Komentář | Commentary

Autoři guidelines pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií jsou v rozporu s vlastními doporučeními

(The authors of lipid guidelines are at odds with their own recommendations)

Richard Češka, Michal Vrablík

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, Praha, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 2. 2. 2017

Přijat: 24. 3. 2017

Dostupný online: 13. 5. 2017

Klíčová slova:

Cílové hodnoty LDL cholesterolu

Familiární hypercholesterolemie

Inhibitory PCSK9

Kardiovaskulární riziko

LDL cholesterol

Lipoprotein A

SOUHRN

V éře medicíny založené na důkazech představují doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu, vypracované odbornými společnostmi, i názory odborníků zásadní vodítko pro lékaře v každodenní praxi. Dokument nazvaný Konsenzus pracovní skupiny pro inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9; praktické vodítko pro použití u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem (*Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk*), vypracovaný společně Evropskou kardiologickou společností (ESC) a Evropskou společností pro aterosklerózu (EAS), značný počet lékařů zaskočil a znejistil. Lékaři jsou povinni léčit nemocné podle nejnovějších vědeckých poznatků, což si ti, kteří se snaží uplatňování těchto poznatků v praxi interpretovat podle zákona, často pletou s léčbou podle doporučených postupů. Názory odborníků by proto měly respektovat doporučení odborných společností a snažit se maximálně rozšířit a podchytit všechny skupiny pacientů, u nichž existuje pravděpodobnost přínosu konkrétní léčby, ne pouze ty, kteří jsou nejčastěji předmětem výzkumu.

© 2017, ČKS. Published by Elsevier sp. z o.o. All rights reserved.

ABSTRACT

In the era of evidence-based medicine, diagnostic and treatment guidelines prepared by professional societies, as well as expert opinions, constitute substantial guidance for practicing physicians. However, in a joint ESC/EAS publication, "Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/Kexin Type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk", has caught a significant number of practicing physicians off guard and left them perplexed. Physicians are obliged to treat patients in accordance with the latest scientific findings, which those attempting to form legal interpretations often confuse as treatment according to guidelines. Therefore, an expert opinion should respect professional viewpoints and strive to maximize and accommodate all the various patients who stand to benefit from the use of a particular treatment, not just those patients most often studied.

Keywords:

Cardiovascular risk

Familial hypercholesterolemia

LDL-C

Lp/a/

PCSK9 inhibitors

Target levels of LDL-C

Adresa: Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 1, 128 01 Praha 2, e-mail: votavova@interna-cz.eu

DOI: 10.1016/j.crvasa.2017.03.012

V současné éře medicíny založené na důkazech poskytují doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu, vypracované odbornými společnostmi, i názory odborníků, zásadní vodítko pro lékaře v každodenní praxi. Tato doporučení jsou částečně používána i k nastavení úhrad těm, kdo nesou v jednotlivých zemích náklady na zdravotní péči. Doporučené postupy a názory navíc představují jedinečný souhrn současných poznatků.

Nicméně dokument nazvaný Konsenzus pracovní skupiny pro inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9; praktické vodítko pro použití u pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem (*Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk*), vypracovaný společně Evropskou kardiologickou společností (ESC) a Evropskou společností pro aterosklerózu (EAS) a publikovaný v časopise *European Heart Journal* [1], značný počet lékařů zaskočil a znejistil.

Ponechme stranou otázku, zda bylo vůbec nutné zveřejnit tento konsenzus dva měsíce poté, co výše uvedené společnosti vydaly své oficiální doporučené postupy (guidelines) pro klinickou praxi. Pomineme i skutečnost, že konsenzus byl vydán pouze několik měsíců před publikováním výsledků první studie sledující výskyt příhod při léčbě inhibitory PCSK9. Místo toho se zaměříme na skutečné otázky, které konsenzus vyvolává u lékařů v klinické praxi, i to, jak je vlastně v rozporu se současnými doporučeními postupy [2].

