

# Nebojme se u LDL cholesterolu ambiciózních terapeutických cílů

Na potenciál kombinační léčby dyslipidemií se zaměřilo sympozium společnosti MSD, které bylo součástí letošního výročního kongresu České kardiologické společnosti. Středobodem tu byla číslice 1,8 a hlavně otázka, zda tato hodnota LDL cholesterolu má být cílem léčby u naprosté většiny nemocných.

Sympozium zahájil prof. MUDr. Richard Češka, CSc., předseda České internistické společnosti ČLS JEP. Na úvod zdůraznil, že ateroskleróza je podkladem pro většinu kardiovaskulárních onemocnění. „Z hlediska jejich prevence je klíčové ovlivnění rizikových faktorů aterosklerotických procesů. U dyslipidemií je zásadním rizikovým faktorem zcela nesporně LDL cholesterol, na ten bychom se přece jen měli zaměřit nejvíce. Mohlo by se zdát, že pro běžnou praxi je u něj cílová hodnota 1,8 mmol/mol příliš nízká a že u velké části nemocných se k ní nepřiblížíme. Měli bychom se o to ale snažit.“

První prezentace se netradičně ujala dvojice přednášejících – prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., z II. interní kliniky LF UK a FN Plzeň a doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., z 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze. Tito dva odborníci své vystoupení pojali jako dialog, ve kterém nechali prostor i na to, aby se navzájem překvapili. Nejprve se pokusili zformulovat odpověď na otázku, kdo potřebuje účinnou léčbu zaměřenou na snížení LDL cholesterolu (LDL-C).

ni diabetici nad čtyřicet let dnes mají brát statin. Spadají sem rovněž nemocní s nefropatií, tedy s glomerulární filtrací pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

V sekundární prevenci je situace jasnější. „Statin je indikován od prvního dne po akutním koronárním syndromu bez ohledu na lipidogram – a to v nejvyšší dávce (80 mg atorvastatinu, respektive 40 mg rosuvastatinu),“ připomněla prof. Rosolová. Kontraindikací mnoho není, toto pravidlo neplatí např. pro nemocné s očekávanou délkou života kratší než půl roku.

## Kam klesají cílové hodnoty?

Následně doc. Vrablík komentoval cílové hodnoty sérových lipidů podle doporučení EAS/ESC z roku 2016. „Aktuální doporučení, stejně jako všechny předchozí edice, opět zpřísnila cílové hodnoty pro primární léčebný parametr, kterým u dyslipidemií zůstává LDL-C,“ řekl.

U nemocných se středně zvýšeným rizikem je podle doporučených postupů tímto cílem koncentrace LDL-C menší než 2,6 mmol/l a její snížení o 50 procent, pokud nemocní vstupují do léčby s hodnotou 2,6–5,2 mmol/l. U ne-



Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., a prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc.

kteřá potvrzuje, že efekt intervence statiny trvá po desetiletí.

„Léčba statinem však neznamená pouhé použití základní dávky. Titrace do maximální dávky, respektive do maximální tolerované dávky nemocným přináší další benefit.“ To doc. Vrablík demonstroval na metaanalýze sedmi studií, které porovnávají standardní a intenzivní terapii. Razantnější přístup k použití statinů vedl k poklesu rizika úmrtí z kardiovaskulární příčiny o dalších 16 procent. „Toto další zlepšení prognózy platí i pro diabetiky. Jsou to stará dogmata, která se ne vždy propracovala do běžné praxe, a tak nám nezbyvá než to stále opakovat,“ připustil doc. Vrablík.

## Jak jsou na tom čeští pacienti?

A jak to vypadá s dosahováním cílových hodnot v českém prostředí? Pro sekundární prevenci se lze opřít o data ze studií EUROASPIRE I až IV, kterých se čeští odborníci účastní od samého začátku v roce 1995. Velmi aktivní je v ní i pracoviště II. interní kliniky. „Z pacientů po akutním koronárním syndromu se v roce 2012/2013 kolem 40 procent pohybovalo s koncentrací LDL-C nad 2,5 mmol/l, tedy nad starší cílovou hodnotou. Nad hodnotou 1,8 mmol/l pak bylo 76 procent všech pacientů. Je to trochu lepší než evropský průměr. Koncentraci LDL-C nad touto hranicí má 81 procent nemocných ve všech zemích,“ popsala prof. Rosolová. Tato studie vypovídá i o tom, jakým způsobem jsou čeští nemocní reálně léčeni. „Statinu užívalo 88 procent pacientů, což vypadá velmi dobře. Horší je, když se zaměříme na dávkování statinů – stále nejpoužívanější byla dávka 20 mg jakéhokoli statinu (nejčastěji atorvastatinu).“

