

# 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 2. 9. 2021

### Jaké jsou důvody odmítání terapie statiny v primární prevenci?

De Witt CM, Ponce CB, Bry H et al. Patient-Reported Reasons for Not Using Primary Prevention Statin Therapy. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3390/jcm9103337>>.

Téměř polovina pacientů, kteří splňují ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) kritéria k zahájení hypolipidemické léčby statiny, zůstává neléčena. Autoři této analýzy se pokusili zjistit, jaké jsou důvody z pohledu samotných pacientů, proč navrhovanou terapii v rámci primárně preventivní péče odmítli. Pokusit se definovat příčiny nonadherence k terapii je jednou z cest k poklesu incidence preventabilní KV-morbidity.

Do průzkumu bylo zařazeno celkem 71 pacientů indikovaných k léčbě statinem, kteří doporučenou léčbu odmítli. Autoři této analýzy zjišťovali znalosti pacientů v oblasti KV-zdraví a benefitů léčby statiny, jejich důvody k odmítání terapie, důvěru ve svého lékaře a celkový zájem o zdravotní péči v oblasti KVO. 69 % účastníků průzkumu (49) mělo středoškolské vzdělání, 58 % (41) osob uvedlo, že si nejsou vědomi doporučení užívat hypolipidemickou terapii a 69 % (49) neznalo pozitivní efekty statinů na zdraví. Téměř všichni (99 %, 70 účastníků) uvedli, že se o své kardiovaskulární zdraví zajímají, 86 % (61) deklarovalo vysokou důvěru ve svého ošetřujícího lékaře a 72 % (51) bylo ochotno dodržovat jeho doporučení.

Navzdory tomu, že téměř všichni pacienti uvedli vysokou míru zájmu o své kardiovaskulární zdraví, o benefitu statinů mělo povědomí jen malé množství osob a ještě méně z pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě o tomto faktu bylo obeznámeno. Z průzkumu jasně vyplývá nutnost naše pacienty lépe edukovat v oblasti jejich kardiovaskulárního zdraví a důvodu indikace hypolipidemické terapie včetně jejího efektu. V posledních letech máme k dispozici stále více důkazů o pozitivním vlivu a bezpečnosti léčby statiny, přičemž významnou roli v kardiovaskulárně preventivní péči hraje čas a čím déle jsme schopni udržet nízkou hladinu LDL-C, tím více klesá riziko KV-příhod. Proto je nezbytné rizikové pacienty vyhledávat v co nejnižších věkových kategoriích a zahájit léčbu včas a adekvátně

intenzivně dle individuální kumulace rizikových faktorů. Nedílnou součástí léčby zůstává edukace pacientů s cílem vytvoření alespoň povrchního povědomí o dopadech včasné a dlouhodobé léčby na jejich kardiovaskulární zdraví. Poté bude jistě adherence k trvalé léčbě výrazně lepší.

### Význam stanovení nonHDL-C u pacientů se stabilní anginou pectoris léčených intenzivní hypolipidemickou terapií

Kanda D, Miyata M, Ikeda Y et al. The Priority of Non-HDL-C Assessment to Predict New Lesions among Stable Angina Patients with Strong Statins. *J Atheroscler Thromb* 2021. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5551/jat.62908>>.

Autoři této japonské studie se rozhodli porovnat prediktivní hodnotu koncentrací LDL-cholesterolu (LDL-C) a dalších parametrů lipidového metabolismu (apoB a nonHDL-cholesterol) na rozvoj nových aterosklerotických lézí s následnou ischemií myokardu. Prozkoumali celkem 537 pacientů se stabilní anginou pectoris (AP), kteří podstoupili perkutánní koronární intervenci (PCI) a byla jim indikována hypolipidemická léčba statinem (atorvastatin v minimální dávce 10 mg denně, rosuvastatin v minimální dávce 2,5 mg denně, pitavastatin v minimální dávce 2 mg denně).

