

Observační studie léčby dyslipidemie v České republice

Observational study of dyslipidemia management in the Czech Republic

Lukáš Zlatohlávek¹, Michaela Šnejdrová¹, Ian Bridges², Romana Šindelářová³

¹III. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

²Amgen Limited, Cambridge, Velká Británie

³Amgen s.r.o., Praha

✉ doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D. | lukas.zlatohlavek@lf1.cuni.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce/Doručené do redakcie/Received 12. 7. 2019

Přijato po recenzi/Prijaté po recenzii 28. 8. 2019

Abstrakt

Úvod: Retrospektivní a prospektivní observační studie léčby dyslipidemie u pacientů ve vysokém a velmi vysokém kardiovaskulárním (KV) riziku byla provedena v Bulharsku, České republice (ČR), Chorvatsku, Polsku, Rumunsku, na Slovensku a v Izraeli. Uvádíme analýzu české subpopulace pacientů z této studie. **Metody:** Do studie byli zařazeni dospělí pacienti, kteří navštívili svého lékaře v 11 centrech v ČR v období od června do prosince 2016, měli stanovenou hodnotu LDL-cholesterolu (LDL-C) a dokumentovanou hypolipidemickou terapii. Údaje byly získány ze zdravotní dokumentace z období 12 měsíců před zařazením do studie a následného až 6měsíčního prospektivního sledování. **Výsledky:** Z počtu 201 českých pacientů průměrného věku $67,3 \pm 11,01$ let bylo 128 v sekundární prevenci, 32 po STEMI, 90 mělo diabetes mellitus a 27 familiární hypercholesterolemii. 28 pacientů (13,9 %) bylo podle definice ESC/EAS klasifikováno do podskupiny s vysokým a 173 (86,1 %) s velmi vysokým rizikem KV-rizikem. U 135 pacientů (67,2 %) byla doba od diagnózy ≥ 5 let. Téměř všichni pacienti užívali statiny (192, tj. 95,5 %), ale pouze 40,8 % ($n = 82$) bylo léčeno vysoce intenzivními dávkami. Ezetimib byl kombinován se statinem u 18,4 % pacientů ($n = 37$). 46,4 % pacientů ve vysokém riziku dosáhlo během studie doporučené hodnoty LDL-C $< 2,6$ mmol/l. 56,1 % pacientů ve velmi vysokém riziku dosáhlo cílové hodnoty LDL-C $< 1,8$ mmol/l. Průměrná hodnota LDL-C při prvním testování retrospektivního období byla $2,55 \pm 1,10$ mmol/l. **Závěr:** Sérové koncentrace LDL-C v této studii převyšovaly úroveň doporučenou pro prevenci fatálních KV-příhod u přibližně poloviny českých pacientů ve vysokém a velmi vysokém KV-riziku. U velké části pacientů nebyly vyčerpány všechny dostupné terapeutické možnosti.

Klíčová slova: dyslipidemie – kardiovaskulární příhody – kardiovaskulární riziko – LDL-cholesterol

Abstract

Introduction: A retrospective/prospective observational study was conducted to explore the current management of dyslipidemia in high and very high cardiovascular (CV) risk patients in Bulgaria, Czech Republic (CR), Croatia, Poland, Romania, Slovakia and Israel. We present data from the Czech subpopulation of the study. **Methods:** Adult patients who attended their physician between June and December 2016 were enrolled at 11 sites in the CR if they were receiving lipid-modifying therapy and had a record of their LDL-C levels. Data were collected from medical records of the 12 months before enrolment. Prospective follow up lasted for up to 6 months. **Results:** Out of the 201 Czech patients, mean age 67.3 years (SD 11.01), 128 were receiving LMT in secondary prevention, 32 after STEMI, 90 had diabetes and 27 familial hypercholesterolemia. 28 (13.9%) were classified as high risk and 173 (86.1%) as very high risk according to the ESC/EAS guidelines. Time since diagnosis was ≥ 5 years in 135 patients (67.2%). Almost all patients (192; 95.5%) were receiving statins, however, only in 40.8% ($n = 82$) high-intensity dosing regimen was prescribed. 18.4% of patients ($n = 37$) were treated with ezetimibe in combination with statins. 46.4% of high risk patients achieved their recommended LDL-C level < 2.6 mmol/L and 56.1% of very high risk patients achieved the target of < 1.8 mmol/L. Mean LDL-C at the first visit of the retrospective period was 2.55 mmol/L (SD 1.10). **Conclusions:** The LDL-C serum concentrations were higher than the target recommended for pre-

vention of fatal CV events in approximately a half of the Czech patients in high and very high CV risk. A large proportion of patients did not benefit from all available treatment options.