Pacienti jsou tedy v tomto směru výrazně poddávkováni. „Samozřejmě si spolu s kolegy z ostatních zemí klademe otázku, proč tomu tak je. Je za tím naše obava z nežádoucích účinků? Je to špatnou compliance našich pacientů, když se pacienti i kvůli internetu stále častěji setkávají s negativními informacemi o statinech? Nebo je tam skutečná intolerance?“ ptala se prof. Rosolová.

## Opatrně s nálepkou „statin intolerantní“

Podle doc. Vrablíka je statinovou intolerancí obtížné už jen definovat a diagnostikovat, natož pak se s ní potýkat. „Nesnášenlivost statinů je velmi heterogenní nozologická jednotka, ani u je-

jího nejčastějšího příznaku – myalgie – nemáme objektivní nástroj, jak potvrdit, že skutečně jde o problém v příčinné souvislosti se statiny.“ Lékařům by při diagnostice statinové intolerance mohl pomoci skórovací systém, který Česká společnost pro aterosklerózu vytvořila spolu se Slovenskou asociací aterosklerózy. Tento materiál vyšel v Atherosclerosis Review č. 1/2016.

„Než pacienta označíme jako ‚statin intolerantní‘, musíme si uvědomit, že mu tím bráníme v benefitu, který statiny přinášejí. Někdy k nám nemocní s takovým označením přicházejí, a přitom se nikdy nepokusil o titraci nebo záměnu statinu. Je například zarážející, že v zaslepených studiích s inhibitory PCSK9 minimálně 40 procent nemocných, kteří byli zařazeni jako intolerantní, statin tolerovalo,“ řekl doc. Vrablík a varoval rovněž před nadhodnocováním významu hodnoty kreatininu (CK) jako markeru postizžení svalů při terapii statiny. „Je to velmi nespecifický parametr. Na druhou stranu pokud je CK vysoké, pacient má potíže a koreluje to s nasazením statinů, je diagnóza statinové intolerance poměrně jasná.“

## Když statin nestačí

I při plném využití potenciálu statinů však zůstává velká skupina pacientů, kteří cílových hodnot nedosahují. „Máme dnes i jiná účinná hypolipidemika, nemůžeme čekat, až přijdou a budou široce dostupné inhibitory PCSK9,“ zdůraznil doc. Vrablík.

Osvědčeným a účinným hypolipidemikem je ezetimib, který je již k dispozici i ve fixní kombinaci se statinem. Využití tohoto postupu se může opřít mimo jiné o studii IMPROVE-IT, což bylo jedno z nejdiskutovanějších klinických hodnocení roku 2014. Do této studie bylo zařazeno 18 144 pacientů ve věku nad 50 let, kteří byli hospitalizováni v posledních deseti dnech pro akutní koronární syndrom, šlo tedy o nemocné ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku. Jejich LDL-C byl většinou pod 2,5 mmol/l. Ženy tvořily 25 procent tohoto souboru.

Primární cílový ukazatel byl složený z úmrtí z kardiovaskulární příčiny, infarktu myokardu, dokumentované nestabilní anginy pectoris vyžadující rehospitalizaci, koronární revaskularizace nebo cévní mozkové příhody. „Přidání ezetimibu k simvastatinu u této populace vedlo k relativně malému snížení LDL-C, a to o 0,4 mmol/l. Vyústilo však v šesti-

procentní snížení výskytu kardiovaskulárních příhod oproti simvastatinu. Je to další potvrzení, že při ovlivnění LDL-C platí pravidlo, že čím níže, tím lépe. Studie IMPROVE-IT nám mimo jiné dala jistotu, že když pacient netoleruje vyšší dávku statinů, můžeme k nižší dávce těchto léků přidat ezetimib,“ řekla prof. Rosolová.

## Každá příhoda se počítá

Ještě větší přínos terapie statin/ezetimib se prokázal, pokud se hodnotily i opakované kardiovaskulární příhody, nejen ty první. „Z těchto dat vyplývá, že v souboru studie IMPROVE-IT přidání ezetimibu zabránilo 183 infarktům myokardu, 80 CMP nebo 162 perkutánním koronárním intervencím,“ uvedl doc. Vrablík.

