

# Rešerše zajímavých článků ze zahraniční literatury

## Research on remarkable articles from international literature

Eva Tůmová

Metabolická jednotka intenzivní péče, IKEM, Praha

✉ MUDr. Eva Tůmová, Ph.D. | tuoe@ikem.cz | www.ikem.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 28. 5. 2025

### Prognóza pacientů s MAFLD léčených statiny

Yun B, Park H, Lee J et al. Statin use and liver-related prognosis among patients with MASLD. *JHEP Rep* 2024; 7(4): 101313. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhepr.2024.101313>>.

Steatotické jaterní onemocnění asociované s metabolickou dysfunkcí jater (MASLD – Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease), do nedávna označované jako NAFLD (nealkoholická tuková choroba jater/NonAlcoholic Fatty Liver Disease) je onemocněním charakterizované přítomností jaterní steatózy a současně přítomností metabolické dysfunkce jater. Spolu s alkoholovou chorobou jater představuje nejčastější onemocnění jater české populace. S rostoucí prevalencí onemocnění diabetes mellitus 2. typu a nadváhy a obezity stoupá výskyt MAFLD. Jde o pacienty s prokázanou jaterní steatózou a jedním z pěti kardiometabolických rizikových faktorů: nadváha či obezita, (pre)diabetes, arteriální hypertenze, hypertriglyceridemie, nízká koncentrace HDL-cholesterolu, kteří prakticky nepijí alkohol. Autoři této korejské studie se zaměřili na léčbu statiny u pacientů s MAFLD a na vliv statinů na jaterní onemocnění. Hodnotili především progresi onemocnění do hepatocelulárního karcinomu, dekompenzované jaterní cirhózy včetně ortotopické transplantace jater, případně úmrtí zapříčiněné samotnou hepatopatií.

Zařazeno bylo více než půl milionu pacientů (přesně 516 575) starších 40 let s MASLD. Onemocnění některých z účastníků studie bylo klasifikováno jako MetALD (MASLD se zvýšeným příjmem alkoholu – podíl alkoholu jistý, ale ne dominantní). Šlo o celostátní kohortovou studii, do které byli zařazeni pacienti s MASLD, kteří v letech 2012–2013 podstoupili zdravotní prohlídku. V průběhu mediánu 10,1 let byli identifikováni pacienti, kterým byl předepsán statin (atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, lovastatin a pitavastatin) a byli léčeni po dobu alespoň 90 dní.

Progrese jaterního onemocnění byla u pacientů neužívajících hypolipidemikum pozorována ve 2 % případech, zatímco ve větvi osob užívajících statin u 1,6 % osob ( $p < 0,001$ ). Léčba statiny byla spojená s poklesem rizika hepatocelulárního karcinomu o 48 % (aHR 0,52; 95% CI 0,47–0,58), dekompenzované jaterní cirhózy o 42 % (aHR 0,58; 95% CI 0,52–

0,65), celkové mortality o 19 % (aHR 0,81; 95% CI 0,78–0,84) mortality na kardiovaskulární komplikace o 13 % (aHR 0,87; 95% CI 0,80–0,95) a mortality na samotnou jaterní chorobu o 49 % (aHR 0,51; 95% CI 1,15–1,21). Pokles rizik byl pozorovaný napříč všemi podskupinami, především ale u osob se vstupní elevací ALT (alaninaminotransferáza).

Podle této rozsáhlé studie mají statiny kromě kardiovaskulární prevence i potenciál významně snížit riziko spojené s progresí jaterního onemocnění u pacientů s MAFLD, dominantně u osob s elevací ALT. Jakkoli existují mnohé limity zmíněné studie (např. spoléhání se na administrativní data, potenciální chyba v klasifikaci jaterního onemocnění při nehodnocení biomarkerů jaterní fibrózy, absenci zhodnocení faktorů životního stylu), efekt statinů je nezanebatelný. Mohlo by se jednat o vhodnou preventivní strategii u těchto nemocných, zvláště nemáme-li prozatím dostupnou žádnou kauzální léčbu a základem péče o pacienty s MAFLD jsou režimová opatření spolu s přísnou kontrolou komorbidit, jako je diabetes mellitus. Vzhledem k často přítomné dyslipidemii je u pacientů s MAFLD hypolipidemická léčba statiny velmi výhodná – jednou molekulou můžeme poskytnout prevenci jak kardiovaskulárních komplikací, tak progresi jaterní choroby.