Key words: cardiovascular events – cardiovascular risk – dyslipidemia – LDL-cholesterol

Úvod

Dyslipidemie patří k modifikovatelným rizikovým faktorům kardiovaskulárních onemocnění (KVO), která jsou hlavní příčinou smrti v ekonomicky rozvinutých zemích [1]. Hypolipidemická léčba snižující sérovou koncentraci LDL-cholesterolu (LDL-C) riziko KVO významně redukuje [2]. Míra redukce rizika je úměrná poklesu LDL-C. Podle metaanalýzy 21 randomizovaných studií bylo riziko velkých cévních příhod (velké koronární příhody, koronární revaskularizace a cévní mozkové příhody) v každém roce sledování o 20 % nižší s každým snížením LDL-C o 1 mmol/l [3]. Tomu odpovídají doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS), která stanovují cílové hodnoty LDL-C pro pacienty s dyslipidemií podle jejich rizika fatálního KVO v období následujících 10 let. V roce 2011 byla doporučená cílová hladina LDL-C < 2,5 mmol/l pro pacienty s vysokým KV-rizikem (VR) a < 1,8 mmol/l pro pacienty s velmi vysokým rizikem (VVR) [4]. V roce 2016 byla upravena hraniční hodnota pro VR na 2,6 mmol/l (tab. 1) [2].

Observační studie a průzkumy ukazují, že v praxi často nejsou pacienti léčeni tak, aby koncentrace LDL-C odpovídala doporučením [5–7]. O léčbě pacientů žijících v zemích střední a východní Evropy je ve srovnání se západní Evropou a Spojenými státy publikováno méně informací.

Proto byla provedena observační studie v Bulharsku, České republice (ČR), Chorvatsku, Polsku, Rumunsku, na Slo-

vensku a v Izraeli s cílem zjistit bližší informace o léčbě dyslipidemií (obr) [8]. Jejím výsledkům pro českou subpopulaci se věnujeme v následujícím článku.

Metody

Do této retrospektivní a prospektivní neintervenční, observační studie byli zahrnuti dospělí pacienti s diagnózou dyslipidemie ve VR nebo VVR [2], kteří navštívili v době náboru

Obr. | Země zařazené do regionální studie 377



Tab. 1 | Cílové hodnoty LDL-C podle KV-rizika doporučené European Society of Cardiology (ESC) a European Atherosclerosis Society (EAS). Upraveno podle [2]

| KV-riziko | velmi vysoké riziko | vysoké riziko | střední | nízké |
|-------------------------------------|--|---|---------------|------------|
| cílová hodnota LDL-C | < 1,8 mmol/l <i>nebo</i> snížení o 50 % při výchozí hodnotě 1,8-3,5 mmol/l | < 2,6 mmol/l <i>nebo</i> snížení o 50 % při výchozí hodnotě 2,6-5,2 mmol/l | < 3 mmol/l | < 3 mmol/l |
| SCORE 10letého rizika fatálního KVO | ≥ 10 % | ≥ 5 % a < 10 % | ≥ 1 % a < 5 % | < 1 % |
| charakteristika | KVO diagnostikováno klinicky <i>nebo</i> zobrazovacími metodami včetně anamnézy IM, AKS, koronární revaskularizace, koronárního bypassu, revaskularizace jiné tepny, CMP, TIA, PAO a signifikantního nálezu na KG <i>nebo</i> na USG karotid | Výrazně zvýšené rizikové faktory, především cholesterol > 8 mmol/l nebo krevní tlak nejméně 180/110 mm Hg | | |
| | DM s orgánovým poškozením, s PU <i>nebo</i> ve spojení s RF (kouření, hypertenze, dyslipidemie) | DM (s výjimkou některých mladých lidí s DM1T, kteří mohou být v nízkém <i>nebo</i> středním riziku) | | |
| | závažné CKD (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) | středně závažné CKD (GFR 30-59 ml/min/1,73 m ²) | | |

AKS – akutní koronární syndrom CKD – chronic kidney disease/chronické onemocnění ledvin CMP – cévní mozková příhoda DM – diabetes mellitus DM1T – diabetes mellitus 1. typu KG – koronarografie IM – infarktu myokardu PAO – periferní arteriální onemocnění PU – proteinurie RF – rizikový faktor SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation TIA – tranzitorní ischemická ataka USG – ultrasonografie

svého ošetřujícího lékaře (kardiologa, diabetologa, lipidologa nebo internistu), měli stanovenou hodnotu LDL-C a dokumentovanou hypolipidemickou léčbu (účinnou látku a dávku). Informace byly shromážděny z lékařských záznamů z doby 12 měsíců před nábořem a až 6 měsíců po nábořu. Pacienti poskytl informovaný souhlas. Ti, kteří byli léčeni pro dyslipidemii v rámci intervenčního klinického hodnocení, byli vyloučeni.

Cíle

Primárním cílem studie bylo zjistit, kolik procent pacientů dosahuje cílové hladiny LDL-C < 2,5 mmol/l a < 1,8 mmol/l odpovídající doporučením ESC/EAS podle úrovně KV-rizika [4]. Vzhledem ke změně doporučené hladiny pro pacienty ve VR z < 2,5 mmol/l na < 2,6 mmol/l v roce 2016 uvádíme výsledky podle aktualizované hranice (tab. 1) [2].

Jako sekundární cíle studie byly sledovány kromě koncentrace LDL-C v séru také výskyt KV-příhod a KVO, hospitalizace z důvodu KVO a hypolipidemická léčba (účinná látka, dávkování a jejich změny).

Podskupiny

Kromě rozdělení podle KV-rizika byly analyzovány také podskupiny pacientů v sekundární prevenci, po infarktu myokardu s elevací ST-segmentu (STEMI), s diagnózou diabetes mellitus, s familiární hypercholesterolemií (FH) a se statinovou intolerancí (SI).

