

# ESC Congres 2019

## Doplácejí pacienti s hypercholesterolemií na netečnost lékařů?

J. Kulhavý

redakce Terapie

Provokativní název, který jsme použili jako titulky tohoto článku, zvolil pro svou přednášku, jež byla součástí sympozia podpořeného společností Amgen, prof. José Ramón Gonzales-Juanatey z Complejo Hospitalario Universitario de Santiago ve Španělsku.

„Důkazy hovoří jasně – v sekundární prevenci se od příchodu betablokátorů do klinické praxe v 70. letech minulého století přes používání kyseliny acetylsalicylové, inhibitorů ACE, statinů, nových perorálních antikoagulancií a protidestičkové terapie až po inhibitory PCSK9 podařilo snížit mortalitu našich pacientů z více než 10 % na méně než 2 % ročně,” zdůraznil fakt, že optimální snížení kardiovaskulárního (KV) rizika vyžaduje management více rizikových faktorů současně – snižování koncentrace lipidů, glykemie i hodnot krevního tlaku společně s protidestičkovou léčbou a také kardiorehabilitací.

Tab. 1. Zásadní novinky v managementu dyslipidemií. Zdroj: prezentace F. Mach, ESC 2019.

Studie prokázaly, že snížení relativního KV rizika je přímo úměrné absolutnímu snížení LDL-c.

Princip „čím níže, tím lépe“ je potvrzen – účinné a bezpečné jsou i hodnoty LDL-c < 1 mmol/l.

Intenzita snižování LDL-c má být založena na riziku bez ohledu na příčiny tohoto rizika (tzn. i bez ohledu na to, zda se jedná o primární nebo sekundární prevenci).

V primární i sekundární prevenci pro vysoce rizikové pacienty (s KV onemocněním aterosklerotického původu, diabetiky s postižením cílového orgánu, osoby s FH a KV onemocněním nebo jiným závažným rizikovým faktorem a pacienty s pokročilým selháním ledvin) je nově cílem LDL-c < 1,4 mmol/l a zároveň snížení o > 50 % oproti výchozímu stavu.

U osob s KV onemocněním a druhou cévní příhodou během posledních 2 let se má zvážit cílový LDL-c dokonce < 1,0 mmol/l.

Pro pacienty ve vysokém KV riziku se doporučuje dosáhnout LDL-c < 1,8 mmol/l a snížení o > 50 % oproti výchozí hodnotě.

Osoby se středním KV rizikem by měly dosahovat LDL-c < 2,6 mmol/l.

U osob s nízkým KV rizikem se může zvažovat LDL-c < 3 mmol/l.

Hlavním prostředkem hypolipidemické léčby zůstávají statiny, které se mají podávat v maximální tolerované dávce. Ve druhé linii je do kombinace se statinem přidáván ezetimib.

Skutečná statinová intolerance je považována za vzácnou, svalové obtíže lze překonat změnou statinu nebo snížením dávky a přidáním ezetimibu.

Inhibitory PCSK9:

– jsou doporučeny u osob s velmi vysokým rizikem, u nichž se nedaří dosáhnout cíle kombinací statinu s ezetimibem,

– v primární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem, ale bez FH, je možno zvážit jejich přidání do kombinace se statinem, není-li dosaženo cíle s maximálně tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem,

– v sekundární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem je možno zvážit jejich přidání do kombinace se statinem, není-li dosaženo cíle s maximálně tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem,

– totéž platí pro pacienty s FH ve vysokém riziku (s KV onemocněním aterosklerotického původu nebo s jiným významným rizikovým faktorem).

Doporučení pro hypolipidemickou terapii u nemocných s akutním koronárním syndromem:

– není-li kontraindikace nebo intolerance v anamnéze, zahájit podávání (nebo pokračovat v podávání) vysokých dávek statinu, co nejdříve je možné (bez ohledu na výchozí hodnotu LDL-c),

– pokud není dosaženo během 4–6 týdnů snížení o min. 50 % a LDL-c < 1,4 mmol/l, přidat ezetimib,

– pokud není výše uvedených cílů dosaženo ani po dalších 4–6 týdnech, přidat inhibitor PCSK9,

– u pacientů s recentním AKS, jejichž LDL-c není v cílových hodnotách navzdory předchozí maximálně tolerované dávce statinu s ezetimibem, by mělo být zváženo přidání inhibitoru PCSK9 co nejdříve po akutní příhodě, pokud možno ještě v průběhu hospitalizace pro AKS.

KV – kardiovaskulární; LDL-c – LDL cholesterol; FH – familiární hypercholesterolemie; AKS – akutní koronární syndrom

„Hypolipidemická léčba je nepochybně základem úspěchu. Z metaanalýzy velkých statinových studií je známo, že každé snížení koncentrace LDL cholesterolu (LDL-c) o 1 mmol/l znamená 23% snížení míry relativního rizika velkých KV příhod,“ uvedl prof. Gonzales-Juanatey. V průběhu letošního kongresu ESC prezentoval data o tom, že zatímco nekontrolovaná hypertenze zvyšuje riziko rekurence akutního koronárního syndromu o 1,4 % a nedostatečně kompenzovaný diabetes mellitus o 1,6 %, vysoký LDL-c dané riziko zvyšuje nepoměrně více, a to o 13,8 %. „To znamená, že každému sedmému případu rekurentního AKS by šlo zabránit dostatečně intenzivní hypolipidemickou léčbou. Když to ale všechno víme, proč se nám to nedaří přenést do každodenní praxe?“ zamyslel se prof. Gonzales-Juanatey.