Další analýzy studie IMPROVE-IT se zaměřily na to, kdo z léčby statin/ezetimib má největší užitek. Podle nich největší přínos z této léčby měli ti nemocní, u nichž byly přítomny více než tři indikátory rizika – u takových pacientů relativní riziko klesalo o téměř dvacet procent (a absolutní riziko se snížilo o šest procentních bodů). Mezi tyto indikátory se počítaly věk nad 75 let, diabetes, hypertenze, kouření, PAD, anamnéza CMP, anamnéza CABG, srdeční selhání a snížení funkce ledvin (glomerulární filtrace pod 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). „Snížení absolutního rizika ze 40 procent na 34 procent je v tomto případě skutečně významný výsledek,“ podotkl doc. Vrablík.

Nápadný byl užitek, který z léčby ezetimibem měli diabetici – ti tvořili téměř třetinu souboru studie IMPROVE-IT. „Mohlo to být tím, že diabetici mají celkové riziko vyšší, a proto se efekt kombinace projevil lépe. Objevily se ale i úvahy, zda nemá ezetimib další pleiotropní účinky. To, že by tomu tak mohlo být, naznačují některé malé studie. Podle nich ezetimib zlepšuje inzulinovou rezistenci,“ komentovala prof. Rosolová. Připomněla také, že nyní je i na českém trhu k dispozici kombinace ezetimibu s atorvastatinem. „Víme, že efekt malé dávky atorvastatinu s ezetimibem má účinek srovnatelný s vysokou dávkou statinu. I to je dobré vědět pro klinickou praxi.“

„Byl bych ještě raději, kdybychom viděli vysoké dávky statinu a ezetimib. Mít nízký cholesterol je bezpečné, jak nyní víme i ze studií s PCSK9,“ reagoval doc. Vrablík.



Doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

## Kdo všechno má brát statiny?

Prof. Rosolová vyšla z Evropských doporučených postupů pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění v klinické praxi z roku 2016, na kterých spolupracovalo deset odborných společností spolu s dalšími pozvanými experty. Nejprve se zaměřila na primární prevenci, kde je odpověď složitější. „Podle tohoto mimořádně důležitého dokumentu by farmakologickou hypolipidemickou léčbu měli dostat pacienti, kteří sice ještě nemají manifestní kardiovaskulární onemocnění, ale patří do pásma vysokého (5 až 10 procent) nebo velmi vysokého (více než 10 procent) celkového kardiovaskulárního rizika, tj. absolutního rizika, že v následujících deseti letech mohou zemřít v důsledku fatální kardiovaskulární příhody. Totéž platí i pro nemocné s extrémní koncentrací cholesterolu, a tedy i s familiární hypercholesterolemí a také nemocné s diabetem. Všich-

mocných ve velmi vysokém riziku (tedy i u těch po akutním koronárním syndromu) je cílem koncentrace LDL-C nižší než 1,8 mmol/l a její snížení o 50 procent u pacientů se vstupní hodnotou 1,8–3,6 mmol.

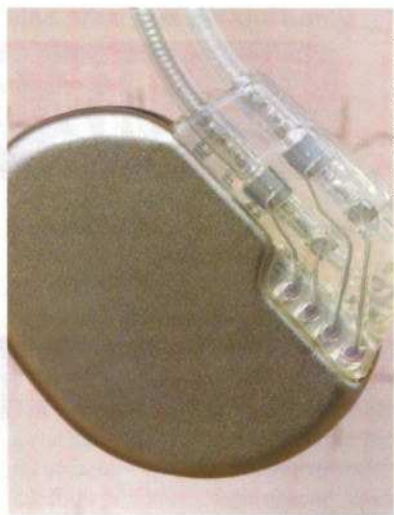
Prof. Rosolová připustila, že takové vymezení nemusí být na první pohled srozumitelné. „Možná to takto vypadá složitě. I autoři guidelines se snaží o větší zjednodušení. Na nedávném pražském kongresu EAS jeden z nich říkal: ‚Prosťte si pamatujte, že všem pacientům s vysokým a velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem se má snížit LDL cholesterol alespoň o padesát procent, bez nějakých limitů.‘“

K redukci LDL cholesterolu se primárně používají statiny, léky, které jsou v klinické praxi již od devadesátých let minulého století a u nichž je k dispozici obrovské množství dat. V této souvislosti doc. Vrablík zmínil studii WOSCOPS,