Pro zařazení do podskupiny s FH nebylo vyžadováno, aby pacient v době nábořu splňoval kritéria DLCN (Dutch Lipid Clinic Network) [9]. Investigátor ve studijní dokumentaci uvedl, zda má pacient diagnózu FH.

Podskupina se SI sestávala z pacientů, u kterých se vyskytly její klinické příznaky nebo laboratorní známky, ale

Tab. 2 | Centra studie seřazená sestupně podle počtu zařazených pacientů

| | |
|--|--|
| Polišská nemocnice s.r.o. | |
| Všeobecná fakultní nemocnice v Praze | III. interní klinika endokrinologie a metabolismu |
| Interní ambulance, Uherské Hradiště | MUDr. Nina Zemková, s.r.o. |
| Nemocnice Pardubického kraje a.s., Svitavská nemocnice | Interní oddělení |
| Fakultní nemocnice Brno | Interní kardiologická klinika |
| Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně | II. interní klinika |
| Fakultní nemocnice Hradec Králové | III. interní gerontometabolická klinika |
| Fakultní nemocnice v Motole, Praha | Interní klinika 2. LF UK a FN Motol |
| Poliklinika Praha 13 | interní a kardiologická ambulance |
| Privátní interní ambulance, Brno | MUDr. Alexandra Ludková |
| Fakultní nemocnice Plzeň | II. interní klinika, Centrum preventivní kardiologie |

jejich detailní specifikace byla uvedena jen v některých případech.

Výsledky

Studijní populace

V období od června do prosince 2016 bylo na 11 pracovištích v ČR (tab. 2) zařazeno celkem 201 pacientů průměrného věku $67,3 \pm 11,01$ let. Jejich vstupní demografické a klinické údaje jsou shrnuty v tab. 3 a rizikové faktory životního stylu jsou uvedeny v tab. 4.

28 pacientů (13,9 %) bylo klasifikováno do podskupiny s vysokým KV-rizikem (VR) a 173 (86,1 %) s velmi vysokým rizikem (VVR).

Přibližně u dvou třetin pacientů (67,2 %; n = 135) uplynulo od diagnózy dyslipidemie alespoň 5 let.

128 pacientů bylo léčeno v rámci sekundární prevence KV-příhod. U 90 byl diagnostikován DM a u 27 FH. 32 prodělalo před zařazením STEMI. U 16 pacientů (8,0 %) byla zaznamenána SI.

Hladiny LDL-cholesterolu

46,4 % pacientů ve VR (13/28; 95% CI 27,51–66,13) dosáhlo doporučené hladiny LDL-C < 2,6 mmol/l. Z pacientů ve VVR byla koncentrace LDL-C snížena dostatečně; tedy < 1,8 mmol/l; u 56,1 % (97/173; 95% CI 48,33–63,59). Podíl pacientů, u kterého bylo dosaženo cílových hladin LDL-C podle jejich KV-rizika, je znázorněn v grafu 1.

Tab. 3 | Vstupní demografické a klinické údaje (n = 201)

| | n/n | n (%) |
|-------------------------------|----------------|------------------|
| počet mužů/ žen | | 131/70 |
| věk (roky) | průměr ± SD | 67,3 ± 11,01 |
| | medián (Q1-Q3) | 69,0 (62,0–74,0) |
| | rozmezí hodnot | 21–92 |
| doba od diagnózy dyslipidemie | < 1 rok | 11 (5,5 %) |
| | ≥ 1 < 2 roky | 10 (5,0 %) |
| | ≥ 2 < 5 let | 24 (11,9 %) |
| | ≥ 5 let | 135 (67,2 %) |
| podskupina | údaj chybí | 21 (10,4 %) |
| | SP | 128 (63,7 %) |
| | DM | 90 (44,8 %) |
| | STEMI | 32 (15,9 %) |
| | FH | 27 (13,4 %) |
| KV-riziko | SI | 16 (8,0 %) |
| | vysoké | 28 (13,9 %) |
| | velmi vysoké | 173 (86,1 %) |

DM – diabetes mellitus FH – familiární hypercholesterolemie SP – sekundární prevence SI – statinová intolerance STEMI – infarkt myokardu s elevací ST-úseku

V podskupině s FH byla odpovídající cílová hodnota LDL-C zaznamenána u 3 z 9 pacientů ve VR a u 7 z 18 pacientů ve VVR (graf 2).

Graf 3 ukazuje průměrné hladiny LDL-C při první a poslední návštěvě retrospektivního a prospektivního období u všech pacientů a pro jednotlivé podskupiny.

Průměrná hladina při prvním a posledním pozorování retrospektivního období byla $2,55 \pm 1,10$ mmol/l a $2,24 \pm 0,88$ mmol/l. Hladiny byly vyšší v podskupině s FH: $3,04 \pm 1,28$ a $2,74 \pm 0,99$ mmol/l. U všech podskupin byly průměrné koncentrace LDL-C při posledním hodnocení nižší než při prvním, což je třeba interpretovat s ohledem na to, že u některých pacientů byl k dispozici pouze jeden údaj pro dané období a ten byl označen jako první návštěva.

Graf 4 znázorňuje detaily koncentrací LDL-C v nejpočetnější podskupině pacientů léčených v sekundární prevenci.