Odkázal se např. na data z mezinárodního registru APTOR (The Antiplatelet Therapy Observational Registry), podle kterých jen 43 % pacientů dostává v sekundární KV prevenci optimální léčbu. Rovněž výsledky posledních dvou mezinárodních preventivních studií EUROASPIRE IV (2015) a EUROASPIRE V (2018) neukazují v dosahování cílových hodnot LDL-c žádný výrazný posun. LDL-c  $\geq$  100 mg/dl (2,6 mmol/l) mělo 43 % (2015), resp. 36 % (2018) sledovaných osob a LDL-c  $\geq$  70 mg/dl (1,8 mmol/l) 82 %, resp. 71 %. A to navzdory faktu, že statinovou léčbu užívalo 85 %, resp. 86 %.

Za hlavní příčiny suboptimálních výsledků v praxi prof. Gonzales-Juanatey označil nedostatečnou compliance (lékařů i pacientů) k hypolipidemické léčbě, nedostatečnou účinnost této léčby (cca 80 % pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH) a cca 20 % s extrémním/velmi vysokým rizikem nedosahuje cíle navzdory hypolipidemické léčbě v maximálních dávkách), snižování nastavených cílů v průběhu léčby a horší toleranci dostupné léčby (7–15 % uživatelů statinů uvádí nežádoucí svalové účinky). Někde efektivní terapie zcela chybí (remnantní cholesterol).

## Zakotvení inhibitorů PCSK9 v reálné klinické praxi

„Pragmatická, nákladově efektivní strategie užití inhibitorů PCSK9 je založena na principu „nejvyšší riziko = největší benefit“. Jak ale identifikovat pacienty s nejvyšším rizikem rekurence KV onemocnění aterosklerotického původu?“ vyslovil řečnickou otázku prof. Gonzales-Juanatey a odkázal na publikaci J. G. Robinsona et al. (Reviews in Cardiovascular Medicine 2018) přinášející první nástin možné „fenotypizace“ nemocných.

**Extrémní riziko** (10leté riziko KV onemocnění aterosklerotického původu > 40 %) představuje:

- manifestní KV onemocnění plus familiární FH anebo onemocnění periferních cév anebo rekurentní KV příhoda anebo komorbidita plus CRP > 3 mg/l,
- onemocnění více tepen.

**Velmi vysoké riziko** (10leté riziko aterosklerotického KV onemocnění 30–39 %) představuje:

- manifestní KV onemocnění + diabetes mellitus (bez polyvaskulárního onemocnění) anebo chronické onemocnění ledvin,
- akutní koronární syndrom,
- manifestní KV onemocnění nebo FH plus nedostatečně kontrolované rizikové faktory.

**Vysoké riziko** (10leté riziko aterosklerotického KV onemocnění 20–29 %) představuje:

- manifestní KV onemocnění při dobře kontrolovaných rizikových faktorech,
- primární prevence FH s dobře kontrolovanými rizikovými faktory.

Navzdory středně až vysoce intenzivní léčbě statiny **v kategorii extrémně/vysoce rizikových pacientů zůstává jejich 10leté riziko vysoké:**

- až 38 % při manifestním KV onemocnění aterosklerotického původu + diabetu,
- až 35 % při manifestním KV onemocnění aterosklerotického původu + chronickém onemocnění ledvin,
- až 32 % při recentním akutním koronárním syndromu (< 3 měsíce),
- až 55 % při onemocnění koronárních tepen + nemoci více tepen,
- až 31 % při cévní mozkové příhodě/transizorní ischemické atace + mužském pohlaví,
- až 41 % při onemocnění koronárních tepen + FH,
- až 41 % při onemocnění koronárních tepen + špatné kontrole rizikových faktorů.

Závěrem prof. Gonzales-Juanatey zdůraznil, že **benefit ze snižování LDL-c v sekundární prevenci je:**

- nezávislý na prostředcích, jimiž jej bylo dosaženo,
- závislý na riziku, tzn. je přímo úměrný absolutnímu poklesu LDL-c a je závislý i na absolutním riziku rekurentní KV příhody (ve studii FOURIER z podávání evolokumabu profitovali nejvíce ti nejrizikovější pacienti s akutním infarktem myokardu, resp. po předchozích infarktech a s onemocněním více tepen, navíc u nich byla léčba dobře snášena),
- časově závislý (při pokračujícím snižování se benefit dále zvyšuje).

To na základě důkazů zakotvila ESC i ve svých doporučeních pro léčbu infarktu myokardu s ST elevacemi v podobě dvou kroků:

1. Zahájit u pacienta s infarktem myokardu vysoce intenzivní statinovou léčbu co nejdříve je možné a udržet ji co nejdélejší možnou dobu.
2. U nemocných, u kterých navzdory maximálním tolerovaným dávkám statinu zůstává LDL-c > 70 mg/dl (1,8 mmol/l), zvážit další terapii (inhibitory PCSK9).

## Níže = lépe. Ale ještě níže = ještě lépe!

V průběhu kongresu ESC spatřila světlo světa nová společná doporučení Evropské kardiologické společnosti a Evropské společnosti pro aterosklerózu (ESC/EAS) pro management dyslipidemií. Všechny zásadní novinky ve své přednášce shrnul (tab. 1) prof. François Mach z Hôpitaux Universitaires Genève ve Švýcarsku.

Jan Kulhavý  
jan.kulhavy@ambitmedia.cz