## Konvenční kardiostimulátory by neměly být kontraindikací pro MRI

Implantované konvenční kardiostimulátory (PPM) a kardiovertery-defibrilátory (ICD) jsou dosud považovány za absolutní kontraindikaci vyšetření magnetickou rezonancí (MRI). Začíná však přibývat zpráv o případech, kdy byla pacientům s těmito implantovanými přístroji provedena MRI, aniž by se o této kontraindikaci vědělo, a vyšetření proběhlo bez jakýchkoli komplikací. Aby mohli tento jev systematicky zkoumat, začali výzkumníci v rámci multicentrické studie MagnaSafe Registry (částečně financované farmaceutickým průmyslem) v roce 2009 prospektivně zařazovat ke sledování pacienty, kteří byli sice z důvodu implantovaných přístrojů kontraindikováni k vyšetření MRI, avšak provedení MRI klinicky potřebovali. V rámci studie bylo povoleno pouze mimohrudní skenování na přístroji se silou pole 1,5 T. Kromě toho se studie řídila striktním protokolem pro adekvátní programování, včetně DOO/VOO stimulace u pacientů závislých na kardiostimulátoru a včetně deaktivace ICD terapie. Registr zahrnoval 1 000 MRI skenů u pacientů s PPM a 500 skenů u pacientů s ICD. Nebyla zjištěna žádná úmrtí, inhibice kardiostimulace (chybějící impuls), selhání stimulace ve vyvolání depolarizace myokardu během skenování nebo výskyt komorové arytmie. Bylo zaznamenáno šest epizod fibrilace síní nebo flutteru. Jeden z ICD přístrojů po MRI vyšetření neodpovídal na komunikaci programátoru a bylo třeba jej okamžitě vyměnit. Šestkrát bylo pozorováno dílčí elektrické resetování přístroje. Občas byly zaznamenány drobné změny v parametrech elektrod.



Ilustrace: foto Shutterstock.com

### Komentář

Dogma nepředstavuje reálná fakta. V této prospektivní studii extrathorakálního skenování pomocí MRI u pacientů s PPM nebo ICD byla celková bezpečnost vcelku dobrá. Tyto zobrazovací studie nebyly bez rizik, ale tato rizika byla malá. Nicméně tato studie nebyla otevřená pro všechna vyšetření MRI u všech pacientů. Protokol byl striktní, pokud jde o kritéria pro výběr pacientů, specifikaci přístroje MRI (1,5 T) a programování před i po MRI vyšetření. Navíc úhrady od Medicare byly omezeny pouze na implantované přístroje ve schválených klinických studiích ([https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/MRA\\_MRI.html](https://www.cms.gov/Medicare/Coverage/Coverage-with-Evidence-Development/MRA_MRI.html)). I tak se však zdá, že v těchto limitacích lze provádět vyšetření magnetickou rezonancí i u pacientů s PPM nebo ICD.

Mark S. Link, NEJM Journal Watch

## Edoxaban má své výhody...

### POKRAČOVÁNÍ ZE STRANY C4

Rozdíly mezi oběma skupinami nebyly zjištěny ani v sekundárním kompozitním cílovém ukazateli (rekurentní VTE a úmrtnost z jakýchkoli příčin), ani v úmrtnosti z jakýchkoli příčin. Podobné nálezy byly u nemocných léčených pro plicní embolii. „Non-inferiorita edoxabanu pro účinnost byla jednoznačně potvrzena, a to i u nemocných léčených nižší dávkou,“ řekla doc. Karetová.

U bezpečnosti byla potvrzena superiorita edoxabanu. Primárním cílovým ukazatelem bezpečnosti bylo klinicky relevantní krvácení (závažné nebo méně závažné klinicky relevantní). Při jeho hodnocení bylo zjištěno, že při léčbě edoxabanem došlo k významnému snížení rizika krvácení ( $p = 0,004$  pro superioritu). I zde byl přítom warfarin relativně dobře kontrolovaný – medián TTR byl 63,5 procenta.