### Protektivní efekt atorvastatinu u hypertoniků

Sever PS, Rostamian S, Whiteley W et al. [ASCOT Investigators]. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. *Heart* 2025; heartjnl-2024-325104. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/heartjnl-2024-325104>>.

20letý follow-up studie ASCOT-Legacy (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid-lowering arm) byl zaměřen na přetrvávající vliv atorvastatinu na incidenci kardiovaskulárních (KV) onemocnění u hypertoniků s mírnou dyslipidemií.

Kohorta 4 605 hypertoniků s koncentrací celkového cholesterolu  $< 6,5$  mmol/l byla původně randomizována k podávání atorvastatinu 10 mg či placebo, sledování bylo aktuálně prodlouženo na 21 let. V terapeutickém rameni byla zaznamenaná výrazná redukce KV-komplikací ve srovnání

s placebem – snížení rizika nefatálního infarktu myokardu a úmrtí z koronárních příčin o 19 % (HR 0,81; 95% CI 0,69–0,94;  $p = 0,006$ ), KV-mortality o 14 % (HR 0,86; 95% CI 0,74–0,99;  $p = 0,048$ ). Žádný významný rozdíl nebyl pozorován v incidenci srdečního selhání, cévní mozkové příhody, výskytu všech KV-příhod a celkové mortality.

U pacientů, kteří užívali hypolipidemickou léčbu, byla zjištěna silná asociace mezi průměrným poklesem koncentrací LDL-cholesterolu a dlouhodobým výskytem KV-komplikací. Každý pokles LDL-cholesterolu o 1 mmol/l byl spojen s poklesem dlouhodobého rizika koronárních příhod o 30 % (HR 0,70; 95% CI 0,61–0,79;  $p < 0,001$ ), srdečního selhání o 32 % (HR 0,68; 95% CI 0,57–0,81;  $p < 0,001$ ) a cévní mozkové příhody o 26 % (HR 0,74; 95% CI 0,59–0,92;  $p = 0,006$ ) a KV-mortality o 34 % (HR 0,66; 95% CI 0,55–0,81;  $p < 0,001$ ).

Jde o opakované potvrzení nutnosti časné léčby KV-rizikových pacientů, v tomto případě hyperteniků s jen mírně zvýšenou koncentrací cholesterolu. Byť jen mírné snížení koncentrací LDL-cholesterolu vede k dlouhodobé KV-protekcí a časná intervence přináší pacientům prakticky celoživotní benefit. Načasování zahájení hypolipidemické léčby má pravděpodobně stejně kruciólní dopady na KV-zdraví našich pacientů jako její intenzita a u každého rizikového pacienta je již při zahájení léčby antihypertenzivem a po stanovení individuálního KV-rizika nezbytné zvážit přidání hypolipidemika jako komplexní primární preventivní péče, samozřejmě s důrazem na režimová opatření.

### Pravastatin v prevenci a léčbě preeklampsie

Gera P, Frishman WH, Aronow WS. The Use of Statins During Pregnancy in Patients Diagnosed with Preeclampsia: A Systematic Review. *Cardiol Rev* 2025. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000906>>.

