

# 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 13. 5. 2022

### Vliv léčby statiny v předchorobí akutního koronárního syndromu na kardiovaskulární i celkovou mortalitu s ohledem na koncentraci LDL-cholesterolu

Zhang Y, Zhao X, Ding X et al. Association of Prior Statin Therapy with Cardiovascular Outcomes in Patients with Initial Diagnosis of OCAD and LDL-C Below 1.8 mmol/L. *Angiology* 2022; 33197221075861. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1177/00033197221075861>>.

Autoři čínské studie zkoumali efekt hypolipidemické terapie statiny na incidenci kardiovaskulárních (KV) příhod v kohortě nemocných s nízkou hladinou LDL-cholesterolu (< 1,8 mmol/l).

Celkem 1 330 osob, které prodělaly akutní koronární syndrom v letech 2013–2019, bylo v této retrospektivní studii rozděleno do 2 skupin podle užívání léčby statinem – 548 léčených a 782 neléčených, přičemž všichni splňovali základní podmínku koncentrace LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l. Hodnocen byl výskyt KV- či cerebrovaskulární příhody, medián sledování byl 25 měsíců. Vezmeme-li v úvahu tradiční rizikové faktory aterosklerózy, měly obě dvě skupiny pacientů srovnatelně vysoké KV-riziko. 71,6 % bylo léčeno pro arteriální hypertenzi, 39,1 % pro diabetes mellitus a celkem 76,1 % osob mělo více než 3 rizikové faktory KV-chorob. Stran vypočteného rizika i s ohledem hladinu LDL-cholesterolu se tedy jednalo o obdobné skupiny pacientů. O to zajímavější bylo zjištění, že pacienti již v předchorobí léčení statinem měli významně nižší riziko KV- či cerebrovaskulární příhody, především ale také KV- i celkové mortality. Nemocní neléčení statinem vykazovali v průměru 2násobně vyšší riziko celkové (HR 2,09; 95% CI 1,13–3,87; p = 0,019) a o ještě mírně vyšší riziko KV-mortality (HR 2,28; 95% CI 1,04–5,00; p = 0,040), přičemž výraznější efekt autoři byl pozorován u hypertoniků starších 65 let.

Výsledky této studie opět potvrzují protektivní efekt léčby statiny, která i ve srovnání s přirozeně sníženou hladinou LDL-cholesterolu chrání pacienty před proděláním KV-příhody. Krom nízkých koncentrací aterogenních částic hraje jistě vliv i pleiotropní efekt statinů a jejich vlivy protizánětlivé, antitrombotické a antiproliferativní.

### Jakou roli hrají statiny u pacientů s terminálním selháním ledvin?

Funamizu T, Iwata H, Chikata Y et al. A Prognostic Merit of Statins in Patients with Chronic Hemodialysis after Percutaneous Coronary Intervention-A 10-Year Follow-Up Study. *J Clin Med* 2022; 11(2): 390. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.3390/jcm11020390>>.

Jednoznačný benefit statinů na redukcí KV-morbidity a mortality u pacientů s chronickou renální insuficiencí byl opakovaně prokázán, otázkou ovšem zůstává vliv této terapie na prognózu pacientů s terminálním renálním selháním. Ačkoli se jedná o kardiovaskulárně extrémně rizikovou skupinu nemocných, benefit statinů na KV-prognózu, tolikrát podložený v populaci, nebyl dosud potvrzen. Studie 4D s atorvastatinem a AURORA s rosuvastatinem nepřinesly očekávané výsledky, proto je indikace statinů a pacientů s pokročilým onemocněním ledvin stále předmětem diskusí.

Autoři tohoto průzkumu využili registr osob, které v letech 2000–2016 poprvé podstoupily perkutánní koronární intervenci (PCI). Vybrali 201 chronicky dialyzovaných pacientů, které dále rozdělili podle terapie (statin ano/ne) a hodnot LDL-cholesterolu (vysoký/nízký s použitím cut off hodnoty 2,4 mmol/l) v době provedení PCI. Jako primární sledovaný cíl autoři stanovili úmrtí z KV-příčin, sekundární cíle zahrnovaly celkovou mortalitu, úmrtí z jiných než KV-příčin a MACE (úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální infarkt myokardu a cévní mozková příhoda). Medián sledování těchto osob byl 2,8 let (0–15,2).

Ve skupině pacientů léčených statiny byl zjištěn signifikantní pokles jak primárního, tak sekundárního sledovaného cíle (s výjimkou úmrtí z jiných než KV-příčin) – osoby užívající statin měly výrazně nižší riziko úmrtí z KV-příčin (HR 0,43; 95% CI 0,18–0,88; p = 0,02), celkové mortality (HR 0,50; 95% CI 0,29–0,84; p = 0,007) a MACE (HR 0,50; 95% CI 0,25–0,93; p = 0,03). Na druhou stranu autoři nezjistili žádný vliv koncentrací LDL-cholesterolu v době PCI na sledované cíle.

