

# Změny v adhezenci k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu mezi lety 2006 a 2017 u českých pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční

(The changes in achievement of target LDL-cholesterol levels between 2006 and 2017 in Czech patients with chronic coronary heart disease)

Pavla Vorlíčková<sup>a</sup>, Otto Mayer Jr.<sup>a,b</sup>, Jan Bruthans<sup>a,c</sup>, Jitka Seidlerová<sup>a,b</sup>, Julius Gelžinský<sup>a,b</sup>, Markéta Mateřánková<sup>a,b</sup>, Martina Cvíčela<sup>a,d</sup>, Renata Cífková<sup>c,d</sup>, Jan Filipovský<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

<sup>b</sup> Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

<sup>c</sup> Centrum kardiiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha

<sup>d</sup> Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Plzeň, Plzeň

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Došel do redakce: 5. 4. 2018

Přepřevzat: 14. 5. 2018

Přiját: 18. 5. 2018

Dostupný online: 6. 6. 2018

### Klíčová slova:

Adherence k léčebnému cíli

Dávkování

EUROASPIRE

Sekundární prevence

Statin

## SOUHRN

Řada intervenčních studií prokázala, že pacienti s ischemickou chorobou srdeční (ICHS) mají užitek z agresivnějšího snížení LDL cholesterolu. Cílem této analýzy bylo posoudit, nakolik se v průběhu posledních deseti let změnila adherence k doporučené cílové hodnotě LDL cholesterolu a dávkovací zvyklosti u statinu v sekundární prevenci ICHS obecně. Analyzováno bylo celkem 1 349 pacientů (21,7 % žen) o průměrném věku 64,9 roku (směrodatná odchylka [SD] ± 9,0) po akutním koronárním syndromu a/nebo koronární revaskularizaci, vyšetřených ve třech nezávislých kohortách (česká data z projektu EUROASPIRE III, IV a V).

Globální kontrola hypercholesterolemie se sice v průběhu sledovaného období výrazně zlepšila, avšak stále až 52 % pacientů v roce 2017 nedosahovalo doporučené cílové hodnoty LDL (< 1,8 mmol/l). Stejně tak preskripce statinu v nejvyšší dávce (atorvastatin 80 mg či ekvivalent) sice signifikantně vzrostla, stále však činila pouze 23 % v kohortě z roku 2017. Na základě individuálních hodnot LDL jsme se dále pokusili odhadnout potenciál eventuální intenzifikace hypolipidemické léčby. Maximální možná up-titrace statinu by vedla k vzestupu adhezence k doporučené hodnotě o dalších 12 %, zatímco po přidání ezetimibu by hodnoty LDL < 1,8 mmol/l mohlo teoreticky dosahovat až 73 % pacientů.

Souhrnně, jakkoliv naprostá většina pacientů s ICHS užívá statin, adhezence k doporučené cílové hodnotě LDL zůstává hrubě nedostatečná. Maximální up-titrace statinu a zejména častější užívání kombinací hypolipidemické léčby by mohlo situaci zlepšit.

© 2019, ČKS.

## ABSTRACT

Several clinical trials have shown that patients with coronary heart disease (CHD) benefit from more aggressive treatment to achieve lower target LDL cholesterol. We aimed to analyze the changes in achievement of guideline recommended LDL target during last 10 years and the usual dosage of statin in secondary prevention of CHD. We analyzed 1349 patients (21.7% females) aged 64.9 years (standard deviation [SD] ± 9.0) after acute coronary syndrome and/or coronary revascularization from three different cohorts (Czech samples of EUROASPIRE III, IV and V).

Overall control of hypercholesterolemia substantially improved from year 2006 to year 2017, 52% of CHD patients did not achieve the guideline target LDL <1.8 mmol/L in 2016/2017 cohort. Accordingly, despite the fact that prescription rate of maximal potent statins (atorvastatin 80 mg or equivalent) significantly increased, it still accounted to only 23% in the most recent cohort. On the basis of individual LDL concentrations we might approximate that after maximal possible up-titration of statin, the adherence to recent LDL target may improve by further 12%. Provided ezetimibe is added into combination, up to 73% patients would have LDL <1.8 mmol/L, as recommended. In conclusion, although majority of CHD patients are currently being treated with statin, the usual doses and adherence to the recommended target remains unsatisfactory. Maximal statin up-titration and namely more frequent use of combination of hypolipidemic drugs may substantially improve this situation.