Tento systematický přehled se věnuje možnému preventivnímu vlivu pravastatinu v léčbě preeklampsie, hypertenzního onemocnění těhotných, které zdatelně ovlivňuje morbiditu matky i plodu. Potenciálními terapeutickými vlivy pravastatinu, které mohou hrát roli v modulaci patofyziologických procesů rozvoje preeklampsie, jsou především tzv. pleiotropní efekty statinů – zlepšení funkce endotelu, snížení oxidativního stresu, modulace faktorů ovlivňujících angiogenezi vedoucí ke zlepšení funkce placentárních cév atd. Recentně byla studiem StAmP (Statins to Ameliorate Preeclampsia) a INOVASIA (Indonesia Pravastatin to Prevent Preeclampsia Study) potvrzena bezpečnost pravastatinu u těhotných i jeho schopnost snížit výskyt preeklampsie a zlepšit výsledky u novorozenců (vyšší porodní hmotnost, lepší Apgarové skóre, nižší počet hospitalizací na JIP). Jakkoli některé ze studií uvádějí omezenou statistickou významnost ve změnách biomarkerů, což může být známkou variability účinnosti pravastatinu, má terapie konzistentní efekt na klinického dopad na zdraví matky a plodu.

Přehled analyzuje mnoho dostupných studií a zdůrazňuje příznivou farmakokinetiku pravastatinu (hydrofilita, krátký po-

ločas), která minimalizuje expozici plodu. Omezením provedených studií bývá menší velikost souboru či heterogenita v dávkování. Současně nemáme k dispozici data o dlouhodobé bezpečnosti statinů podávaných v těhotenství, jakkoli Americký úřad pro kontrolu léčiv změnil v roce 2021 postoj k užívání statinů během těhotenství a nejsou již striktně kontraindikované. Pravastatin je ze všech statinů doporučen jako možná volba, jelikož jen minimálně proniká placentární bariérou a má pilotní studie dokazující jeho bezpečnost v těhotenství, údaje o dlouhodobé bezpečnosti k dispozici prozatím nejsou.

Zdá se, že pravastatin by mohl stát za revolucí v léčbě preeklampsie u vysoce rizikových pacientek. K potvrzení o vhodném dávkovacím schématu, dlouhodobé bezpečnosti a širší klinické použitelnosti jsou však zapotřebí rozsáhlejší standardizované studie.

### Na změně životního stylu záleží

Rodríguez EC, Kallmeyer A, Tarín N et al. Beyond secondary prevention drugs: Added benefit in survival and events of a healthy lifestyle in patients after an acute coronary syndrome. *Am J Prev Cardiol* 2024; 21: 100923. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajpc.2024.100923>>.

Nová prospektivní observační studie přináší přesvědčivé důkazy o vlivu režimových opatření na kardiiovaskulární (KV) zdraví pacientů po proděláním akutního koronárního syndromu (AKS) i u jedinců již léčených optimální terapií. Celkem 685 pacientů po AKS bylo sledováno téměř 5 let s cílem zjistit, jestli existuje prokazatelný vztah mezi vývojem zdravotního stavu a úpravou životního stylu. K hodnocení autoři použili komplexní 7bodovou stupnici zahrnující stravování (konkrétně příjem ovoce, zeleniny a ryb), fyzickou aktivitu, konzumaci alkoholu, ne/kuřáctví a management stresu.

Výsledky jsou zcela jednoznačné – s každým jedním bodem zlepšení v režimových opatřeních následuje 35% pokles KV-rizika (HR 0,65; 95% CI 0,44–0,96;  $p = 0,029$ ) a 59% pokles úmrtnosti (HR 0,41; 95% CI 0,18–0,91;  $p = 0,029$ ). Zdravější životní styl je také provázen zlepšením lipidového profilu, poklesem hladin parametrů subklinického zánětu (hsCRP) a menší incidencí recidivujících ischemických příhod, přestože standardní sekundárně preventivní léčbu včetně statinu pacienti užívali již před úpravou režimu.

Zdravý životní styl je samostatným nezávislým markerem nižší incidence nových ischemických KV-příhod a úmrtnosti. Je spojen s příznivějším lipidovým profilem a nižším subklinickým zánětem, což také nezanedbatelným způsobem ovlivňuje progresi aterosklerózy. Úprava režimových opatření je jedním z prvků základních preventivních strategií u rizikových osob ať už v primární či sekundární prevenci a je nezbytné pacientům opakovaně zdůrazňovat jejich důležitost.