Podle doc. Karetové zajímavé výsledky přineslo sledování podskupiny nemocných s plicní embolií. „Víme, že tito pacienti mají horší prognózu, pokud je zvýšená koncentrace NT-proBNP. I proto se tento parametr ve studii sledoval – byl stanoven u 90 procent nemocných s plicní embolií, patologická hodnota NT-proBNP nad 500 pg/ml byla zjištěna u 28 procent z nich. Účinnost edoxabanu byla prokázána i u nemocných s plicní embolií a elevací NT-proBNP v intermediárním riziku. V této podskupině byla rekurence nemoci u warfarinu dvojnásobná oproti edoxabanu, ale šlo o velmi malá čísla.“

Hlavní závěry studie HOKUSAI-VTE shrnula doc. Karetová takto: „Edoxaban v základní dávce 60 mg jednou denně byl oproti konvenční léčbě non-inferiorní ve smyslu účinnosti, zároveň byl bezpečnější ve smyslu velkých a klinicky významných krvácení. Tento efekt byl konzistentní v různých podskupinách, včetně nemocných s plicní embolií. I nižší dávka edoxabanu byla bezpečnější než warfarin a měla současně zachovanou účinnost.“

### Větší využití antikoagulace přináší své ovoce

V závěrečné diskusi zazněl dotaz, jak dlouho má antikoagulační léčba trvat. U hluboké žilní trombózy je tato otázka do značné míry otevřená, u fibrilace síní je odpověď jednodušší. „Pokud má pacient rizika, má brát antikoagulant, což zpravidla znamená celoživotně,“ řekl prof. Kautzner.

Všichni mluvčí také odpovídali na otázku, kdo je ideální pacient pro léčbu edoxabanem. „Podle mého názoru je velmi silným parametrem pro volbu edoxabanu mimo jiné právě plicní embolie,“ uvedla doc. Karetová.

Prof. Kautzner v této souvislosti znovu podotkl, že ve studii ENGAGE AF-TIMI 48 byli zahrnuti nemocní s poměrně velkým rizikem. „A pokud funguje lék u rizikových pacientů, bude fungovat i u méně rizikových. Tento lék je tedy s výhodou možné využít u nemocného s vyšším rizikem krvácení, vhodnou populací jsou starší, fragilní pacien-

ti, kteří upřednostňují dávkování jednou denně.“ Prof. Špinarová zmínila, že fibrilace síní bývá častým doprovodným onemocněním u srdečního selhání, u těžších forem srdečního selhání jde až o polovinu nemocných: „Jedná se přitom většinou o starší polymorbidní nemocné, u nichž je problém polypragmatie. Kde to jde, snažíme se jejich léčbu maximálně zjednodušovat, a v tom nám edoxaban vychází vstříc.“

Běžná komedikace nemocného se srdečním selháním zahrnuje betablokátory, spironolakton, diuretika a inhibitory ACE nebo sartany. „U žádné z těchto lékových skupin není v souvislosti s podáváním edoxabanu problém interakce,“ doplnil prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc., MBA, předsedající symposia.

Prof. Kautzner upozornil na to, že ve vztahu fibrilace síní a srdečního selhání se často zaměňuje příčina a důsledek. „Fibrilace síní může být i důvodem selhávajícího myokardu. Když u některých nemocných vyléčíme fibrilaci, vyléčíme nebo podstatně zlepšíme i srdeční selhání. V praxi se na to zapomíná. Takoví pacienti se k nám dostávají a mnohdy vidíme, že se u nich nikdo nepokusil o kontrolu rytmu, nikdo se nesnažil o kardioverzi, nehledě na to, že i oni přicházejí bez antikoagulace.“

Podle prof. Táborského se ale povědomí o nutnosti antikoagulační léčby rychle zlepšuje. „Je to z velké části dáno nástupem NOAC. Tato léková skupina je stále rozšířenější, což samozřejmě zvyšuje náklady. Větší důraz na antikoagulaci ale přináší své ovoce,“ řekl na závěr symposia prof. Táborský. **lon**

## Clopidogrel některým pacientům příliš nepomůže, mají defektní gen

Čínská studie ukázala, že gen, jenž způsobuje ztrátu funkce enzymu pro vznik aktivního metabolitu clopidogrelu, negoval přínos tohoto protidestičkového léčiva pro sekundární prevenci cévní mozkové příhody.

Clopidogrel je protidestičkové léčivo užívané pro prevenci výskytu krevních trombů, např. u infarktu myokardu či cévní mozkové příhody (CMP). Aby clopidogrel mohl uplatnit své antikoagulační účinky, musí být v organismu konvertován na aktivní metabolit pomocí enzymu CYP2C19 v systému cytochromu P450. Ne u všech pacientů však clopidogrel působí se shodnou intenzitou. Polymorfismy v genu CYP2C19 totiž vedou k individuální variabilitě odpovědi na podaný clopidogrel.