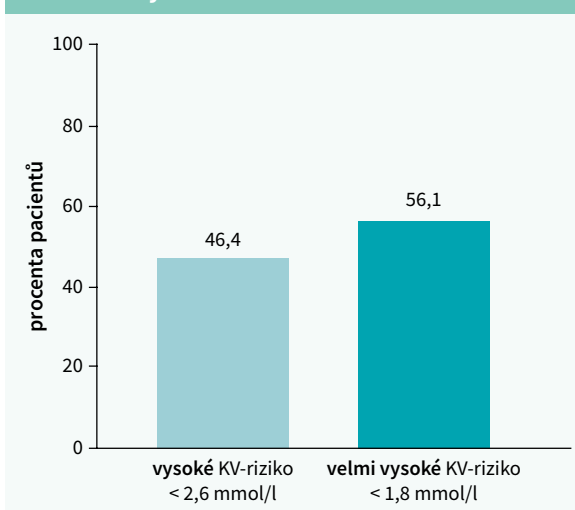
Hypolipidemická léčba

Téměř všichni pacienti (192; 95,5 %) byli při první návštěvě léčeni statiny, buď v monoterapii (142; 70,7 %), nebo v kombinaci s jinými hypolipidemiky (50; 24,9 %), tab. 5. Vysoce intenzivní statinovou léčbu (atorvastatin 40–80 mg nebo rosuvastatin 20–40 mg) však užívalo pouze 82 pacientů (40,8 %), tab. 6. Dalšími zaznamenanými hypolipidemiky

byly ezetimib (5 nebo 10 mg, n = 41) a fenofibrát v různých lékových formách a technologických úpravách (mikronizace nebo nanočástice, n = 29). U 40 (19,9 %) pacientů byl ezetimib kombinován s dalším hypolipidemikem, u 37 (18,4 %) se statinem.

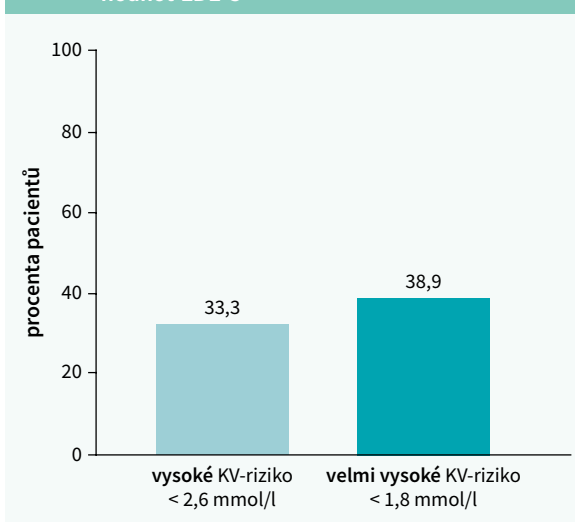
Ze 128 pacientů léčených v sekundární prevenci byl 27 (21,1 %) předepsán ezetimib a 7 fenofibrát (5,5 %). Z 16 pacientů, u kterých lékař uvedl SI, bylo 8 léčeno ezetimibem

Graf 1 | Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C



Podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C: VR 46,4 % (95% CI 27,51–66,13; n = 13/28); VVR 56,1 % (95% CI 48,33–63,59; n = 97/173)

Graf 2 | Podíl pacientů s familiární hypercholesterolémií, u kterých bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C



Podíl pacientů s familiární hypercholesterolémií, u kterých bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C: VR 33,3 % (95% CI 7,5–70,1; n = 3/9); VVR 38,9 % (95% CI 17,3–64,3; n = 7/18)

Tab. 4 | Faktory životního stylu (n = 201)

| | | n |
|-------------------------------------|---------------------------|--------------|
| kuřák | ano | 22 (11,0 %) |
| | ne | 148 (73,6 %) |
| | údaj chybí | 31 (15,4 %) |
| exkuřák | ano | 47 (23,4 %) |
| | ne | 109 (54,2 %) |
| | údaj chybí | 45 (22,4 %) |
| alkohol \geq 3 jednotky/den | ano | 2 (1,0 %) |
| | ne | 162 (80,6 %) |
| | údaj chybí | 37 (18,4 %) |
| nízkokalorická dieta | ano | 57 (28,4 %) |
| | ne | 101 (50,2 %) |
| | údaj chybí | 43 (21,4 %) |
| dieta s nízkým obsahem cholesterolu | ano | 148 (73,6 %) |
| | ne | 28 (13,9 %) |
| | údaj chybí | 25 (12,4 %) |
| fyzická aktivita | málo/ žádná | 45 (22,4 %) |
| | lehká (1–3 dny v týdnu) | 42 (20,9 %) |
| | střední (3–5 dní v týdnu) | 38 (18,9 %) |
| | vysoká (6–7 dní v týdnu) | 7 (3,5 %) |
| | údaj chybí | 69 (34,3 %) |

a 5 fenofibrátem. Z 27 pacientů s FH 13 užívalo statin v monoterapii, u 10 byl přidán ezetimib a u 6 byl zvolen fenofibrát.