### Keywords:

Dosage

EUROASPIRE

Secondary prevention

Statin

Treatment target adherence

**Adresa pro korespondenci:** Doc. MUDr. Otto Mayer Jr., CSc., II. interní klinika, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova a Fakultní nemocnice Plzeň, Edvarda Beneše 13, 301 00 Plzeň, e-mail: mayero@fnplzen.cz

**DOI:** 10.1016/j.crvasa.2018.05.002

## Úvod

Léčba statinem a kontrola hypercholesterolemie zůstává klíčovým opatřením sekundární prevence všech forem aterosklerotického postižení a ischemické choroby srdeční (ICHS) pak zvláště. Počínaje rokem 2004 série intervenčních studií jakési druhé generace akcentovala otázku náležitého dávkování statinu a léčbou dosažené hodnoty LDL cholesterolu (LDL).<sup>1–4</sup> Metaanalýza 14 intervenčních studií se statinem na více než 90 000 probandech prokázala, že pokles LDL o každý 1 mmol/l je provázen asi 19% poklesem mortality z kardiovaskulárních příčin a 26% poklesem incidence nefatálních infarktů myokardu.<sup>5</sup> Jiná metaanalýza z roku 2010, tentokrát 26 intervenčních studií zahrnujících více než 140 000 subjektů, potvrdila, že čím nižší je dosažená hodnota LDL (a vyšší použitá dávka statinu), tím lepší je také dosažený efekt z hlediska redukce kardiovaskulárních příhod.<sup>6</sup> Doposud nebylo prokázáno žádné „dno“ účinku snižování LDL z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika. Recentní subanalýza studie FOURIER dokonce prokázala, že riziko kardiovaskulárních příhod klesá kontinuálně paralelně s hodnotou LDL, a to dokonce až pod 0,2 mmol/l (!) a bez zřetelného rizika nežádoucího účinku.<sup>7</sup>

Strategie kontroly hypercholesterolemie v sekundární prevenci ICHS je formalizována již od devadesátých let sérií doporučení (guidelines) a cílová léčebná hodnota LDL byla již mnohokrát revidována; z LDL < 3 mmol/l v doporučeních z roku 1998<sup>8</sup> na < 2,5 mmol/l v roce 2003,<sup>9</sup> až po aktuální < 1,8 mmol/l v doporučeních z let 2012 a 2016.<sup>10,11</sup> V prezentované studii jsme analyzovali, jak se časem měnila adherence k doporučené cílové hodnotě LDL a dávkovací zvyklosti u statinu v klinické praxi mezi lety 2006 a 2017. Kromě toho jsme se pokusili odvodit teoretický hypolipidemický potenciál maximalizace dostupné léčby.

## Metodika

### Uspořádání a studijní populace

Studie představuje subanalýzu českých dat z projektu EUROASPIRE, průřezové srovnání tří nezávislých kohort pacientů se stabilizovanou ICHS (EUROASPIRE III, IV a V), vyšetřených v letech 2006–2007, 2012–2013 a 2016–2017. Detaily selekce všech tří kohort jsou uvedeny jinde.<sup>12,13</sup> Krátce, podle chorobopisů a propouštěcích zpráv byli retrospektivně identifikováni pacienti ve věku méně než 71 let, hospitalizovaní před minimálně šesti měsíci pro alespoň jednu z následujících diagnóz: první aortokoronární bypass (CABG), elektivní perkutánní koronární angioplastika (PTCA), akutní infarkt myokardu nebo akutní koronární ischemie. Identifikace pacientů byla zahájena s nejnovějšími případy a pokračovala do minulosti dokud nebyl získán vzorek 525 pacientů v každé z kohort. Identifikovaní pacienti byli kontaktováni a respondenti vyšetřeni podle standardního protokolu. Ve všech třech kohortách bylo postupováno stejným způsobem a realizovány byly i ve stejných centrech, tj. ve Fakultní nemocnici Plzeň a Institutu klinické a experimentální medicíny/Thomayerově nemocnici Praha.

## Shběr dat

Vyšetření pacientů bylo realizováno ve formě kampaně, a to v rozmezí 6–24 měsíců po kvalifikující kardiovaskulární příhodě (akutním koronárním syndromu nebo revaskularizaci). Detaily vyšetřovacího protokolu jsou opět uvedeny jinde,<sup>12–14</sup> ale zahrnoval zjišťování obvyklých demografických a osobních charakteristik, včetně údajů o životním stylu a užívané farmakoterapii. Dále byla u každého probanda měřena tělesná výška a hmotnost (v lehkém prádle bez bot) pomocí váhy SECA 701 (SECA, Hamburg, Německo) s připojeným měřidlem a obvod pasu krejčovskou mírou. Krevní tlak (TK) byl měřen standardním rtuťovým sphygmomanometrem na pravé ruce vsedě, po alespoň pěti minutách klidu. K verifikaci kuřáckého habitu byl použit přístroj SMOKERLYSER (Bedfont Scientific, Upchurch, Velká Británie), měřící obsah CO ve vydechaném vzduchu. Odběr krve byl realizován po alespoň dvanáctihodinovém lačnění. Laboratorní vyšetření byla realizována v sérii ze zamražených vzorků a zahrnovala stanovení celkového, HDL cholesterolu a triglyceridů, a to v centrální laboratoři projektu EUROASPIRE (detaily jsou opět uvedeny jinde).<sup>12,13</sup> LDL cholesterol byl vypočítán pomocí Friedewaldovy rovnice, tj.  $LDL = \text{total cholesterol} - HDL - (TG/2,22)$ . Kreatinkináza (CK) byla stanovena v lokální laboratoři na platformě ARCHITECT c800 analyzer (Abbott Laboratories, Německo) a komerčních kitů.

