



## Lipidy a ateroskleróza – vše vyřešeno?

„This is not the end...“ hřímal po vyhrané bitvě u El Alameinu Winston Churchill. „To není konec, to není dokonce ani začátek konce, ale..., snad, je to alespoň konec začátku“. Správně tušil (nebo spíš věděl), že od prvního velkého vítězství spojenců v Severní Africe bude ještě dlouhá cesta k vítěznému konci celé druhé světové války.

Proč začínáme zamyšlení nad současnou situací v oblasti aterosklerózy, hyperlipoproteinemií a prevence kardiovaskulárních onemocnění právě tímto slavným citátem? Je to proto, že se možná naše problematika dostává do podobné situace v boji s kardiovaskulárními onemocněními, v jaké byli spojenci v roce 1942. Celé předložené číslo AtheroReview je naplněno optimizmem. Vidíme „velká vítězství“ ve výsledcích studií FOURIER, PRECISE IVUS I a dalších, pokroky ve farmakologické a nefarmakologické léčbě. Progres v oblasti lipidů a aterosklerózy je patrný i na poli vědy a výzkumu. Od genetiky, biochemie, nových riziko-

vých faktorů (nebo alespoň nových markerů) k racionální, přesné a včasné diagnostice již preklinických forem srdečních a cévních onemocnění. Kde se tedy bere moje, snad ne skepse, ale přece jen určitá opatrnost v hodnocení? Začneme postupně.

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) představují celosvětově stále nejvýznamnější příčinu úmrtí. V mnoha zemích (naštěstí už nikoliv v zemi naší) dochází stále k jejich nárůstu. Ten se často pojí (v určitých regionech světa) se zvyšující se životní úrovní, v některých nejvyspělejších zemích dochází ke vzestupu KVO v určitých věkových a socioekonomických skupinách především v souvislosti s nesprávnou životosprávou (dietou i sedavým způsobem života, částečně i kouřením). To vše by ale byly pravděpodobně faktory vratné a měli bychom se s nimi umět vyrovnat edukací a zřejmě i rozšířením terapie.

Stále platí, že z hlediska ovlivnění KV-morbidity a mortality mají největší význam preventivní opatření. Preventivní opatření na úrovni populace, a samozřejmě individuální ovlivnění rizikových faktorů (RF), zejména léčba hyperlipoproteinemií (HLP), hypertenze (HT) a závislosti na tabáku. Pro možnost ovlivnění KV-rizika léčbou dalšího z nejvýznamnějších RF – diabetes mellitus (DM) nebyla po dlouhou dobu žádná významná evidence. V zásadě platilo, že u diabetika jsme dokázali ovlivnit významně jeho riziko (léčbou HLP a HT), vlastní antidiabetická léčba neměla z hlediska snížení KV-rizika důkazy. I to se v posledních letech změnilo. Zejména dvě skupiny léků, glifloziny a GLP1-analoga prokázaly ve velkých intervenčních studiích, že nejen zlepšují kompenzaci DM, ale současně snižují výskyt KV-příhod. Pro léčbu HT a různé skupiny antihypertenziv máme samozřejmě již dlouho dostatek důkazů. (Asi bych si měl odpustit otázku: co je důležitější – HLP nebo hypertenze? A jaká léčba má větší význam? Ale raději na ni neutrálně odpovím, že oba tyto RF jsou velmi významné, oba je musíme ovlivnit, a je výhodné, když léčbu zahajujeme současně.) V každém případě je předložené číslo AtheroReview věnováno především lipidům a léčbě HLP, a proto se zaměřím v dalším textu především na ně.

Již v roce 1984 prokázala cholesteryaminová studie, že čím více snížíme hladinu LDL-C, tím více zredukujeme výskyt KV-příhod. Dnes jsou základním pilířem léčby HLP v prevenci KVO samozřejmě statiny. Když v roce 1994 studie „4S“ prokázala pokles nejen výskytu KV-příhod, ale i 30% snížení celkové mortality, stáli jsme na začátku nové epochy. Statinové studie přicházely jedna za druhou a prokazovaly účinky léčby u různých skupin nemocných a v různých indikacích. Bez pochyb lze tvrdit, že statiny (často přirovnávané k antibiotikům) představují nejvíce „evidence based“ léčbu nejen v preventivní kardiologii. Analýzy fibrátových studií prokázaly účinky této skupiny léků u aterogenní dyslipidemie, a i když výsledky studií nelze srovnat s výše zmíněnými statiny, fibráty lze směle srovnávat s mnoha běžně akceptovanými lékovými skupinami, pokud jde o zlepšení prognózy nemocných. Přibýlo důkazů pro zatím jediný lék, který inhibuje vstřebávání cholesterolu ve střevě, pro ezetimib. Pro ten máme data nejen ze studie IMPROVE IT, ale i ze studie PRECISE IVUS (kombinace atorvastatin + ezetimib), která popisuje redukcii objemu ateromového plátu na koronárním řečišti při opravdu velmi účinném snížení hladiny LDL-C.