U 26 (12,9 %) pacientů bylo během sledování modifikováno dávkování, většinou kvůli nedostatečnému účinku, méně často pro bolesti a slabost svalů. U 11 (5,5 %) pacientů byla v průběhu studie změněna účinná látka.

Kardiovaskulární onemocnění a příhody

KVO a příhody se vyskytly před zařazením do studie u 132 pacientů (65,7 %), a to v počtu 1 až 5. U 21 pacientů (10,5 %) byly nově zaznamenány během doby sledování (počet 1–3). Podrobnější data jsou uvedena v tab. 7.

Hospitalizace

V průběhu studie bylo 18 (9,0 %) pacientů hospitalizováno pro KV-příhodu nebo KVO. Ve 3 případech byla provedena koronární revaskularizace a v 1 pouze pokus o ni. U 3 pacientů byl důvodem hospitalizace infarkt myokardu, u dalších

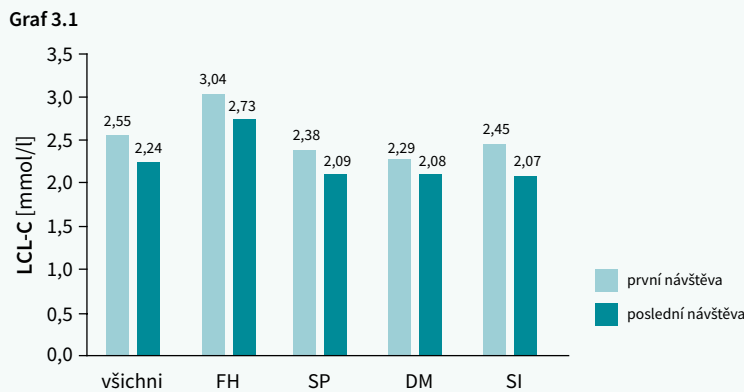
3 pacientů srdeční selhání, u 2 pacientů se jednalo o CMP. Dalšími důvody hospitalizace byly – transienční ischemická ataka, nestabilní angina pectoris, bypass s operací mitrální chlopně, endarterektomie a. carotis, perkutánní revaskularizace pro PAD a konzervativní léčba 60% koronární stenózy – a ty se týkaly pouze jednotlivých pacientů.

Diskuse

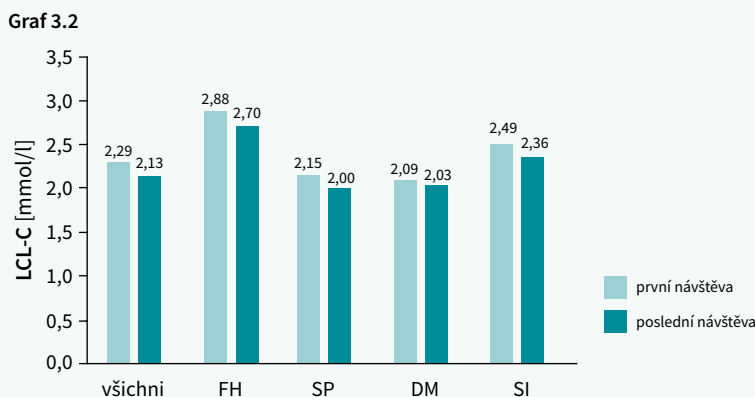
Tato observační studie byla provedena za účelem získání bližších informací o současné hypolipidemické léčbě pacientů s dyslipidemií ve vysokém nebo velmi vysokém riziku fatálních KV-příhod. U většiny zařazených pacientů byla míra rizika velmi vysoká, což odráží skutečnost, že studie v ČR probíhala na specializovaných pracovištích. Vysokému riziku odpovídá i výskyt KV-příhod u 21 (10,4 %) pacientů v průběhu poměrně krátké doby sledování. Nejpočetnější podskupina pacientů byla sledována v rámci sekundární prevence. Přesto pouze přibližně polovina českých paci-

Graf 3 | Průměrné hladiny LDL-C u všech pacientů a v podskupinách při první a poslední návštěvě retrospektivního (A) a prospektivního (B) období

Graf 3.1 – retrospektivní období (první návštěva: n = 201; poslední návštěva: n = 173)



Graf 3.2 – prospektivní období (první návštěva: n = 190; poslední návštěva: n = 97)



Pokud byla zaznamenána pouze jedna hodnota v daném období, je uvedena jako hodnota při první návštěvě.

FH – familiární hypercholesterolemie DM – diabetes mellitus SI – statinová intolerance SP – sekundární prevence

entů měla hladinu LDL-C na doporučené úrovni. Konkrétně u 46,4 % pacientů skupiny ve VR byla koncentrace LDL-C snížena na hodnotu < 2,6 mmol/l a u 56,1 % pacientů ve VVR na hodnotu < 1,8 mmol/l.

Kromě ČR se studie zúčastnilo dalších 6 zemí s celkovým počtem 1 244 pacientů [8]. V regionální studii byla u vysoce rizikových pacientů koncentrace LDL-C odpovídající doporučením z roku 2016, tedy hodnotě < 2,6 mmol/l zjištěna ve 28,5 % případů. V podskupině velmi vysoce rizikových byla hypolipidemická léčba dostatečná u 42,0 % s hladinou LDL-C < 1,8 mmol/l.

