

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 26. 9. 2023

Lipoprotein (a), oxidované fosfolipidy a nemoc koronárních tepen

Gilliland TC, Liu Y, Mohebi R et al. Lipoprotein(a), Oxidized Phospholipids, and Coronary Artery Disease Severity and Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81(18): 1780–1792. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.02.050>>.

Oxidované fosfolipidy hrají poměrně důležitou roli v zánětlivém procesu zprostředkovaném lipoproteinem (a) a přispívají k rozvoji vaskulárních kalcifikací, což vede k rychlejší progresi aterosklerózy a formaci nestabilních aterosklerotických plátů. Jak samotný lipoprotein (a), tak oxidované fosfolipidy jsou nezávislé rizikové faktory aterosklerózy, ale do jaké míry společně vypovídají o tíži aterosklerotického postižení koronárních tepen, není zřejmé.

Autoři této studie se zaměřili na lipoprotein (a) v plazmě a oxidované fosfolipidy přítomné buď na samotném lipoproteinu (a) nebo na apolipoproteinu B. Cílem bylo odhalit případný vztah těchto biomarkerů s tíží koronární aterosklerózy (dokumentované koronarograficky) a jejich potenciální vliv na rozvoj akutního koronárního syndromu. Do průzkumu bylo zařazeno celkem 1 098 osob, které v rámci studie CASA-BLANCA (CatheterSampledBlood Archive in CardiovascularDiseases) podstoupily selektivní koronarografii. Všichni pacienti užívali hypolipidemickou léčbu statiny a primární sledovaný cíl byl složený z úmrtí z KV-příčin, nefatálního infarktu myokardu, nefatální cévní mozkové příhody a nutnosti koronární revascularizace.

Hladina lipoproteinu (a) vysoce korelovala s koncentrací oxidovaných fosfolipidů, přičemž oba parametry byly spojené s těžkou aterosklerózou koronárních tepen. Pacienti s 2násobnou hladinou jednotlivých markerů měli vyšší riziko nemoci koronárních tepen – v případě zdvojnásobení koncentrace lipoproteinu (a) – OR 1,10 (95% CI 1,03–1,18; P = 0,006), oxidovaných fosfolipidů vázaných na apolipoprotein B – OR 1,18 (95% CI 1,03–1,34; P = 0,01), oxidovaných fosfolipidů vázaných na lipoprotein (a) – OR 1,07 (95% CI 0,99–1,16; P = 0,07). Stoupající hladina lipoproteinu (a) a oxidovaných fosfolipidů byla také spojená s vyšší incidencí KV-příhod – 2násobně koncentrace lipoproteinu (a) – OR 1,08 (95% CI: 1,03–1,14;

P = 0,001), oxidovaných fosfolipidů vázaných na apolipoprotein B – OR 1,15 (95% CI 1,05–1,26; P = 0,004) a oxidované fosfolipidy vázané na lipoprotein (a) – OR 1,07 (95% CI 1,01–1,14; P = 0,02).

Aby se zjistilo, zda je tato spojitost závislá na koncentraci oxidovaných fosfolipidů, autoři adjustovali asociaci lipoproteinu (a) s výskytem KV-onemocnění (KVO) na příspěvi oxidovaných fosfolipidů, následně byla tato závislost podstatně oslabena. Oxidované fosfolipidy tedy zřejmě ovlivňují KV-riziko zcela zásadně. Otázkou zůstává, jestli by cílené terapeutické snížení hladiny oxidovaných fosfolipidů mělo klinický dopad v podobě poklesu incidence KV-příhod, případně zda ovlivnění samotné koncentrace lipoproteinu (a) má dopad na snížení KV-rizika částečně z důvodu poklesu hladiny oxidovaných fosfolipidů. Nezbyvá než vyčkat výsledků dalších studií, které přinesou detailnější vhled do této problematiky. Výsledky tohoto průzkumu opět potvrzují podstatnou roli zánětlivého procesu v progresi aterosklerózy a rozvoji KVO. Jakkoli se jednalo o pacienty již léčené statiny, samotný proinflamatorní stav byl zřejmě nezanedbatelný. Zajímavá by byla informace o intenzitě léčby, případně o následném efektu dalších hypolipidemik. Slibně se v tomto směru jeví léčba kyselinou bempedoovou, která dle výsledků studií významně snižovala hladinu vysoce senzitivního CRP, tedy má určitý protizánětlivý efekt. Snad budeme mít v dohledné době k dispozici další podrobnosti o možnostech antiinflamatorní terapie u KV-rizikových pacientů, která skýtá velký potenciál.