Ve studii CHANCE si investigátoři dali za úkol posoudit, zda účinky clopidogrelu v prevenci cévní mozkové příhody se liší u pacientů s přítomností či nepřítomností alely způsobující ztrátu funkce enzymu – loss-of-function (LOF) alely, vedoucí k snížené nebo žádné odpovědi na clopidogrel.

Randomizovali celkem 5 170 čínských pacientů s akutní malou cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorní ischemickou atakou utrpenou během předchozích 24 hodin, kteří byli medikováni buď kombinovanou léčbou clopidogrelem spolu s kyselinou acetylsalicylovou (C + A), nebo kyselinou acetylsalicylovou (ASA) samotnou po dobu tří měsíců.

Již z dřívějšího sdělení bylo známo, že v celkové populaci zahrnuté ve studii došlo k redukci výskytu cévní mozkové příhody o 32 procent ve skupině léčené clopidogrelem spolu s ASA ve srovnání s monoterapií ASA (NEJM JW

Neurol Aug 2013 and N Engl J Med 2013;369:11).

V aktuální substudii bylo u 2 933 pacientů zjištěno, že jsou nositeli uvedené defektní LOF alely (byli definováni jako pacienti s alespoň jednou CYP2C19 LOF alelou).

Ve skupině s kombinovanou léčbou (C + A) měli z této léčby prospěch pouze pacienti bez LOF alely.

U pacientů, kteří nebyli nositeli této defektní alely, činila četnost výskytu CMP ve skupině s kombinovanou léčbou (C + A) 6,7 procenta ve srovnání s 12,4 procenta ve skupině se samotnou ASA (HR = 0,51; 95% CI 0,35–0,75).

U nositelů LOF alely činila četnost výskytu CMP 9,4 procenta u kombinované léčby (C + A) ve srovnání s 10,8 procenta u monoterapie ASA, nesignifikantní rozdíl (HR = 0,93; 95% CI 0,69–1,26). Obdobné výsledky byly pozorovány u kompozitního sekundárního ukazatele – iktus, infarkt myokardu, úmrtí z vaskulárních příčin.

Výskyt významného krvácení se nelišil v závislosti na přítomnosti LOF alely.

„Tato studie pěkně ilustruje potenciální význam farmakogenomiky v prevenci iktu,“ napsal Seemant Chaturvedi v komentáři pro NEJM Journal Watch. Všimá si ale toho, že frekvence LOF alely je zejména u východních Asiátů vysoká (59 procent v této studii). Význam těchto nálezů pro nečínské pacienty je podle něj nejasný. Podle něj by budoucí studie hodnotící clopidogrel v prevenci iktu měly využít i analýz genotypu. **red**

Zdroj: Wang Y et al. Association between CYP2C19 loss-of-function allele status and efficacy of clopidogrel for risk reduction among patients with minor stroke or transient ischemic attack. JAMA. 2016 Jul 5;316(1):70–78. doi: 10.1001/jama.2016.8662

## Nebojme se u LDL cholesterolu...

### POKRAČOVÁNÍ ZE STRANY C2

### Jak dostat cholesterol pod kontrolu u 99 procent nemocných

Na závěr též společně prezentace doc. Vrablík zmínil model, který dr. Irfan Khan zveřejnil na posledním zasedání Evropské kardiologické společnosti v Římě. Ten vycházel z obrovského množství dat amerických zdravotních pojišťoven. Podle tohoto modelu s využitím současných možností terapie statiny přibližně 70 procent pacientů může dosáhnout cílové hodnoty LDL-C pod 1,8 mmol/l. S přidáním ezetimibu tento podíl stoupá na 86 procent. Pro terapii inhibitory PCSK9 zbývá 14 procent nemocných. Tento kaskádovitý přístup by vedl k dosažení cílové hodnoty LDL-C pod 1,8 mmol/l u 99 procent všech pacientů.

„Statiny jsou léky první volby pro všechny, kteří mají vysoké a velmi vysoké KV riziko. Pokud nedosáhneme cíle, první lék, který dáváme do kombinace, je ezetimib,“ řekla na závěr prof. Rosolová.