Ačkoli česká subpopulace pacientů dosahovala cílových hodnot častěji než celá populace regionální studie, nelze považovat za uspokojivé, že byla hladina LDL-C snížena na doporučenou hodnotu pouze u přibližně poloviny pacientů vzhledem k vysoké míře rizika KV-příhody. Ovšem i velké mezinárodní studie poukazují na skutečnost, že u velké části rizikových pacientů s dyslipidemií není léčbou snížen LDL-C na doporučenou úroveň. Ve studii EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events) IV byly analyzovány údaje 6 648 pacientů s ICHS ve 24 evropských zemích. Po 6 a více měsících od propuštění z nemocnice byla zjištěna koncen-

trace LDL-C < 2,5 mmol/l u 57,8 % pacientů a < 1,8 mmol/l u 19,3 % pacientů [6]. Ve studii EUROASPIRE IV (n = 493) byla zjištěna hladina LDL-C < 1,8 mmol/l pouze u 23,5 % českých pacientů s hypolipidemickou léčbou v sekundární prevenci [10]. Podobně Dyslipidaemia International Study (DYSIS) došla k závěru, že pouze u 21,7 % vysoce rizikových a 38,0 % velmi vysoce rizikových pacientů s dyslipidemií z celkového počtu téměř 58 000 léčených statiny v Evropě, na Středním východě, v Kanadě, v Africe a v Asii byla sérová koncentrace LDL-C optimálně redukována [7]. Za klíčové faktory přispívající k nedostatečnému snížení LDL-C u pacientů léčených pro dyslipidemii bývá označováno nízké dávkování statinů, volba účinné látky s nižší intenzitou účinku, špatná adherence k léčbě a její vysazení [2,11,12].

Obzvláště vysokému riziku výskytu KV-příhod čelí pacienti s FH. Pro neléčené osoby s FH je riziko ICHS přibližně 10násobné ve srovnání s celkovou populací [13]. ČR je jednou z nejuspěšnějších zemí v oblasti záchytu diagnózy FH prostřednictvím programů jako je MedPed (Make Early Diagnoses to Prevent Early Deaths) [14] a ScreenPro FH, iniciativa EAS FH Studies Collaboration, jejímž cílem je vytvoření sítě specializovaných center v rámci střední a východní Evropy [15]. Přesto byla u českých pacientů s FH v této studii hladina LDL-C dostatečně nízká pouze ve 3 pří-

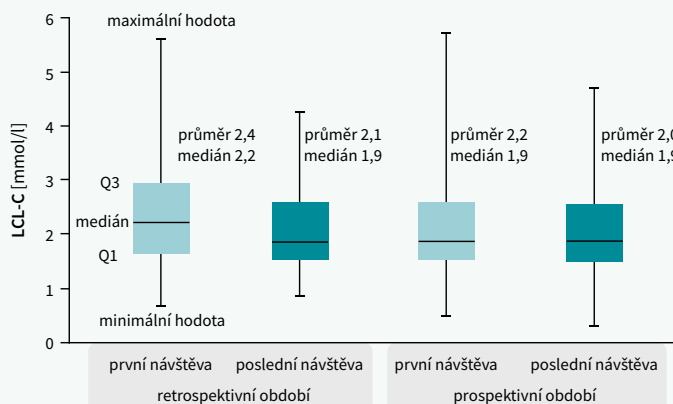
Tab. 5 | Hypolipidemická léčba

| léčba | všichni (n = 201) |
|---------------------------------|-------------------|
| statin celkem | 192 (95,5 %) |
| statin v monoterapii | 142 (70,7 %) |
| statin v kombinaci | 50 (24,9 %) |
| ezetimib celkem | 41 (20,4 %) |
| ezetimib v kombinaci | 40 (19,9 %) |
| fenofibrát celkem | 29 (14,4 %) |
| statin v kombinaci s ezetimibem | 32 (15,9 %) |
| fenofibrátem | 13 (6,5 %) |
| ezetimibem + fenofibrátem | 5 (2,5 %) |

Tab. 6 | Počet pacientů léčených statiny v dávkování s vysokou intenzitou

| | dávka (mg) | n = 201 |
|--------------|------------|--------------|
| atorvastatin | 40 | 31 (15,42 %) |
| | 60 | 3 (1,49 %) |
| | 80 | 11 (5,47 %) |
| rosuvastatin | 20 | 20 (9,95 %) |
| | 30 | 2 (1,00 %) |
| | 40 | 15 (7,46 %) |
| celkem | | 82 (40,8 %) |

Graf 4 | Sérové koncentrace LDL-C pacientů léčených v sekundární prevenci



padech z 9 osob ve vysokém KV-riziku a v 7 případech z 18 ve velmi vysokém riziku.

Ačkoli téměř všichni pacienti (96 %) užívali statiny, pouze u 40 % bylo předepsáno vysoce intenzivní dávkování. Jen u 18,4 % pacientů byl statin kombinován s ezetimibem, což pravděpodobně souvisí se zvyklostí volit ezetimib pouze v případech statinové intolerance, a to v monoterapii nebo v kombinaci s nízkou dávkou statinu, zatímco by mohl být častěji přidáván ke standardní nebo vysoké dávce statinu k dosažení dostatečného hypolipidemického efektu. Preskripční omezení sice v době průběhu studie nedovolovala českým praktickým lékařům, aby předepisovali ezetimib [16], ale tato studie v ČR neprobíhala v ambulancích praktických lékařů.