Základní doporučení v guidelines pro pacienty s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem zní (1) snížit hodnotu LDL cholesterolu (LDL-C) na cílovou hodnotu $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) a (2a) zajistit alespoň 50% snížení LDL cholesterolu v případech, kdy nelze výše uvedené cílové hodnoty dosáhnout, případně (2b) pokud jsou hodnoty LDL cholesterolu před zahájením léčby v rozmezí 1,8–3,6 mmol/l. V praxi to znamená, že pokud pacient s velmi vysokým rizikem má před léčbou koncentraci LDL cholesterolu 2,5 mmol/l, měl by se lékař snažit snížit tuto hodnotu na 1,25 mmol/l (tzn. o nejméně 50 %). Podle konsenzu však nelze tyto pacienty považovat za kandidáty léčby inhibitory PCSK9, protože podle něj lze podávání inhibitorů zvažovat až u pacientů s hodnotami LDL cholesterolu $\geq 3,6$ mmol/l (nebo $\geq 2,6$ mmol/l v případě rychlé progresy aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění). Konsenzus úplně opomíjí cílovou hodnotu LDL cholesterolu $< 1,8$ mmol/l. U pacientů po infarktu myokardu (IM) je podle něj v běžné praxi vhodnější cílová hodnota LDL cholesterolu 3,7 mmol/l, protože v takových případech se doporučuje léčbu inhibitory PCSK9 zvážit. Na druhé straně autoři konsenzu u pacientů po IM s hodnotou LDL cholesterolu $< 3,4$ mmol/l podávání inhibitorů PCSK9 nedoporučují.

Zasvěceným pacientům se tak vlastně sděluje následující: „Nestarejte se o to, co jíte, a klidně si zvyšujte hodnoty koncentrace LDL cholesterolu; stanete se tak vhodnými kandidáty pro léčbu inhibitory PCSK9.“ Konsenzus znamená významný ústup od zásad proklamovaných v doporučeních ohledně dosahování cílových hodnot a nastoluje otázku, na kterou se rovněž obtížně hledá odpověď, a to, „kdy“ vlastně zahájit léčbu. Svoji pozornost již nezaměřujeme na to, „jakých hodnot chceme dosáhnout pomocí inhibitorů PCSK9“, ale na „jak vysoké musejí být hodnoty

LDL-C, aby bylo o nich možno uvažovat jako o hodnotách vhodných pro ovlivnění inhibitory PCSK9“. To přinejmenším není vůči pacientům fér. Mimoto je třeba poznamenat, že konsenzus užívá formulaci „mělo by se zvážit“, což je mnohem méně důrazné než „doporučeno“, nebo alespoň „je třeba zvážit“. Za daných okolností považujeme – vzhledem k jednoznačným údajům z klinických studií – důraznější znění za mnohem vhodnější [3].

„Čím nižší, tím lepší“ je obecně přijímaná zásada, alespoň v případě hodnot LDL cholesterolu. V situacích, jako je výše uvedený pacient po IM, by nepodání inhibitorů PCSK9 zcela ignorovalo tzv. LDL hypotézu.

Hlavní problém ohledně zahájení léčby inhibitory PCSK9 spočívá v přístupu konsenzu k pacientům s familiární hypercholesterolemií (FH). Přestože pacienti s FH jsou první a nejpřesněji definovanou skupinou s indikací k léčbě monoklonálními protilátkami proti PCSK9, byla by pacientům s FH a s hodnotami LDL cholesterolu až do úrovně 5 mmol/l upřena nejmodernější dostupná léčba. To je v příkrém rozporu se „vstřícnějšími“ indikacemi, které konsenzus navrhuje pro pacienty s diabetem a s orgánovým poškozením přes podstatně vyšší počet studií provedených u populací výhradně s FH i přes skutečnost, že výsledky zahrnující i diabetiky vždy vycházely ze subanalýz větších vzorků. Názory na toto téma se samozřejmě mohou mezi jednotlivými zeměmi a geografickými oblastmi lišit, musí však být postaveny na vědeckých základech a ne na ekonomických úvahách. Nelze – a neměla by se – opomenout ani skutečnost, že americká odborná společnost National Lipid Association (NLA) aktivně zvažuje jako prahovou hodnotu pro zahájení léčby inhibitory PCSK9 hodnotu 3,6 mmol/l.

