

## Rešerše zajímavých článků ze zahraniční literatury

Eva Tůmová

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

✉ MUDr. Eva Tůmová | etumova@gmail.com | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 20. 8. 2019

### Srovnání terapeutické odpovědi na léčbu statiny z pohledu regrese aterosklerotického plátu u pacientů s diabetem a bez diabetu Comparison of Vascular Response to Statin Therapy in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus

Kurihara O, Thondapu V, Kim HO et al. Am J Cardiol 2019; 123(10): 1559–1564. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.020>>.

Autoři této retrospektivní analýzy se rozhodli porovnat vliv hypolipidemické léčby statiny na objem aterosklerotického plátu u diabetiků a kontrol. Pacienti s diabetem mají významně zvýšené kardiovaskulární riziko a kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou nemoci i úmrtnosti diabetiků. Proto je léčba statiny v této skupině pacientů doporučována prakticky bez výjimky již v rámci primární prevence. Ke zhodnocení plátu byla využita optická koherentní tomografie (OCT) zobrazující biologické tkáně v extrémně vysokém rozlišení za využití infračerveného záření a umožňující detailní charakteristiku koronárního plátu včetně zhodnocení tloušťky fibrózní čepičky (FCT). FCT je vysoce důležitá z hlediska hodnocení vulnerability plátu a léčba statiny dle OCT vyšetření zvyšuje FCT, čímž aterosklerotický plát stabilizuje. Panují ovšem pochybnosti, jestli je odpověď na terapii statiny účinná stejně u diabetiků jako u osob bez diagnózy diabetes mellitus.

Celkem 90 pacientů se známým kardiovaskulárním onemocněním léčených statiny, z nichž 41 byli diabetici léčení perorálními antidiabetiky či inzulinem (s celkem 54 aterosklerotickými pláty) a 49 osob představovalo zdravé kontroly bez diabetu (u nichž se vyskytlo celkem 63 plátů), podstoupilo dvě OCT vyšetření zaměřených na FCT plátů koronárních tepen v průměru s odstupem jednoho roku. Autoři souhrnně zhodnotili vývoj 117 aterosklerotických plátů, které způsobovaly minimálně 50% stenózu koronární tepny.

V průměru byli diabetici v této analýze mladší než pacienti bez diabetu ( $p = 0,040$ ) a ve zdravé větvi bylo více kuřáků ( $p = 0,001$ ), obě léčené skupiny měly podobnou intenzitu léčby. Po roce hypolipidemické terapie došlo k poklesu koncentrace LDL-cholesterolu ( $-31,1\%$  u diabetiků vs  $-34,8\%$  u kontrol;  $p = 0,585$ ), TAG ( $-58,1\%$  u diabetiků vs  $-50,3\%$  u kontrol;  $p = 0,418$ ) a vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu ( $-7,9\%$  u diabetiků vs  $-5,7\%$  u kontrol;  $p = 0,735$ ) v obou vět-

vích. Stejně tak se prokazatelně zvýšila FCT v obou léčebných skupinách bez signifikantního rozdílu ( $p = 0,796$ ).

Výsledky této analýzy opět potvrdily efekt hypolipidemické léčby statiny na stabilizaci aterosklerotického plátu, a to stejnou měrou bez ohledu na diagnózu diabetu. Na druhou stranu, ve větvi zdravých kontrol bylo signifikantně více kuřáků – autoři polemizují nad možností potenciálního vyústění zvýšeného prozánětlivého stavu kuřáků v rychlejší degradaci kolagenu vedoucí ke ztenčování FCT, a tedy zhoršené terapeutické odpovědi na léčbu statiny srovnatelné s diabetiky. Je tedy otázka, zda výsledky předkládané analýzy skutečně nejsou zkreslené vyšším zastoupením kuřáků v kontrolní větvi. Jistě by byla zajímavá podobná studie provedená na větším vzorku pacientů, jejichž vstupní parametry by se kromě diabetu prakticky nelišily. Pokud se na výsledky podíváme z jiného úhlu pohledu, můžeme být mimořádně spokojeni s terapeutickou odpovědí diabetiků, jejichž aterosklerotické pláty jsou námi indikovanou léčbou stabilnější a riziko kardiovaskulární příhody úspěšně klesá.

### Sekundární analýza studie VISTA-16: asociace vyšších hladin hs-CRP s rekurencí kardiovaskulární příhody Association of Initial and Serial C-Reactive Protein Levels With Adverse Cardiovascular Events and Death After Acute Coronary Syndrome: A Secondary Analysis of the VISTA-16 Trial

Mani P, Puri R, Schwartz GG et al. JAMA Cardiol 2019; 4(4): 314–320. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0179>>.