Lékaři uvedli SI u 16 (8 %) pacientů, což je menší podíl než 11–29 % v jiných observačních studiích, ze kterých nebyli vyřazeni pacienti s rizikem myopatií [17,18]. Nejčastěji uvedeným důvodem pro změnu léčby byla potřeba zvýšit účinek, svalové obtíže byly až na druhém místě.

67 % českých pacientů v této studii bylo léčeno pro dyslipidemii 5 a více let. V léčbě statiny je dobrá adherence a persistence spojena s nižším výskytem KV-příhod a s redukcí mortality z KV-příčin [19]. Adherence k léčbě statiny je častým problémem, především v primární prevenci [12]

a v pokročilejším věku [20]. Průměrný věk pacientů v této studii byl 67,3 let. V metaanalýze dat více než 3 miliónů pacientů ve 40 zemích ve věku vyšším než 65 let užívajících statiny činila míra adherence po 1 roce 59,7 % (v primární prevenci 47,9 % a v sekundární prevenci 62,3 %) a byla horší u pacientů ve věku nad 75 let než u věkové skupiny mezi 65 a 75 lety. Po 3 letech a po 10 a více letech klesala adherence na 55,3 %, respektive 28,4 %. Podíl pacientů perzistujících na léčbě 1 rok byl 76,7 % (v primární prevenci 76,0 % a v sekundární prevenci 82,6 %). Po 2 a 4 letech perzistence dosahovala již jen 68,1 % a 61,2 % [20].

V některých případech, zejména při velmi vysokých vstupních hodnotách LDL-C, se ovšem nedaří koncentraci LDL-C snížit na doporučenou úroveň ani při maximální tolerované dávce statinů a jejich kombinaci s ezetimibem. Léčba dyslipidemie byla v této studii sledována v době před schválením úhrady nové terapeutické možnosti, monoklonálních protilátek inhibujících protein konvertázu subtilizin kexin 9 (PCSK9i). Aplikují se subkutánně 1krát za 2 týdny nebo 1krát měsíčně. V randomizované studii FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Patients With Elevated Risk) s 27 564 pacienty vedlo zvýšení dostupnosti LDL-receptorů na povrchu buněk hepatocytů po přidání PCSK9i evolokumabu k léčbě statiny ke snížení LDL-C o 59 % k dosažení cílových hodnot u více než 80 % pacientů, a tím i k významnému poklesu rizika KV-příhod ve srovnání s placebem [21]. Podobně PCSK9i alirokumab ve studii ODYSSEY (n = 18 924) snížil koncentraci LDL-C o 55 % a signifikantně redukoval KV-riziko [22]. Výskyt svalových obtíží, nové diagnózy diabetu, neurokognitivních poruch, hemoragických cévních mozkových příhod a přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům byl podobně nízký u pacientů léčených PCSK9i jako ve skupině, které bylo podáváno placebo [21,22]. Prospektivní studie EBBINGHAUS (n = 1 974) přispěla k rozptýlení obav z nežádoucích neurokognitivních důsledků nízkých hladin LDL-C tím, že neprokázala rozdíl proti placebo u úspěšnosti pacientů léčených evolokumabem v testech kognitivních funkcí CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) [23].

K limitacím této observační studie patří nízký počet pacientů v některých podskupinách, jako jsou FH, SI a VR. Výsledky by měly být interpretovány s ohledem na heterogenitu pacientů, rozdíly v trvání hypolipidemické léčby a různý počet a časový odstup měření LDL-C u jednotlivých pacientů. Přestože do studie byli v ČR zařazeni pouze pacienti léčení v nemocnicích a ve specializovaných ambulancích, věříme, že její výsledky poskytují užitečný vhled do situace v léčbě dyslipidemie v naší zemi.

Závěr

Sérové koncentrace LDL-C v této studii převyšovaly úroveň doporučenou pro prevenci fatálních KV-příhod u přibližně poloviny českých pacientů ve vysokém a velmi vysokém KV-riziku. U velké části pacientů nebyly vyčerpány všechny dostupné terapeutické možnosti.

Tab. 7 | Kardiovaskulární příhody

| SLEDOVANÉ KARDIOVASKULÁRNÍ PŘÍHODY A NOVĚ DIAGNOSTIKOVANÁ ONEMOCNĚNÍ | |
|--|--|
| kardiální | NAP, IM, koronární revaskularizace, FS, SS, náhlá srdeční smrt |
| cerebrovaskulární | TIA, CMP |
| periferní | intermitentní klaudikace, ischemická klidová bolest, aneuryzma aorty |
| PŘED ZAČÁTKEM STUDIE | |
| počet pacientů | |
| s příhodou (nebo s onemocněním) celkem | 132 (65,7 %) |
| s 1 příhodou | 94 (46,8 %) |
| se 2 příhodami | 27 (13,4 %) |
| se 3 příhodami | 8 (4,0 %) |
| se 4 příhodami | 2 (1,0 %) |
| s 5 příhodami | 1 (0,5 %) |
| BĚHEM STUDIE | |
| počet pacientů | |
| s příhodou (nebo s novým onemocněním) celkem | 21 (10,5 %) |
| s 1 příhodou | 13 (6,5 %) |
| se 2 příhodami | 5 (2,5 %) |
| se 3 příhodami | 3 (1,5 %) |

CMP – cévní mozková příhoda FS – fibrilace síní IM – infarkt myokardu
NAP – nestabilní angina pectoris SS – srdeční selhání TIA – transientní ischemická ataka

Poděkování

Autoři děkují pacientům za jejich účast ve studii a investigátorům a zaměstnancům center za jejich práci.