Tito pacienti byli s odstupem 9 měsíců a nejdéle 2 let pozváni k angiografii koronárních tepen ke zhodnocení progresu aterosklerotických lézí. Záchyt nových aterosklerotických plátů byl zaznamenán u 31 účastníků studie po 9 měsících a u 90 pacientů do 2 let od PCI. Z mnoha sledovaných parametrů autoři zjistili významnou asociaci výskytu diabetu s rozvojem nových lézí koronárních tepen do 2 let od PCI (OR 1,71; 95% CI 1,06–2,83; p = 0,031), z laboratorních vyšetření byla nalezena spojitost pouze s koncentrací nonHDL-C – hladiny > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) byly asociované s progresí aterosklerotických plátů jak po 9 měsících (OR 1,80; 95% CI 1,10–3,00; p = 0,021), tak do 2 let od PCI (OR 1,85; 95% CI 1,13–3,07; p = 0,016). Koncentrace LDL-C nebyla nijak spojena s rozvojem aterosklerotických lézí.

Z výsledků této analýzy vyplývá, že nonHDL-C v koncentracích > 100 mg/dl (2,6 mmol/l) je nezávislým rizikovým fak-

torem progresu aterosklerotických lézí koronárních tepen u pacientů se stabilní anginou pectoris léčených statinem. Navzdory limitacím této práce, jako je například malý vzorek pacientů, lze v klinické praxi s výhodou hodnotit reziduální riziko pacientů po intervenci koronárních tepen nejen s přihlédnutím k hladině LDL-C, ale lépe nonHDL-C. Při rozhodování o intenzitě terapie musíme samozřejmě brát v úvahu i další komorbidity, jak potvrdila i tato menší studie: diabetes mellitus je onemocnění, které coby ekvivalent KV-rizika řadí nemocné mezi vysoce až velmi vysoce KV-rizikové.

### Léčba statiny chrání pacienty před rekurencí CMP embolizační etiologie z neznámého zdroje

Sagris D, Perlepe K, Leventis I et al. Statin treatment and outcomes after embolic stroke of undetermined source. *Intern Emerg Med* 2021; 16(5): 1261–1266. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11739-021-02743-7>>.

Zatímco benefity hypolipidemické léčby statiny u pacientů po proděláním ischemické cévní mozkové příhody (iCMP) jsou doložené mnoha intervenčními studii (např. SPARCL, Amarenco P et al. *Stroke*, 2009), efekt této léčby v případě CMP embolizační etiologie byl zaznamenán pouze v observačních studiích a post-hoc analýzách. Autoři této studie se pokusili zjistit asociaci poklesu LDL-C v průběhu hypolipidemické léčby s incidencí KV-příhod u pacientů, kteří prodělali CMP embolizační etiologie neznámého zdroje.

Této studii se zúčastnilo celkem 265 pacientů z aténské registry Athens Stroke Registry, kteří byli sledováni celkem 10 let s cílem zjistit incidenci rekurence CMP, ale také velké KV-příhody (MACE) a úmrtí. Při propuštění z nemocnice po první epizodě CMP byl statin indikován 89 pacientům (33,7 %), v této skupině sledovaných autoři již po 4 letech fáze follow-up zaznamenali snížený výskyt další cévní mozkové příhody (3,58 vs 7,23/100 paciento-roků; HR 0,48; 95 % CI 0,26–0,90), MACE (4,98 vs 9,89/100 paciento-roků; HR 0,49; 95 % CI 0,29–0,85) i úmrtí (3,93 vs 8,21/100 paciento-roků; HR 0,50; 95 % CI 0,28–0,89) ve srovnání s ostatními nemocnými, kteří nebyli léčeni statinem, srovnatelné výsledky byly pozorovány i po multivariátní analýze.