Elevace vstupních hladin vysoce senzitivního C-reaktivního proteinu (hs-CRP) u pacientů s akutním koronárním syndromem jsou prokazatelně spojené s horší prognózou a častějšími komplikacemi. Autoři této analýzy se zabývali myšlenkou sériového stanovení koncentrací hs-CRP a jeho vypovídající hodnotu z pohledu stratifikace kardiovaskulárního rizika.

V sekundární analýze randomizované klinické studie VISTA-16 (Vascular Inflammation Suppression to Treat Acute Coronary Syndromes for 16 Weeks) bylo zhodnoceno celkem 4 257 pacientů léčených atorvastatinem a dále randomizo-

vaných k terapii varespladibem (inhibitor některých izoforem fosfolipázy A2) či placebem. Průměrný věk pacientů byl 60,3 let (53,5–67,8 let), 73,8 % tvořili muži. Hladina hs-CRP byla stanovena do 96 hodin od přijetí pacienta pro akutní koronární syndrom a následně s odstupem každých 1, 2, 4, 8 a 16 týdnů. Primárním sledovaným cílem byly významné kardiovaskulární příhody (MACE – cíl složený z úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatálního akutního infarktu myokardu, cévní mozkové příhody a hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris), úmrtí z kardiovaskulárních a jiných příčin. Studie byla předčasně ukončena z důvodu častějšího výskytu MACE ve větvi pacientů léčených varespladibem.

Medián koncentrace hs-CRP v průběhu 16 týdnů sledování byl 2,4 mg/l (1,1–5,2 mg/l). Multivariantní analýzou bylo zjištěno, že vstupní hodnoty hs-CRP i hladina tohoto proteinu s odstupem 16 týdnů jsou nezávisle asociované se zvýšeným rizikem významné kardiovaskulární příhody (HR 1,36; 95% CI 1,13–1,63;  $p = 0,001$  pro vstupní hs-CRP a HR 1,15; 95% CI 1,09–1,21;  $p = 0,001$  pro hs-CRP měřené s odstupem) či úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 1,61; 95% CI 1,07–2,41;  $p = 0,02$  pro vstupní hs-CRP a HR 1,26; 95% CI 1,19–1,34;  $p = 0,001$  pro hs-CRP měřené s odstupem), dokonce i s úmrtím z jakýchkoli příčin (HR 1,58; 95% CI 1,07–2,35;  $p = 0,02$  pro vstupní hs-CRP a HR 1,25; 95% CI 1,18–1,32;  $p = 0,001$  pro hs-CRP měřené s odstupem). Zajímavé je především zjištění, že u jedinců s postupně stoupající hodnotou hs-CRP po prodělání akutní koronární příhody byla větší pravděpodobnost rekurence onemocnění, tedy byl zaznamenán významně vyšší výskyt sledovaných cílů – akutního infarktu myokardu (HR 1,16; 95% CI 1,08–1,25;  $p < 0,001$ ), úmrtí z kardiovaskulárních (HR 1,26; 95% CI 1,20–1,32;  $p < 0,001$ ) i ostatních příčin (HR 1,25; 95% CI 1,19–1,32;  $p < 0,001$ ).

Monitorování dynamiky hs-CRP u pacientů s akutním koronárním syndromem mohou tedy pomoci lépe identifikovat vysoce rizikové nemocné z hlediska rekurence onemocnění, které bychom jistě měli léčit agresivněji a častěji je sledovat. Důležitá je jistě informace, že nejen vstupní koncentrace hs-CRP je spojena s vyšším kardiovaskulárním rizikem, ale elevace toho proteinu akutní fáze prakticky přetrvává i několik měsíců po příhodě a i při odloženém vyšetření lze z vyšších hladin hs-CRP vyvozovat patřičné závěry.

## Vliv konzumace masa a masných výrobků na riziko kardiovaskulárních a nádorových onemocnění: systematické review a metaanalýza kohortových studií

Patterns of red and processed meat consumption and risk for cardiometabolic and cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies

Vernooij RVM, Zeraatkar D, Han MA et al. Ann Intern Med 2019, Oct 1. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.7326/M19-1583>>. [Epub ahead of print]

Autoři této metaanalýzy se rozhodli provést vyhodnocení stravovacích zvyklostí a jejich efekt na incidenci různých typů civilizačních nemocí. Zaměřili se na frekvenci konzumace různého množství červeného masa a masných výrobků a její vztah na celkovou úmrtnost a incidenci a mortalitu na kardiovaskulární a nádorová onemocnění – pozitivní asociaci mnohokrát popsanou observačními studiemi.

