daná očekávaným poklesem koncentrace LDL-cholesterolu) a kombinace adhezence s intenzitou. Primární sledovaný cíl byl složený kardiovaskulární MACE (nefatální infarkt myokardu, cévní mozková příhoda, úmrtí), sekundární potom dosažení cílové koncentrace LDL-cholesterolu.

Pokles rizika MACE byl pozorován jak v případě zlepšení adhezence k léčbě o 10 % (HR 0,94; 95% CI 0,93–0,96), tak při zvýšení intenzity léčby o 10 % (HR 0,92; 95% CI 0,88–0,96). Nevýraznější efekt na pokles primárního sledovaného cíle měla kombinace intenzifikace terapie o 10 % a lepší adhezence k léčbě (HR 0,91; 95% CI 0,89–0,94). Ve všech třech případech byla pozorována nižší koncentrace LDL-cholesterolu (OR 1,12; 95% CI 1,10–1,15/OR 1,42; 95% CI 1,34–1,51/OR 1,16; 95% CI 1,19–1,24). U pacientů s dobrou adhezencí (≥ 80 %) bylo riziko MACE podobné bez ohledu na intenzitu léčby, a to navzdory rozdílu v dosažení cíle LDL-cholesterolu. Pravděpodobným vysvětlením je fakt, že jedinci lépe adherující k hypolipidemické terapii mají obecně zodpovědnější přístup ke svému zdraví a lépe adherují také k další

léčbě a režimovým opatřením, povětšinou jde o zdravě žijící nekuřáky. Na druhou stranu, přerušení terapie po dobu minimálně jednoho roku značně zvyšovalo riziko kardiovaskulární příhody (HR 1,66; 95% CI 1,23–2,22).

Zajímavým faktem je, že ačkoli všichni sledovaní pacienti v tomto průzkumu byli v sekundární kardiovaskulární prevenci, pouze 62,2 % bylo léčeno vysoce intenzivní statinovou terapií, jejíž intenzita během let sledování dále klesala, až k 47,9 % po sedmiletém follow-up období. Adekvátně stouplo procento pacientů léčených pouze nízkou intenzivní léčbou (ze vstupních 37,8 % k 51,3 %). Z jakého důvodu byla dávka statinu postupně redukována, není zřejmé.

Dle výsledků této studie byla dobrá adhezence k hypolipidemické léčbě spojena s největším benefitem pro pacienty v sekundární kardiovaskulární prevenci. Za předpokladu, že jsou tito pacienti léčeni maximální tolerovanou dávkou statinu, jak je doporučeno, je dobrá compliance k léčbě zásadním faktorem ovlivňujícím vyhlídky našich pacientů. Adhezence k hypolipidemické léčbě se ukazuje být zcela zásadním faktorem, ovlivňujícím pokles kardiovaskulárních příhod. Zůstává ale stále výzvou nás ošetřujících lékařů.

Devět z deseti myopatií způsobených statiny nejsou skutečným nežádoucím účinkem léčby, tvrdí metaanalýza

[Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration]. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022; 400(10355): 832–845. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8)>. Erratum in: *Lancet* 2022; 400(10359): 1194. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01891-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01891-8)>.

Nejčastěji popisovaným a pacienty referovaným nežádoucím účinkem hypolipidemické léčby statiny jsou svalové bolesti či slabost. Bohužel obavy z rozvoje myopatie asociované se statiny jsou často příčinou zdrženlivosti jak v indikaci této léčby, tak v akceptování navrhované terapie pacientem. Jedná se také o nejčastější příčinu přerušení léčby. Zajímavá je diskrépance mezi poměrně vysokým počtem vedlejších účinků referovaných v observačních studiích a relativně dobrou tolerancí hypolipidemik v randomizovaných kontrolovaných studiích.

Skupina oxfordských vědců ve své metaanalýze prozkoumala celkem 23 dlouhotrvajících studií, které se zabývaly hypolipidemickou léčbou statiny s cílem zjistit frekvenci nežádoucích účinků. Šlo o 19 placebem kontrolovaných studií (o celkovém počtu 123 940 sledovaných osob) a 4 studie srovnávající nízkou a vysokou dávku statinu (30 724 jedinců).

V placebem kontrolovaných studiích byly svalové nežádoucí účinky referovány u 27,1 % pacientů léčených statiny a u 26,9 % osob užívajících placebo (RR 1,03; 1,01–1,06) Po jednom roce léčby bylo relativní riziko nových svalových symptomů o 7 % vyšší – to reflektuje absolutní počet 11 (6–16) se statiny asociovaných myopatií na 1 000 pacientů. Tedy jen 1 z 15 pacientů léčených statiny, kteří během studií refero-

vali svalové bolesti či slabosti, měl skutečně nežádoucí účinek této hypolipidemické léčby.

Studie věnované srovnání dávek statinu zaznamenaly mírně vyšší výskyt nežádoucích svalových symptomů ve větvi léčené vysoce intenzivní statinovou terapií (atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg) ve srovnání se skupinou užívající nižší dávky léků (RR 1,08; 1,04–1,13 vs RR 1,03; 1,00–1,05). Podobný rozdíl byl patrný také při srovnání pacientů léčených vysoce intenzivní terapií a pacientů užívajících placebo (RR 1,05; 0,99–1,12). Jednotlivé druhy statinů neměly rozdílný vliv na výskyt referovaných nežádoucích účinků.

Výsledky metaanalýzy svědčí pro skutečnost, že léčba statiny je spojena pouze s mírným rizikem rozvoje nežádoucích účinků ve formě myopatií. Autoři uzavírají, že celých 9 z 10 případů svalových obtíží během hypolipidemické terapie statiny má jinou příčinu a nejedná se o statiny indukovanou myopatii. Na druhou stranu je třeba zdůraznit, že v jednotlivých studiích zahrnutých do tohoto průzkumu byla

coby vstupní vylučovací kritérium i intolerance statinu (část pacientů tedy nebyla do studií zahrnuta pro již známé nežádoucí účinky léčby, jistě i ve formě myopatie). Jakkoli lze jistě tímto způsobem výsledek lehce zpochybnit, víme i z klinické praxe, že nezřídka bývají coby svalové nežádoucí účinky označovány i obtíže nezpůsobené hypolipidemickou léčbou. Vždy je nutné s pacienty situaci podrobně rozebrat a v případě, že skutečně pojmeme podezření na vedlejší účinek statinu, pokusit se o titraci dávky k takové, která bude pacientem tolerována, jakkoli dosažení cílových hladin LDL-cholesterolu se nezdaří. Jakkoli dávka statinu představuje i vzhledem k jejich pleiotropním účinkům pro kardiovaskulárně rizikové pacienty benefit. A cílové koncentrace sérových lipoproteinů je možné atakovat dalšími dostupnými hypolipidemiky.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165