### Jak číst v doporučených postupech

V druhé části symposia vystoupil prof. MUDr. Jaromír Hradec, CSc., rovněž z 3. interní kliniky 1. LF UK a VFN. Ten se podrobněji zaměřil na již zmíněná dva nové doporučené postupy ESC z loňského roku – guidelines pro léčbu dyslipidemií a druhé, širší, pro kardiiovaskulární prevenci. „Tyto guidelines jsou zaměřeny na reálný svět, jsou komplexní, poměrně uvažlivé a realistické. Jsou sice těžko realizovatelné beze zby-

ku, ale vytyčují správný směr,“ a zdůraznil, že až 80 procent kardiiovaskulárních příhod je preventabilních. „Dokazuje to i vývoj v České republice, kdy se nám podařilo kardiiovaskulární mortalitu snížit v řádu desítek procent,“ řekl na úvod.

Podle prof. Hradce vše začíná stanovením absolutního kardiiovaskulárního rizika, v Evropě se pro tento účel etabloval systém SCORE, který odhaduje pravděpodobnost, že u nemocného v následujících deseti letech dojde k fatální kardiiovaskulární příhodě. Zahrnuje tři ovlivnitelné rizikové faktory – kouření, krevní tlak a hodnotu cholesterolu, a dva faktory neovlivnitelné – věk a pohlaví. „Tento systém jistě není dokonalý, je ale intuitivní, snadno použitelný a je založen na multifaktoriální etiologii aterosklerózy. Jeden z jeho limitů představuje omezení na věk 40 až 65 let. To, že je někdo mladší, však ještě neznamená, že je nízkorizikový. U pacienta, který nemá rizikové faktory, riziko v čase příliš nestoupá, působí-li ale byt jen jeden rizikový faktor dlouhodobě, riziko roste významně,“ vysvětlil prof. Hradec.

Nové biomarkery jako natriuretické peptidy, homocystein, fibrinogen nebo CRP nejsou pro stratifikaci rizika doporučené, stejně jako sonografické měření intimomediální tloušťky na karotidách. „Velmi silným prediktorem kardiiovaskulárního rizika je však psychosociální a socioekonomický stav. I když je těžké je měřit, měli bychom je zohledňovat.“

Aktuální doporučení obsahují i tabulky systému SCORE, ve kterých je inkorporován HDL cholesterol. „Modifikaci rizika podle HDL cholesterolu se dostala dokonce třída doporučení I, tedy ta nejvyšší. Je však otázka, zda nám to skutečně přináší novou informa-

ci. Například podle jedné z analýz Copenhagen Population Prevention Study, která je založena na datech od 300 000 pacientů, koncentrace HDL cholesterolu už odhad stanovený podle systému SCORE dále nezpřesňuje,“ popsal prof. Hradec.

Režimová opatření jsou namíště u všech pacientů, pro modifikaci diety a fyzickou aktivitu s nejvyšším stupněm doporučení. „Poměrně ambivalentní přístup přetrvává k alkoholu, ten na jednu stranu zvyšuje koncentraci triglyceridů, na druhou stranu mírný příjem alkoholu zvyšuje HDL cholesterol. Guidelines tedy volí jakýsi kompromis, a tím je u mužů množství do 20 g na den, což odpovídá dvěma drinkům denně, u žen polovic.“

I prof. Hradec se zastavil u cílových hodnot pro LDL cholesterol. „V tom podle mého názoru nejsou nové guidelines příliš revoluční. Doporučení pro hypolipidemickou léčbu jsou jednoznačná. Na prvním místě jsou statiny, na druhém ezetimib, tam, kde je indikace, se mají podat fibráty, a až budou inhibitory PCSK9, nastoupí i ony. Máme doklady z velké metaanalýzy souboru více než 174 000 nemocných, že snížení LDL cholesterolu o 1 mmol/l znamená snížení výskytu velkých kardiiovaskulárních příhod zhruba o pětinu.“

Na závěr si vzal slovo ještě předsedající symposia prof. Češka: „Hodnota 1,8 mmol/l je stanovena racionálně jako cílová hodnota LDL-C pro nemocné v nejvyšším riziku. Měli bychom se snažit dosahovat hodnot ještě nižších – i pro tuto snahu máme oporu v datech. Mnohem více bychom při tom měli využívat kombinaci léků, tak jak je dostupná, tedy statin s ezetimibem a v budoucnosti tyto léky v kombinaci s inhibitory PCSK9.“ **lon**