Tématem číslo jedna jsou v poslední době v této oblasti PCSK9-inhibitory. Jako první prokazuje pozitivní ovlivnění koronární aterosklerózy studie GLAGOV s evolokumabem. A velká, morbiditní studie FOURIER přináší již po 2 letech statisticky významný 20% pokles výskytu infarktů, cévních mozkových příhod a KV-úmrtí.

Jde o úžasná data. Naprosto souhlasím. Ale také souhlasím s W. Churchilllem, že zdaleka nejsme na konci, ale že jsme snad již významně pokročili od počátku v naší snaze a v boji proti aterosklerózou podmíněným KV-onemocněním. Výše uvedené výsledky jsou fascinující, skvělé. Hovoříme o desítkách procent poklesu výskytu KV-onemocnění. Je tu ale jedno velké ALE. Nebo spíš několik ALE.

Popisovaná redukce procent je udávána v relativních procentech (stejně jako v dalších studiích a ve všech oborech) a absolutní pokles se k desítkám procent dostává v součtu!

Vzpomínáte si na ještě nedávno hodně propagovaný koncept reziduálního KV-rizika? Reziduální riziko zatím stále zůstává i po ovlivnění všech známých RF ideální a maximální léčbou. Dokážeme snížit příhody o desítky procent, další desítky procent ale proběhnou navzdory současné léčbě.

Pacienti jsou v klinických studiích neuvěřitelně dobře léčeni. Podívejme se na výsledky studie FOURIER. Ale i u nemocných, u kterých se LDL-C podařilo snížit pod 1 mmol/l, docházelo ke KV-příhodám.

Pacienti jsou v klinických studiích neuvěřitelně dobře léčeni. Podívejme se na výsledky studie FOURIER. Protidestičkovou léčbu užívalo 93 % nemocných, betablokátory bylo léčeno 76 %, ACE inhibitory pak mělo v medikaci 78 % pacientů. Statiny ve vysoké dávce užívalo skoro 70 % a středně dávkované přes 30 % pacientů. Polovina nemocných pak užívala navíc studiovou medikaci, až neuvěřitelně účinný inhibitor PCSK9. Přesto bylo analyzováno téměř 3 000 příhod! Ano, nemocných bylo téměř 30 000, šlo o rizikovou populaci... Na druhé straně je třeba zdůraznit, že příhod bylo opravdu statisticky i klinicky významně méně v evolokumabové větvi.

V zásadě jsem reálný člověk a akceptuji fakt, že lidé jsou smrtelní. Z trochu jiného úhlu pohledu je ale třeba připustit, že bychom neměli přeceňovat naše současné úspěchy, které jsou jistě nepochybnitelné, a měli bychom pokračovat ve snaze co nejvíce zlepšit prognózu našich nemocných.

Číslo AtheroReview, které právě společně otevíráme, může být dokladem, že se toho děje opravdu hodně. Mnozí čtenáři měli také možnost účastnit se Evropského kongresu o ateroskleróze, který se po více než 10 letech konal opět v Praze. Jako klinik už pomalu (respektive rychle) přestávám rozumět molekulárně genetickým studiím, jen chápu, že z nich někteří moudřejší kolegové vycházejí při budování teorií, které se posléze uplatní i v klinické medicíně a každodenní praxi. Podobně je tomu i ve studiu markerů a biochemických souvislostí etiopatogeneze aterosklerotického procesu. Nakonec ale opravdu mnohé ryze výzkumné programy skončí klinicky a my se můžeme jen těšit z toho, jak se zpřesňují a zdokonalují i praktické výstupy, jak se otevírají nové diagnostické i léčebné cesty.

Moje zamyšlení by tedy rozhodně nemělo znamenat skepsi k současnému stavu naší problematiky. Začal jsem citátem W. Churchilla, tak se k němu ještě kraťoune vrátím. Pesimista vidí obtíž při každé příležitosti. Optimista vidí příležitost při každé obtíži. Budme tedy optimisty. Využívejme možnosti, které nám současná medicína nabízí (není jich málo), a snažme se být aktivními účastníky dalšího vývoje.

Přejeme nám všem hezké čtení!

Daniel Pella  
spolueditor tohto vydání  
Bratislava, máj 2017

Richard Češka  
editor tohto vydání  
Praha, květen 2017