Terapie statinem u pacientů po CMP embolizační etiologie z neznámého zdroje byla nezávislým prediktorem rekurence CMP, ale také incidence MACE a úmrtí z jakékoli příčiny, přičemž pacienti propuštěni s indikací statinu měli výrazně nižší riziko veškerých výše jmenovaných příhod ve srovnání s nemocnými bez této terapie. Slabinou této studie je jistě fakt, že není nijak specifikována léčba a neznáme konkrétní molekuly statinu či koncentrace LDL-C v průběhu sledování a případnou spojitost změn hladiny LDL-C s výskytem primárních sledovaných cílů. Na druhou stranu je zcela zřejmý protektivní vliv léčby statiny, který je již potvrzen v případě mnoha jiných indikací, rekurence embolizační CMP se zdá být další z nich. Již ve studii JUPITER byl prokázán pozitivní vliv statinů na pokles rizika tromboembolické nemoci obecně, např. při léčbě rosuvastatinem toto riziko pokleslo o 50 %.

### Rozdílné přístupy v sekundární KV-prevenzi mezi pohlavími

Lee MT, Mahtta D, Ramsey DJ et al. Sex-Related Disparities in Cardiovascular Health Care Among Patients With Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol* 2021; 6(7): 782–790. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0683>>.

Srovnání léčby v rámci sekundární KV-prevence při péči o muže a ženy s předčasnou aterosklerózou byla předmětem zájmu studijní skupiny z USA. Cílem bylo zjistit jednak rozdíly v indikaci antiagregační a hypolipidemické léčby, ale také adhezenci k této terapii.

Autoři do průzkumu zařadili pacienty z registru Veterans with premature atherosclerosis, kteří prodělali KV-příhodu do 55 let věku (předčasná ateroskleróza), případně do 40 let věku (extrémně předčasná ateroskleróza) a navštívili ošetřujícího lékaře v časovém úseku od 1. 10. 2014 do 30. 9. 2015. Celkem bylo zhodnoceno 147 600 veteránů léčených s ischemickou chorobou srdeční, ischemickým postižením centrálního nervového systému nebo nemocí periferních tepen.

Předčasný výskyt aterosklerózy (ve věku < 55 let) referovali autoři u 10 413 žen a 137 187 mužů, zatímco extrémně předčasné postižení (< 40 let věku) u 1 340 žen a 8 145 mužů. Zastoupení žen v těchto dvou skupinách nemocných bylo 7,1 % mezi pacienty s předčasným rozvojem aterosklerózy a 14,1 % u extrémně předčasně aterosklerózy.

Když autoři porovnali léčbu mezi muži a ženami, zjistili poměrně zásadní rozdíly, přičemž obecně lze říct, že ženy byly ve všech směrech méně léčené než stejně nemocní muži. Ve skupině nemocných s předčasným výskytem ischemické choroby srdeční užívaly ženy v menším procentu jak antiagregační léčbu (adjusted odds ratio [AOR] 0,47; 95% CI 0,45–0,50), tak jakoukoli terapii statinem (AOR 0,62; 95% CI 0,59–0,66) či vysoce intenzivní statinovou léčbu (AOR 0,63; 95% CI 0,59–0,66), pozorována byla i nižší adheze k léčbě statinem ve srovnání s muži (mean [SD] PDC 0,68 [0,34] vs 0,73 [0,31];  $\beta$ -koefficient -0,02; 95% CI -0,03–0,01). Podobně i ženy s předčasným ischemickým postižením centrální nervové soustavy a nemocí periferních tepen léčbu výše zmíněnými preparáty užívaly v menším procentu ve srovnání se stejně nemocnými muži. Ve skupině pacientů s extrémně předčasnou aterosklerózou byla zjištěna stejně překvapivá: ženy ve srovnání s muži užívaly méně antiagregační (AOR 0,61; 95% CI 0,53–0,70), statinové (AOR 0,51; 95% CI 0,44–0,58) i vysoce intenzivní statinové léčby (AOR 0,45; 95% CI 0,37–0,54). Mezi těmito pacienty již autoři nepozorovali žádné rozdíly v adhezenci k terapii.

