

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, Ph.D. | eva.tumova@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 1. 2021

Efekt léčby statiny u NAFLD/NASH

Sfikas G, Psallas M, Koumaras C, et al. Prevalence, diagnosis and treatment with 3 different statins of non-alcoholic fatty liver disease/non-alcoholics teatohepatitis in military personnel. Do genetics play a role? *Curr Vasc Pharmacol* 2020. Dostupné z doi: <<http://dx.doi.org/10.2174/1570161118666201015152921>>.

Nealkoholová tuková choroba jater (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) je souhrnné označení pro patologické stavy, jejichž společným jmenovatelem je jaterní steatóza a vyloučení sekundárních příčin akumulace tuku v játrech (toxonutritivní, metabolická). Prvním stupněm je prostá steatóza jater, která může dále progredovat přes nealkoholovou steatohepatitidu (Non-Alcoholic SteatoHepatitis – NASH), s prokazatelnou přítomností zánětlivých změn a poškozením hepatocytů, až po jaterní cirhózu. U valné většiny nemocných je NAFLD/NASH součástí manifestace metabolického syndromu a veškerých jeho složek, jako je obezita, diabetes mellitus, dyslipidemie či arteriální hypertenze. Vzhledem k četnosti výskytu jednotlivých komponent metabolického syndromu v populaci je zřejmé, že prevalence NAFLD/NASH posledních letech výrazně stoupla, v Evropě činí přibližně 25 %, mezi obézními pacientky dokonce až 80 %.

Autoři této studie pátrali mezi zaměstnanci řecké vojenské služby jednak po prevalenci NAFLD/NASH, ale také zkoumali vliv hypolipidemické terapie na tuto nemoc. V rámci pravidelné každoroční lékařské prohlídky bylo vyšetřeno celkem 5 400 osob, z nichž u 613 byla diagnostikována NAFLD/NASH (prevalence 11,3 %). Následně proběhla randomizace 604 nemocných do 4 skupin s odlišnou intervencí trvajících do příští pravidelné kontroly, tedy 1 rok: 1. dieta + cvičení; 2. atorvastatin; 3. rosuvastatin; 4. pitavastatin. K hodnocení vývoje nemoci byla použita dvě neinvazivní skóre – skóre aktivity NAFLD (NAS; dnes dle dynamiky sérových markerů, původně založené na hodnocení histologického nálezu), a skóre fibrózy 4 (FIB-4; kombinace nespecifických parametrů svědčících pro jaterní fibrózu – věk, AST, ALT, počet trombocytů).

V první skupině, která byla instruována k dodržování režimových opatření, nebyla po 12 měsících zjištěna žádná změna při hodnocení NAFLD/NASH (NAS 4,98 vstupně vs 5,62 po roce; $p = 0,07$; FIB-4: 3,42 vs 3,52; $p=0,7$). Další tři kohorty, léčené jakýmkoli druhem statinu, měly při kontrolním vyšetření výrazně nižší hodnoty obou sledovaných

parametrů (2. skupina léčená atorvastatinem NAS 4,97 vs 1,95; $p < 0,001$; FIB-4: 3,56 vs 0,83; $p < 0,001$; 3. skupina léčená rosuvastatinem NAS 5,55 vs 1,81; $p < 0,001$; FIB-4: 3,61 vs 0,79; $p < 0,001$; 4. skupina léčená pitavastatinem NAS 4,89 vs 1,99; $p < 0,001$; FIB-4: 3,78 vs 0,87; $p < 0,001$).

Z výsledků vyplývá, že hypolipidemická léčba statiny má u nemocných s NAFLD/NASH prokazatelný pozitivní vliv na onemocnění a v průběhu terapie dochází k regresi jaterních změn a ústupu steatózy/steatohepatitidy/fibrózy. Jedná se tedy o vhodnou léčbu kardiovaskulárně rizikových pacientů s NAFLD/NASH. Navzdory elevaci jaterních transamináz a obstrukčních enzymů se nemusíme obávat indikace této terapie, právě naopak, při dlouhodobé léčbě statiny často pozorujeme pokles hodnot jaterních testů.

Zajímavé je zjištění, že úprava diety a pravidelná fyzická aktivita neměly na onemocnění žádný vliv, ačkoli některé dříve provedené studie benefit změny životního stylu prokázaly. Parametr režimových opatření, potažmo jeho dodržování, lze však jen těžko kvantifikovat. Také je třeba vzít v úvahu populaci sledovanou v tomto průzkumu – jednalo se o vojáky, tedy povětšinou muže mladšího věku pravidelně sportující již před zařazením do studie, otázkou zůstává, do jaké míry bylo možné životní styl ještě dále upravit. V jiných studiích následoval po změně jídelníčku a pravidelné fyzické aktivitě pokles hmotnosti a jím provázený ústup steatózy, v této studii vývoj hmotnosti autoři neuvádějí.

Reziduální riziko v rámci sekundární kardiovaskulární prevence

Wong ND, Zhao Y, Xiang P et al. Five-Year Residual Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Prediction Model for Statin Treated Patients With Known Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol* 2020; 137: P7-P11. Dostupné z doi: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.043>>.