Autoři čerpali data z databází MEDLINE, EMBASE, centrálního registru kontrolovaných studií Cochrane, CINAHL, Web of science a serveru Pro Quest Dissertation & Global, přičemž do hodnocení byly zahrnuty veškeré prospektivní kohortové studie s minimálním počtem 1 000 účastníků publikované do dubna 2019, které referovaly asociaci mezi stravovacími zvyklostmi a zdravotním stavem. Zahrnuté práce sledovaly celkem více než 6 milionů jedinců ve věku 33 až 71 let v období od 2 do 34 let. Jako červené maso bylo definováno maso savců, zpracovanými masnými výrobky autoři rozuměli jakékoli maso (tedy i drůbeží a rybí) konzervované, ošetřené uzením, solením, či přidáním konzervantů. Jasně byla také dána velikost porce – 120 g pro čerstvé maso, 50 g pro maso zpracované a 100 g pro jejich kombinaci. Autoři také zahrnuli studie, které srovnávaly stravování vegetariánů a osob konzumující maso bez omezení.

Po zhodnocení všech výsledků vyplynulo, že nízká až velice nízká konzumace červeného masa a masných výrobků má na pokles celkové mortality, mortality na nádorová onemocnění a incidenci a úmrtnost na onemocnění kardiovaskulární, riziko nefatální kardiovaskulární příhody, infarktu myokardu a diabetu 2. typu pouze nepatrný vliv.

Tento průzkum má jistě mnohé limitace – od heterogenity diet napříč studiemi, přes srovnávání velmi různorodých typů stravování v jednotlivých studiích (např. studie sledující vegetariánství vs konzumaci masa bez stanovení množství porcí vs studie srovnávající konzumaci 1,4 vs 2,5 porce masa týdně atd), po nejasnou adhezenci pacientů. Autoři i přes původní záměr mohli jen těžko srovnat konzumaci masa a masných výrobků, protože mnohé studie tyto dvě skupiny potravin nerozlišovaly. Faktem zůstává, že spolehlivost observačních studií je nižší a studie stravovacích návyků mohou být mnohým způsobem zkreslené: potraviny nejsou konzumovány izolovaně, dietní zvyklosti se mění s časem a jistě závisí i na mnoha dalších faktorech (socioekonomický statut, chronický stres, jiná chronická onemocnění...). Výsledek tohoto rozsáhlého prů-

zkumu je více než zajímavý a jistě nutí k zamyšlení, zda je kompletní vyřazení určitých potravin z jídelníčku smysluplné – takovou potravinu je nezbytné nahradit jinou, otázkou zůstává, zda pro naše zdraví přínosnější.

### **Jaký je efekt léčby statiny po ischemickém iktu u mladých dospělých?**

#### **Use of Statins After Ischemic Stroke in Young Adults and Its Association With Long-Term Outcome**

van Dongen MME, Aarnio K, Martinez-Majander N et al. Stroke 2019; 50(12): 3385–3392. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1161/STROKEAHA.119.026992>>.

Znalosti v oblasti sekundárně preventivní léčby u mladých dospělých jsou velice omezené, proto se autoři této studie zaměřili na vliv hypolipidemické terapie statiny u mladších pacientů po ischemické cévní mozkové příhodě.

Do studie bylo zahrnuto celkem 935 pacientů ve věku 15–49 let po prodělání první epizody ischemické cévní mozkové příhody v letech 1994–2007; data byla čerpána z helsinského registru (Helsinki Young Stroke Registry). Follow-up data až do roku 2012 byla sbírána od zdravotní pojišťovny (Drug Prescription Register), zdravotních institucí a statistického úřadu. Autoři se zaměřili na asociaci terapie statiny

s celkovou mortalitou, recidivou iktu a dalšími vaskulárními příhodami, a také na srovnání populace léčené a neléčené hypolipidemiky.

Téměř polovina účastníků studie (46,8 %) byla léčena statiny. Jednalo se obecně o pacienty starší, kteří měli výrazně častěji diagnostikovanou dyslipidemií, arteriální hypertenzi a kupodivu také signifikantně více užívali alkoholické nápoje ve srovnání s osobami statiny neléčenými. Skupina užívající statiny měla dle výsledků studie výrazně nižší riziko celkového úmrtí (HR 0,38; 95% CI 0,25–0,58) a rekurence ischemické příhody (HR 0,29; 95% CI 0,19–0,44) ve srovnání s jedinci statiny neléčenými i po adjustaci na dyslipidemii, podtyp iktu a další zavádějící parametry.

Zásadním zjištěním je jistě jednak fakt, že po ischemické cévní mozkové příhodě užívala hypolipidemickou terapii statiny coby vhodnou sekundárně preventivní léčbu pouze necelá polovina mladých dospělých osob z této studie (obecně pacienti starší s kardiovaskulárně rizikovějším profilem). Především však výsledky tohoto průzkumu potvrzují, jak zásadní je léčba statiny v rámci (sekundární) prevence vaskulárních příhod – zde byl autory demonstrován až 62% pokles rizika celkové mortality a 71% snížení recidivy iktu při užívání statinu po první epizodě ischemické cévní mozkové příhody. Jedná se o další z mnoha potvrzení pozitivního dopadu hypolipidemické terapie na individuální kardiovaskulární riziko našich pacientů.