Tato analýza překvapivě prokázala, že ženy postižené předčasnou aterosklerózou jsou v rámci sekundární prevence výrazně méně léčené ve srovnání se stejně nemocnými muži. Příčina nedostatečné léčby je zřejmě dvojitá – jednak tkví v přístupu ošetřujícího lékaře a jistě by bylo velice zajímavé zjistit důvod (zda se jedná o bagatelizaci průběhu KVO u estrogeny chráněných žen, jakkoli vysoce rizikových). Druhý díl viny dle

zjištění spočívá na bedrech žen samotných, které mají tendenci k horší komplianci s terapií. Pouze ženy, které prodělaly KV-příhodu ve velmi nízkém věku, užívaly léčbu dle doporučení, pokud ovšem byla indikována.

### **Přerušení terapie statiny u starších polymorbidních pacientů zvyšuje riziko KV-morbidity**

Rea F, Biffi A, Ronco R et al. Cardiovascular Outcomes and Mortality Associated With Discontinuing Statins in Older Patients Receiving Polypharmacy. *JAMA Netw Open* 2021; 4(6): e2113186. <<http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13186>>.

Polypragmázie u starších nemocných je problém, který řešíme v klinické praxi velmi často. Snaha o racionalizaci terapie může ovšem vést k ukončení smysluplné léčby, které i ve vysokém věku působí preventivně. Skupina italských vědců se rozhodla retrospektivně prozkoumat vliv vysazení staninu starším pacientům s mnoha komorbiditami, zatímco další terapie zůstane beze změny – tedy situaci, ke které mnoho lékařů běžně přistupuje.

Do průzkumu bylo v období od října 2013 do ledna 2015 zařazeno celkem 29 047 pacientů starších 65 let léčených statiny, antihypertenzivy, perorálními antidiabetiky a antiagregancii, sledováni byli do června 2018. V průběhu tohoto období celkem 5 819 (20,0 %) pacientů z různých důvodů ukončilo léčbu statinem beze změny další léčby. Z tohoto

souboru autoři srovnávali 4 010 pacientů (68,9 %) se stejným počtem nemocných, do jejichž chronické medikace nebylo nijak zasahováno. Šlo o srovnatelné skupiny pacientů, které se nelišily ve věku, pohlaví, ani počtu či druhu komorbidit.

Pacienti, jejichž hypolipidemická léčba statinem byla vysazena, měli prokazatelně vyšší riziko přijetí do nemocnice z důvodu srdečního selhání (HR 1,24; 95% CI 1,07–1,43) KV-příhody (HR 1,14; 95% CI 1,03–1,26), či jiného důvodu (HR 1,12; 95% CI 1,05–1,19), zvýšené bylo i riziko úmrtí z jakékoli příčiny (HR 1,15; 95% CI 1,02–1,30).

Jakkoli má tento výzkum jistě limitace dané především jeho observačním retrospektivním designem, výsledky jasně prokázaly, že ukončení hypolipidemické léčby statiny u starších pacientů s dalšími komorbiditami může mít neblahé důsledky, a to jak v primární, tak sekundární prevenci. Je jistě chvályhodné zamýšlet se nad přínosem terapie a pokusit se bránit polypragmázii, na druhou stranu jistě ne za cenu vysazení preventivní léčby, která má pro pacienty prokazatelné benefity. V dnešní době, kdy jsou dostupné kombinované preparáty, se můžeme pokusit ubírat cestou redukce užívaných tablet, ale ponechat pacientům zásadní preparáty snižující nejen KV-, ale i celkovou morbiditu. Na druhou stranu je jistě možné, že léčba statinem byla pacientovi ošetřujícím lékařem vysazena z důvodu výrazné polymorbidity s celkově sníženou očekávanou dobou dožití, což mohlo výsledky průzkumu také ovlivnit.