Navzdory hypolipidemické léčbě statiny v rámci sekundární prevence kardiovaskulárních (KV) onemocnění se stále setkáváme s poměrně častou rekurencí KV-příhod i mezi nemocnými s velice nízkými hladinami LDL-cholesterolu coby primárním léčebným cílem. Dosud nejsou jasně definovány prediktory reziduálního KV-rizika v sekundární prevenci, proto se autoři tohoto článku pokusili vyvinout model kalkulující riziko další KV-příhody u pacientů léčených statiny.

Za tímto účelem využili kohortu ze studie AIM-HIGH, u které podrobně zhodnotili veškeré dostupné proměnné a spočítali 5leté riziko recurence KV-příhody (do modelu nebylo zavzato užívání niacinu v této studii).

Celkem bylo do analýzy zahrnuto 3 271 pacientů sledovaných průměrně 4,18 let v sekundární KV-prevenzi, z nichž 85,4 % činili muži, průměrný věk populace byl 63,6 let. 24 % osob užívalo vysoce intenzivní léčbu statinem, 65 % terapií o střední intenzitě.

V průběhu trvání studie prodělal celkem 621 (16 %) jedinců KV-příhodu. 5leté riziko recurence KV-příhody v celé sledované populaci bylo spočítáno na 21,1 %, přičemž vysoké riziko >30 % mělo 10,2 % pacientů a střední riziko 20–30 % 38,8 % jedinců. Z hodnocených parametrů zjistili autoři studie, že nejlepšími prediktory opakování KV-příhody jsou mužské pohlaví, HbA_{1c}, konzumace alkoholu (inverzně), rodinná anamnéza KV-chorob, BMI, homocystein, Lp(a), hladina kreatininu, srdeční selhání a anamnéza postižení karotid.

Jistě je v tomto směru nezbytný další průzkum na větším vzorku nemocných ideálně užívajících ve vyšším procentu vysoce intenzivní hypolipidemickou terapii, jak je v rámci sekundární KV-prevence doporučeno. Nicméně i tato analýza naznačuje možné prediktory recurence KV-onemocnění a umožňuje zaměřit se v klinické praxi na důraznější léčbu diabetu u pacientů v sekundární prevenci, pokusit se o normalizaci hladin kreatininu (např. volbou vhodné farmakoterapie) a opakovaně nabádat pacienty k dodržování vhodných režimových opatření a udržení optimální tělesné hmotnosti.

Závislost rizika ruptury aterosklerotického plátu na hladině LDL-cholesterolu a léčbě statinem

Kurihara O, Kim HO, Russo M et al. Relation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level to Plaque Rupture. *Am J Cardiol* 2020; 134(1): 48–54. Dostupné z doi: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.08.016>>

Hypolipidemická terapie statiny účinně snižuje nejen koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-C), ale má také tzv. pleiotropii účinky (mezi ně řadíme např. komplexní protizánětlivé

a antitrombotické působení) a především snižuje incidenci a úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění. Navzdory intenzivní léčbě statiny a často velice nízkým hladinám LDL-C dosaženým touto terapií dochází stále u mnoha pacientů k rozvoji kardiovaskulárních příhod daných rupturou aterosklerotického plátu v koronárním řečišti. Proto se autoři této studie rozhodli zjistit, jestli existuje asociace mezi koncentrací LDL-C nebo léčbou statinem a prevalencí ruptury aterosklerotického plátu.

896 pacientů s akutním koronárním syndromem bylo vyšetřeno optickou koherentní tomografií k zobrazení tzv. culprit (podezřelé) léze a rozděleno do 4 skupin podle hladiny LDL-C s hranicí 100 mg/dl (2,6 mmol/l) a aktuální léčby: 1. LDL-C ≤ 100 mg/dl bez terapie; 2. LDL-C ≤ 100 mg/dl + statin; 3. LDL-C > 100 mg/dl + statin; 4. LDL-C > 100 mg/dl bez terapie.

Z celého souboru došlo k ruptuře aterosklerotického plátu v průběhu akutního koronárního syndromu u 444 osob (49,6 %), přičemž prevalence ruptury se významně odlišovala mezi jednotlivými skupinami ($p = 0,007$): nejvyšší riziko ruptury plátu bylo zjištěno v kohortě č. 4, tedy u pacientů s vyšší koncentrací LDL-C bez léčby statinem (53,9% riziko), nejméně hrozila ruptura aterosklerotického plátu u osob s nižší koncentrací LDL-C bez léčby (39,2% riziko). Jedinci s nízkým LDL-C léčení statinem měli ve srovnání s pacienty s vyšší koncentrací LDL-C bez terapie výrazně vyšší podíl kalcifikací uvnitř aterosklerotického plátu ($p = 0,037$).

V procesu rozvoje aterosklerózy hraje genetika zcela zásadní roli, stejně tak jako v prevalenci ruptury aterosklerotického plátu – nejnižší riziko ruptury mají pacienti s přirozeně nízkou koncentrací LDL-C. Pacienti, u kterých bylo nízké hladiny LDL-C dosaženo hypolipidemickou léčbou, měli sice vulnerabilnější aterosklerotické pláty, ale ve větším procentu u nich docházelo ke kalcifikacím, které aterosklerotický plát stabilizují a činí méně náchylným k ruptuře. Opět zde narážíme na faktor času a lze předpokládat, že při časné intenzivní terapii a dosažení cílových hladin LDL-C v nižším věku můžeme docílit stabilizace aterosklerotických plátů a potažmo redukce kardiovaskulárního rizika našich pacientů.