Jak se postavit k léčbě hypertriglyceridemie a kdy indikovat fibráty?

Chukwurah MI, Miller M. Fibrates, Hypertriglyceridemia, and CVD Risk: Where Do We Stand After the PROMINENT Trial for Triglyceride Lowering? *Curr Cardiol Rep* 2023; 25(9): 987–992. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11886-023-01926-2>>.

Autoři tohoto přehledu do detailů rozebrali veškeré dostupné výsledky klinických studií zaměřených na pacienty s hypertriglyceridemií. Jejich cílem bylo zjistit, zda je pokles koncentrace triglyceridů následován i redukcí KV-rizika. Na-

vzdory významnému poklesu hladiny triglyceridů (přibližně o 25–35 %) při léčbě fenofibrátem a pemafibrátem v kombinaci se statinem nebylo ve studiích z posledních let pozorováno žádné snížení rizika KV-příhod. Na druhou stranu, při podávání statinu v kombinaci s vysoce purifikovanou omega-3 mastnou kyselinou eikosapentoenovou byl pouze mírný pokles koncentrace triglyceridů (přibližně o 20 %) spojený se snížením incidence KVO.

Takto rozdílné výstupy různých léčebných strategií u vysoce rizikových osob s hypertriglyceridemií (často v kombinaci s dalšími rizikovými faktory aterosklerózy) naznačují, že pouhý pokles jejich hladiny není z hlediska ovlivnění KV-rizika zásadní. Podstatnější bude zřejmě druh terapie a její komplexní účinnost z hlediska potlačení aterosgenních pochodů spojených s hypertriglyceridemií.

V článku jsou předloženy některé přesvědčivé argumenty, které zpochybňují obraz triglyceridů jako nezávislého rizikového faktoru aterosklerózy a staví je spíše do pozice biomarkeru KV-rizika. Je zde například zdůrazněn fakt přímé korelace mezi triglyceridy a s nimi asociovanými remnantními částicemi s vysokým obsahem cholesterolu, které jsou ochotně vychytávány z cirkulace u pacientů s hypertriglyceridemií.

Pravděpodobně bude podstatnější zaměřit naše léčebné snahy směrem k potlačení aterosgenních stavů, ke kterým mimo jiné patří i hypertriglyceridemie (na příklad ve spojení s poklesem koncentrace HDL-cholesterolu u diabetiků). Spíše než izolovaně ovlivňovat koncentraci triglyceridů jako takovou, jak jsme zvyklí v případě LDL-cholesterolu a titraci léčby statiny, bude třeba komplexnější přístup. Navzdory výsledkům nedáno ukončených klinických studií jistě najdou fibráty v KV-prevenici své místo, zbývá jen nalézt ty nejvhodnější nemocné, kteří budou z této léčby profitovat nejvíce.

Efekt kyseliny bempedoové v primární prevenci u pacientů netolerujících statiny

Nissen SE, Menon V, Nicholls SJ et al. Bempedoic Acid for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Statin-Intolerant Patients. *JAMA* 2023; 330(2): 131–140. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2023.9696>>.

Dosud jsme měli možnost přesvědčit se o vlivu léčby kyselinou bempedoovou u pacientů v sekundární KV-prevenici, v níž nachází své místo nejen v kombinačních režimech s jinými hypolipidemiky, ale můžeme ji indikovat i u jedinců, kteří z různých důvodů netolerují statin. Nejčastější příčinou intolerance léčby statiny je svalová bolest či slabost, takzvané SAMS (Statin Associated Muscle Symptoms). Tyto obtíže nebyly při podávání kyseliny bempedoové popisovány zřejmě z důvodu aktivace proléčiva až v cytoplazmě jaterní buňky. Účinná látka tedy působí přímo v hepatocytu a svalové buňky zůstávají od případných nežádoucích účinků uchráněny. SAMS bývají popisovány nezanedbatelnou skupinou našich pacientů, proto i v rámci primární prevence uvítáme další hypolipidemikum, které budeme moci v případě intolerance statinu indikovat.

