

# 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](mailto:eva.tumova@vfn.cz) | [www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 9. 2024

### Vliv hypolipidemické léčby statiny na hladinu hsCRP u pacientů s ICHS

Xue Z, Ye M, Jiang H et al. The Effect of Different Statin-Based Lipid-Lowering Strategies on C-Reactive Protein Levels in Patients with Stable Coronary Artery Disease. *Clin Cardiol* 2024; 47(6): e24301. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/clc.24301>>.

Kromě žádaného vlivu hypolipidemického jsou u statinů známy i tzv. pleiotropní efekty léčby, mezi které řadíme např. i vliv protizánětlivý. Kolektiv autorů z Číny se rozhodl prozkoumat, jak se mění koncentrace vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hsCRP – high-sensitivity C-Reactive Protein) u nemocných léčených statiny.

Jedná se o retrospektivní studii zahrnující 3 653 osob (průměrný věk 63,81 let), které podstoupily perkutánní koronární intervenci (PCI – Percutaneous Coronary Intervention) a následně jim byl indikován statin. Terapeutické režimy byly rozdílné, ať už jde o typ statinu (atorvastatin vs rosuvastatin), intenzitu terapie (vysoce či středně intenzivní) nebo kombinaci s ezetimibem. Kompletní lipidogram a hladina hsCRP byly stanoveny vstupně a po jednom měsíci hypolipidemické léčby.

Nejvýznamnější efekt na pokles hsCRP (%) byl zjištěn ve skupině pacientů léčených kombinací terapií statin + ezetimib ( $\beta = -0,253$ ; 95% CI  $-0,501$  až  $-0,005$ ;  $p = 0,045$ ). Autoři současně poukázali na korelaci změny hladiny LDL-cholesterolu (LDL-C) s hsCRP – osoby s vyšší hladinou LDL-C měly současně zvýšenou koncentraci hsCRP a naopak, čím větší pokles koncentrace LDL-C byl zaznamenán, tím větší byla také redukce hladiny hsCRP ( $\beta = 0,487$ ; 95% CI  $0,15$ – $0,824$ ;  $p = 0,005$ ). Tímto mechanismem byla ve snižování koncentrace hsCRP úspěšnější vysoce intenzivní statinová léčba ve srovnání se středními a nižšími dávkami. Rozdíl mezi léčbou atorvastatinem a rosuvastatinem zaznamenán nebyl.

Hypolipidemická léčba statinem v kombinaci s ezetimibem má nejvýraznější vliv na snížení hladiny hsCRP, a tedy zřejmě její protizánětlivý efekt bude z výše zmíněných léčebných variant nejmohutnější i ve srovnání s vysoce intenzivní léčbou samotným statinem. Bohužel nemáme k dispo-

zici dávky statinů v této kombináční terapii a by bylo jistě zajímavé srovnání dynamiky hsCRP u jedinců kombinujících ezetimib s vysoce a středně či níže intenzivní statinovou léčbou.

### Evolokumab u pacientů po CABG a jeho vliv na mortalitu a incidenci KVO

Nasso G, Vignaroli W, Amodeo V et al. Evolocumab Treatment in Dyslipidemic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting: One-Year Safety and Efficacy Results. *J Clin Med* 2024; 13(10): 2987. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm13102987>>.

Evolokumab, jeden z inhibitorů PCSK9, velmi účinně snižuje koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-C) a výskyt kardiovaskulárních onemocnění (KVO) u vysoce rizikových pacientů jak v primární, tak sekundární kardiovaskulární (KV) prevenci. Dosud nebyl zkoumaný dopad léčby u osob s dyslipidemií, které podstoupily aortokoronární bypass (CABG – Coronary Artery Bypass Grafting), tedy u specifické skupiny pacientů s velmi vysokým rizikem KV-příhod.

V období mezi lednem 2017 a prosincem 2022 bylo do této studie zařazeno 180 jedinců, kteří byli rozděleni do 2 větví: jedna léčená standardní terapií statin ± ezetimib (100 osob v období od ledna 2017 do prosince 2019), druhá skupina dostávala kromě této standardní hypolipidemické léčby 1krát za 2 týdny evolokumab (osoby zařazené v lednu 2020 a dále, celkem 80 pacientů). Všichni účastníci studie byli následně vyšetřeni ve 3. a 12. měsíci léčby.

Dle očekávání došlo po zahájení hypolipidemické léčby k poklesu hladin LDL-C a celkového cholesterolu významněji ve skupině léčené inhibitorem PCSK9. V průběhu 1 roku sledování nebylo zaznamenáno žádné úmrtí ani komplikace léčby, všichni pacienti pokračovali v průzkumu po celou dobu 12 měsíců. Ve větvi léčené evolokumabem podstoupili 2 pacienti (2,5 %) koronární intervenci pro akutní infarkt myokardu. Ze skupiny léčené pouze perorálními hypolipidemiky prodělalo akutní infarkt myokardu 5 pacientů (5 %). Autoři nezaznamenali žádný významný rozdíl v celkovém přežití ani v incidenci KVO (HR 0,94; 95% CI 0,16–5,43;  $p = 0,9397$ ).

Závěrem autoři uvádějí, že podávání evolokumabu pacientům po CABG spolu se standardní hypolipidemickou léčbou vedlo k významnější redukci koncentrací LDL-C a je zcela bezpečné. Na druhou stranu v průběhu ročního sledování tato léčba nevedla k signifikantním rozdílům v incidenci KV-příhod či mortalitě. Nevýhodou této studie je krátká doba sledování a jistě by bylo vhodné vyčkat dlouhodobějšího efektu terapie k validnímu srovnání jednotlivých terapeutických režimů. Jde ovšem o zajímavý trend a budoucnost ukáže, jestli je léčba inhibitory PCSK9 po CABG opodstatněná a vede k poklesu nemocnosti a úmrtnosti na KVO podobně jako v jiných skupinách pacientů.