Statistickou analýzu provedl Joshua David z Quartesian v Bangalore, Indie

Julia Balfour z Northstar Medical Writing and Editing v Dundee ve Velké Británii poskytla podporu tvorby odborného textu.

Konflikty zájmu

doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.: Grant Ministerstva zdravotnictví ČR, spolupráce s firmami Regeneron, Amgen, Sanofi a Servier

MUDr. Michaela Šnejdrová, Ph.D.: Grant Ministerstva zdravotnictví ČR, spolupráce s firmami Amgen, Sanofi, MSD, Mylan a Servier

Ian Bridges, BSc, MSc: Biostatistics Senior Manager, zaměstnanec firmy Amgen Ltd, Cambridge, Velká Británie, vlastník akcií firmy Amgen

MUDr. Romana Šindelářová: Scientific Communication Manager, zaměstnanec firmy Amgen s.r.o., Praha

Společnost Amgen financovala studii, statistickou analýzu a podporu tvorby odborného textu.

Kvalifikovaní odborníci si mohou vyžádat data z klinických studií společnosti Amgen. Bližší informace jsou k dispozici pod tímto odkazem: <<http://www.amgen.com/datasharing>>

Literatura

1. World Health Organization: Cardiovascular diseases. Fact sheet 2017. Dostupné z WWW: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>>.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. [Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)]. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
3. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Triallists Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32(14): 1769–1818. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr158>>.
5. Marrett E, Zhao C, Zhang NJ et al. Limitations of real-world treatment with atorvastatin monotherapy for lowering LDL-C in high-risk cardiovascular patients in the US. Vasc Health Risk Manag 2014; 10: 237–246. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2147/VHRM.S54886>>.
6. Reiner Z, De Backer G, Fras Z et al. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries; Findings from the EUROASPIRE IV survey. Atherosclerosis 2016; 246: 243–250. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018>>.
7. Gitt AK, Lautsch D, Ferrieres J et al. Low-density lipoprotein cholesterol in a global cohort of 57,885 statin-treated patients. Atherosclerosis 2016; 255: 200–209. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2016.09.004>>.
8. Petrov I, Dumitrescu A, Snejdrova M et al. Clinical Management of High and Very High Risk Patients with Hyperlipidaemia in Central and Eastern Europe: An Observational Study. Adv Ther 2019; 36(3): 608–620. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-019-0879-1>>.
9. Hovingh GK, Davidson MH, Kastelein JJ et al. Diagnosis and treatment of familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2013; 34(13): 962–971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu015>>.
10. Bruthans J, Mayer O, Galovcova M et al. State of secondary prevention in Czech coronary patients in the EUROASPIRE IV study. Cor Vasa 2014; 56(2): e105–e112. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1016/j.crvasa.2014.02.012>>.
11. Rosolova H, Nussbaumerova B, Mayer O, Jr et al. Success and failure of cardiovascular disease prevention in Czech Republic over the past 30 years. Czech part of the EUROASPIRE I-IV surveys. Physiol Res 2017; 66 (Supplementum 1): S77–S84.
12. Banach M, Stulc T, Dent R et al.: Statin non-adherence and residual cardiovascular risk: There is need for substantial improvement. Int J Cardiol 2016; 225: 184–196.
13. Benn M, Watts GF, Tybjaerg-Hansen A et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: Prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J Clin Endocrin Met 2012; 97: 3956–3964.
14. Vrablik M, Vaclova M, Tichy L et al. Familial hypercholesterolemia in the Czech Republic: more than 17 years of systematic screening within the MedPed project. Physiol Res 2017; 66(Supplementum 1): S1–S9.
15. Ceska R, Freiburger T, Vaclova M et al. ScreenPro FH: from the Czech MedPed to international collaboration. ScreenPro FH is a participating project of the EAS-FHCS. Physiol Res 2017; 66(Supplementum 1): S85–S90.
16. ADEZOP. Informace dostupné z WWW: <<http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0232943&tab=prices>>.
17. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I et al. Practical aspects in the management of statin associated muscle symptoms (SAMS). Atheroscler Suppl 2017; 26: 45–55.
18. Pella D, Vrablik M et al. Myopatie asociovaná se statiny: Klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. AtheroRev 2016; 1(1): 7–13.
19. Deshpande S, Queck GWR, Forbes CA et al. Systematic review to assess adherence and persistence with statins. Curr Med Res Op 2017; 33: 769–778.
20. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Yomer E et al. Adherence and Persistence Among Statin Users Aged 65 Years and Over: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018; 73(6): 813–819. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glx169>>.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal615664>>.
22. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New Engl J Med 2018; 379(22): 2097–2107. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal801174>>.
23. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. N Engl J Med 2017; 377(7): 633–643. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoal701131>>.