V rámci této klinické studie bylo vyšetřeno celkem 4 206 pacientů netolerujících léčbu statiny randomizovaných k podávání 180 mg kyseliny bempedoové jednou denně nebo k podávání placeba a následně sledováno v průměru 39,9 měsíců. Šlo o jedince bez anamnézy KVO, tedy v primární prevenci, a hlavním cílem studie byl výskyt KV-příhody (úmrť z KV-příčin, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda nebo koronární revaskularizace). Průměrný věk účastníků průzkumu byl 68 let, 59 % tvořily ženy a 66 % pacientů mělo diabetes mellitus – nejednalo se tedy o níže rizikové osoby.

V průběhu studie došlo v léčebné větvi k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu o 21,3 % (ze vstupních 3,677 mmol/l na 2,896 mmol/l) a CRP o 21,5 % (ze vstupních 2,4 mg/l na 1,84 mg/l). Podávání účinné látky bylo spojené s poklesem rizika KV-příhod celkem o 30 % (HR 0,70; 95% CI 0,55–0,89; $P = 0,002$). Incidence akutního infarktu myokardu klesla o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,39–0,98; $P < 0,001$), úmrť z KV-příčin o také o 39 % (HR 0,61; 95% CI 0,41–0,92; $P < 0,001$) a riziko celkové mortality o 27 % (HR 0,73; 95% CI 0,54–0,98; $P < 0,001$). Efekt léčby kyselinou bempedoovou na výskyt cévní mozkové příhody nebo koronární revaskularizace v této studii pozorovaný nebyl. Vedlejší účinky popisované pacienty v terapeutické větvi byly shodné s dřívějšími, tedy lehce vyšší incidence dny (2,6 % vs 2,0 %), cholelitiázy (2,5 % vs 1,1 %) a elevace sérového kreatininu, kyseliny močové a jaterních transamináz.

Výsledky této studie jednoznačně prokázaly pokles KV-rizika, a to především infarktu myokardu a úmrtnosti pacientů u jedinců v primární prevenci léčených kyselinou bempedoovou. Tato molekula by se tedy mohla stát léčebnou alternativou u jedinců netolerujících z jakéhokoli důvodu hypolipidemickou léčbu statiny. Jistě by bylo třeba sledování nemocných delší než pouze dva roky, abychom mohli posoudit dlouhodobý efekt terapie. Další limitací zmíněné studie je porovnávání léčby kyselinou bempedoovou s placebem – vhodnější by jistě bylo srovnání s jiným hypolipidemikem. Na druhou stranu šlo o pacienty netolerující statiny, mohli bychom jim tedy nabídnout monoterapii ezetimibem, fenofibrátem, případně některým z nových biologických léčiv, jiná alternativa ke statinům aktuálně k dispozici není. Protože velká část osob by zřejmě nespĺňovala indikační kritéria pro PCSK9i nebo inkisiran, jsme prakticky bez jiných možností. Samotný ezetimib může snížit hladinu LDL-cholesterolu jen minimálně, léčba fenofibrátem je v poslední době velmi diskutovaná a vhodná spíše pro pacienty s aterosgení dyslipidemií než s izolovanou hypercholesterolemií. A dostáváme se opět k prvopočátku celého problému léčby rizikových osob netolerujících statiny v primární kardiovaskulární prevenci – nemáme prakticky alternativu ke statinu. Proto jsou výsledky této studie zajímavé a snad bude možné kyselinu bempedoovou indikovat i ve zmíněné skupině nemocných, případně v kombinaci s ezetimibem, což bude mít ještě o něco lepší terapeutický výstup.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN64165