### Brzké zahájení terapie statiny u pacientů s fibrilací síní po proděláním ischemické cévní mozkové příhody je spojeno s lepší KV-prognózou

Choi SE, Buccì T, Huang JY et al. Early statin use is associated with improved survival and cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and recent ischaemic stroke: A propensity-matched analysis of a global federated health database. *Eur Stroke J* 2024; 23969873241274213. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/23969873241274213>>.

Existuje již množství důkazů, že statiny snižují riziko KV-příhod obecně, ikty nevyjímaje. Jedná se ovšem o cévní mozkové příhody etiologie jiné než kardioembolizační, proto se autoři této studie rozhodli zjistit, zda existuje efekt statinů na pacienty s fibrilací síní, kteří v nedávné době prodělali ischemickou cévní mozkovou příhodu kardioembolizační etiologie.

Do průzkumu bylo zahrnuto celkem 20 902 pacientů z dostupné zdravotní databáze, přičemž byl srovnáván osud pacientů, kterým byl v 28 dnech po iktu indikován statin, a těch, kteří statin neužívali. Účastníci průzkumu byli sledováni po dobu 2 let, primárním sledovaným cílem bylo riziko opakování iktu, úmrtí z jakýchkoli příčin a čtyřbodový složený cíl (úmrtí z jakýchkoli příčin, rekurence iktu, akutní infarkt myokardu a tranzitní ischemická ataka).

Skupina nemocných léčených statinem měla významně nižší riziko rekurence cévní mozkové příhody o celých 55 % (HR 0,45; 95% CI 0,41–0,48;  $p < 0,001$ ) a celkové mortality o 25 % (HR 0,75; 95% CI 0,66–0,84;  $p < 0,001$ ), stejně tak byla v léčebné větvi nižší incidence tranzitní ischemické ataky, infarktu myokardu a rehospitalizace. Pozitivní efekt statinů byl pozorován napříč všemi populačními skupinami, jakkoli z léčby více profitovali pacienti starší, osoby užívající vyšší dávku statinu a také pacienti dosahující terapeutického cíle (adekvátní koncentrace LDL-C).

Limitací této studie je jistě její retrospektivní design a informace uvedené v elektronické zdravotní databázi, jejichž přesnost je nejistá (podstatné jsou například informace o životním stylu sledovaných osob nebo závažnosti iktu). Na druhou stranu takto jednoznačné výsledky hovořící ve prospěch statinů nás nutí zamyslet se nad indikací hypoli-

pidemické léčby brzy po cévní mozkové příhodě u pacientů s fibrilací síní, což ovšem jistě v klinické praxi činíme, jelikož se většinou jedná o cévně vysoce rizikové nemocné. Jak se ukazuje, není na místě s léčbou váhat a brzkým zahájením terapie pacientům prospíváme.

### Možnosti dosažení cílových koncentrací LDL-C po akutním koronárním syndromu kombinační hypolipidemickou léčbou

Mahajan K, Puri R, Duell PB et al. Rapid achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals within 1 month after acute coronary syndrome during combination therapy with rosuvastatin, ezetimibe and bempedoic acid: Initial experience from the LAI-REACT study. *J Clin Lipidol* 2024; S1933-2874(24)00200-9. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2024.06.001>>.

Dosažení cílových hladin LDL-C je v klinické praxi často velmi obtížné, i za předpokladu adekvátní titrace dávek statinů, případně kombinace s ezetimibem, dokonce i v případě, že pacient skutečně námi doporučenou terapii užívá. Složitější je situace v sekundární KV-prevenci, kdy jsou cílové koncentrace LDL-C skutečně velmi ambiciózní, jelikož bylo opakovaně prokázáno, že pouze s klesající hladinou LDL-C lineárně klesá i riziko rekurence KV-příhody. Perorálně podávané medikamenty zřídka dostačují a často se musíme uchýlit k indikaci biologické léčby. Relativně novým preparátem, který máme možnost našim rizikovým pacientům nabídnout, je kyselina bempedoová, která má ovšem omezené možnosti úhrady a v našich podmínkách ji v sekundární KV-prevenci můžeme nabídnout pouze pacientům, kteří nedosáhnou na inhibitory PCSK9 či inkusiran.

Skupina autorů z Indie a USA se rozhodla vyzkoušet efekt kombinační perorální hypolipidemické léčby indikované pacientům ihned po proděláním akutního koronárního syndromu. Souboru 122 osob indikovali ihned po přijetí do nemocnice a stanovení diagnózy kombinací rosuvastatinu 40 mg a ezetimibu 10 mg a kyseliny bempedoové 180 mg denně. Po jednom týdnu léčby byl průměrný pokles koncentrace LDL-C o 57,7 %, přičemž tato redukce přetrvávala po dobu 4–6 týdnů sledování pacientů. Více než 90 % všech sledovaných jedinců dosáhlo užíváním této trojkombinace cílových koncentrací LDL-C již během druhého týdne léčby.

Jistě jde o slibné výsledky, ovšem musíme vzít v úvahu limitace studie, jako je velmi malý soubor pacientů sledovaný v jednom jediném centru v Indii, s absencí kontrolní skupiny. Velmi krátká doba sledování nechává prostor pro pochybnosti o dlouhodobé bezpečnosti zmíněné léčby a adherenci k ní. Navzdory těmto významným nedostatkům se jedná o zajímavou myšlenku nabízející účinnou a cenově dostupnou variantu k mnohem nákladnější léčbě biologické.

Podpořeno MZ ČR – RVO VF64165.