Ačkoli má zmíněný průzkum mnohé limitace (malý soubor pacientů, retrospektivní design), poskytuje poměrně jednoznačný závěr o výhodnosti léčby statiny u chronicky dialyzovaných nemocných. Benefit terapie v této studii nebyl spojen

s dosažením nízkých hladin LDL-cholesterolu, zdá se tedy, že jde o další pleiotropní účinek statinů, které mohou hrát u osob s terminálním selháním ledvin pozitivní vliv.

### Mohou statiny ovlivnit renální poškození po použití kontrastní látky?

Kanai D, Fujii H, Nakai K et al. Statin Use Influence on the Occurrence of Acute Kidney Injury in Patients with Peripheral Arterial Disease. *J Atheroscler Thromb* 2022. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.5551/jat.63265>>.

Všichni nemocní se symptomatickou aterosklerózou periferních tepen (PAD) mají akcelerovanou aterosklerózu a jsou ve vysokém KV-riziku. Vyšetřování těchto nemocných a případné intervence na cévním řečišti jsou spojené s podáním nefrotoxických kontrastních látek a hrozí akutní poškození ledvin. Tento inzult může nasedat na již zhoršenou renální funkci z důvodu aterosklerotického postižení a vyústit v progredující renální onemocnění, což dále zhoršuje KV- i celkovou morbiditu nemocných.

Do retrospektivní analýzy pacientů s PAD hospitalizovaných ať už z důvodů diagnostiky či intervenčního výkonu bylo zařazeno 295 osob z databáze endovaskulárních výkonů v nemocnici v japonském městě Kobe. Celý soubor byl opět rozdělen do dvou skupin v závislosti na terapii – pacienti statinem léčení alespoň po dobu jednoho měsíce před přijetím do nemocnice (n = 138) a pacienti statinem neléčení (n = 157). Osoby, které užívaly hypolipidemickou léčbu statinem, byly v průměru mladší, měly častěji diabetes mellitus, vyšší body mass index a očekávaně nižší hladiny LDL-cholesterolu. Obě skupiny se statisticky neodlišovaly dávkou podané kontrastní látky během intervence, hladinami sérového kreatininu, (ne)kouřením, léčbou inhibitory RAAS a krevním tlakem.

Incidence akutního poškození ledvin po podání kontrastní látky byla u jedinců léčených statiny signifikantně snižená ve srovnání s osobami neléčenými (5 % vs 16 %;  $p < 0,05$ ). Vzhledem k tomu, že se jedná o observační retrospektivní analýzu, ověření prospektivní randomizovanou studií by mohlo přinést přesvědčivější závěry. I tento střípek ovšem naznačuje, že optimálně nastavená terapie hraje zásadní roli a v případě intervenčních vyšetření s aplikací nefrotoxických kontrastních látek je možné snížit riziko akutního poškození ledvin jediným lékem, který pacientovi přináší i mnoho jiných benefitů.

### Rosuvastatin snižuje riziko tromboembolické nemoci

Ramberg C, Hindberg K, Biedermann JS et al. Rosuvastatin treatment decreases plasma procoagulant phospholipid activity after a VTE: A randomized controlled trial. *J Thromb Haemost* 2022; 20(4): 877–887. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1111/jth.15626>>.

Jednou z akutních KV-příhod ohrožujících život pacientů jsou tromboembolické nemoci, které mohou mít řadu dlouhodobých komplikací včetně častých rekurencí. V rámci preventivní léčby užíváme antikoagulační terapii, v posledních letech jsou na vzestupu především perorální antikoagulantia, léčba je ovšem spojená se zvýšeným rizikem krvácivých komplikací. Několik studií zaměřených na hypolipidemickou terapii statiny také referovalo jejich vliv na snížení incidence i rekurenci tromboembolických příhod, jakkoli mechanismus tohoto antikoagulačního efektu nebyl jasný.

V rámci této randomizované kontrolované studie bylo sledováno 225 pacientů starších 18 let s anamnézou tromboembolické nemoci. Všichni sledovaní jedinci již byli ve fázi léčby, v níž směli ukončit užívání antikoagulační léčby, a byli randomizováni do 2 větví a léčení 20 mg rosuvastatinu (n = 131) nebo placebem (n = 124) po dobu 28 dní.

Autoři srovnávali hladinu prokoagulačních fosfolipidů (PPL), přičemž zjistili její pokles u osob léčených rosuvastatinem ve srovnání s terapií placebem o 22 % (-38,2 až -5,8) u podskupiny pacientů s anamnézou plicní embolie dokonce o 37 % (-62,9 až -11,2). Tyto změny v aktivitě PPL byly zcela nezávislé na změně hladiny celkového cholesterolu.

Terapie rosuvastatinem byla spojená s významným poklesem hladiny PPL, potažmo tedy i prokoagulační aktivity. Tento efekt byl ještě výraznější u pacientů s anamnézou tromboembolické nemoci. Tento mechanismus stojí s největší pravděpodobností na pozadí nižší incidence tromboembolických příhod u pacientů léčených statiny. Zdá se tedy, že kromě různě dlouhé antikoagulační léčby bychom pacientům po prodělání tromboembolické nemoci mohli s výhodou indikovat terapii statinem s očekávaným poklesem rekurence onemocnění.