U nemocných s FH představují významný rizikový faktor i zvýšené hodnoty lipoproteinu A (Lp(a)). V současnosti jsou inhibitory PCSK9 jedinou lékovou skupinou, která dokáže snížit Lp(a), což přímo vybízí k otázce, proč se neberou při rozhodování, zda zahájit léčbu inhibitory PCSK9, v úvahu hodnoty Lp(a). V léčbě pacientů s FH jsme odkázáni na stanovení rizika, které do velké míry vychází z rodinné anamnézy, koncentrací Lp(a) a na tom, zda pacient je nebo není kuřák.

Kdyby nebyly k dispozici nové léky, byli bychom nuceni přijmout fakt, že u některých pacientů je léčba jednoduše nedostatečná, a to se všemi důsledky. Proto by se takové léky měly hned, jak se dostanou na trh, začít používat podle příslušných doporučení. Jisté obavy ohledně ekonomické stránky věci samozřejmě nelze zpochybňovat, přesto zůstává otázka: proč tytéž profesní skupiny, tedy odborné společnosti, které nám předložily současná klinická doporučení navrhuující jako cílové hodnoty LDL cholesterolu $< 1,8$ mmol/l, nyní ve své vlastní publikaci v podobě konsenzu tyto hodnoty zavrhuje jako nereálné?

Lékaři jsou povinni léčit nemocné podle nejnovějších vědeckých poznatků, což si ti, kteří se snaží uplatňování těchto poznatků v praxi interpretovat podle zákona, často pletou s léčbou podle doporučení. Ti, kdo náklady zdravotní péče hradí, následně používají tento chybný výklad zákona s cílem omezit provádění nákladné léčby. V tomto směru se zdá, že autoři konsenzu vyvíjejí úsilí, aby vyšli vstříc těm, kdo by rádi omezili nebo snížili počty pacientů, jimž se poskytuje nákladná léčba bez ohledu na přínos dané léčby v neobvyklých nebo netypických případech. Kdyby konsenzus vycházel z farmakoekonomických analýz, pak

by informace, které přináší, stály za uvážení, protože utrácení za neúčinnou léčbu je nepřijatelné. V takovém případě by však měl být dokument nazván příhodněji – názory odborníků by měly sloužit především jako vodítko založené na současných vědeckých poznatcích, ne nutně ve spojitosti s ekonomickými aspekty. Protože se náklady na zdravotní péči v různých geografických oblastech a zemích liší, neměly by se farmakoekonomické údaje přenášet do mezinárodních doporučení nebo názorů. Místo toho by měly představovat nejlepší vodítko založené na důkazech a ponechat na každé geografické oblasti/zemi, aby se sama rozhodla, jak náklady na léčbu krýt. Názory odborníků by proto měly respektovat doporučení odborných společností a snažit se maximálně rozšířit a podchytit všechny skupiny pacientů, u nichž existuje pravděpodobnost přínosu konkrétní léčby, ne pouze ty, kteří jsou nejčastěji účastníky studií.

Literatura

- [1] U. Landmesser, M.J. Chapman, M. Farnier, et al., European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk, *European Heart Journal* 2016 Oct 27. pii: ehw480. [Epub ahead of print].
- [2] A.L. Catapano, I. Graham, G. De Backer, 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 European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal* 37 (2016) 2999–3058.
- [3] S.J. Nicholls, R. Puri, T. Anderson, et al., Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial, *Journal of the American Medical Association* 316 (2016) 1083–1092.

Z anglického originálu online verze přeložil. Mgr. René Prahel.