## Zpracování dat

Jednotlivé rizikové faktory byly kategorizovány podle cílových hodnot Společných evropských doporučení pro kardiovaskulární prevenci.<sup>9–11</sup> Jmenovitě jsme testovali zejména adherenci k cílovým hodnotám LDL < 2,5 mmol/l a < 1,8 mmol/l.

Udávaná dávka jednotlivých typů statinu byla standardizována do skupin podle ekvipotentní hypolipidemické účinnosti následovně: 1. „atorvastatin 10 mg nebo ekvivalent“ (kategorie zahrnovala kromě toho ještě pacienty léčené 20 mg simvastatinu, 40 mg fluvastatinu nebo 5 mg rosuvastatinu), 2. „atorvastatin 20 mg nebo ekvivalent“ (tj. 40 mg simvastatinu, 80 mg fluvastatinu nebo 10 mg rosuvastatinu); 3. „atorvastatin 40 mg nebo ekvivalent“ (tj. 80 mg simvastatinu nebo 20 mg rosuvastatinu); 4. „atorvastatin 80 mg nebo ekvivalent“ (tj. 40 mg rosuvastatinu). Pro simulaci efektu up-titrace jsme počítali s 6% poklesem LDL při každém zdvojnásobení dávky statinu, zatímco po přidání ezetimibu jsme počítali s teoretickým poklesem o 25%.<sup>15</sup> Ke kalkulaci nákladů hypolipidemické terapie jsme použili aktuální ceny (z března 2018) předmětných přípravků v Ústavní lékárně Fakultní nemocnice v Plzni.

Statistická analýza byla realizována pomocí softwaru STATA 8 (STATA Corp LP, College Station, TX, USA) a použito bylo převážně konvenčních deskriptivních a porovnávacích metod. Jako staticky signifikantní byl považován rozdíl na 5% hladině významnosti ( $p < 0,05$ ).

## Výsledky

### Základní průřezové charakteristiky

Celkem bylo vyšetřeno 1 387 pacientů (1 086 mužů a 301 žen; o průměrném věku  $64,8 \pm 9,0$  roku) po in-

**Tabulka 1 – Základní charakteristiky souborů (průměr [SD] či frekvence) ve studiích EUROASPIRE III, IV a V**

	Spojená data	EA III (2006–2007)	EA IV (2012–2013)	EA V (2016–2017)	p pro trend <sup>#</sup> (EA III vs. EA V)
n	1 349	481	476	392	–
Věk (roky)	64,9 (9,0)	62,8 (8,6)	66,1 (9,0)	66,1 (9,0)	< 0,001
Pohlaví (% žen)	21,7	21,0	20,2	24,0	0,26
Revaskularizace (%)	94,8	95,4	95,1	93,9	0,39
Index tělesné hmotnosti (kg/m <sup>2</sup> )	29,5 (4,6)	29,3 (4,6)	29,4 (4,3)	29,8 (5,1)	0,06
Aktuální kouření (%)	19,0	20,3	16,8	20,2	0,29
Průměr pasu (cm)	104,2 (12,4)	102,2 (11,8)	104,5 (11,6)	106,3 (13,6)	< 0,001
Systolický krevní tlak (mm Hg)	139,0 (19,6)	145,0 (20,0)	136,3 (18,9)	134,9 (18,2)	< 0,001
Diastolický krevní tlak (mm Hg)	83,6 (11,2)	85,3 (11,8)	81,9 (10,8)	83,6 (10,7)	0,026
Antihypertenzní medikace (%)	96,3	94,9	98,7	95,2	0,94
Celkový cholesterol (mmol/l)	4,33 (1,06)	4,56 (1,09)	4,32 (0,98)	4,03 (1,04)	< 0,001
HDL cholesterol (mmol/l)	1,24 (0,32)	1,24 (0,30)	1,18 (0,27)	1,31 (0,39)	0,010
LDL cholesterol (mmol/l)	2,34 (0,91)	2,55 (0,93)	2,38 (0,81)	2,02 (0,91)	< 0,001
Triglyceridy (mmol/l)	1,67 (0,81)	1,76 (0,90)	1,69 (0,75)	1,54 (0,73)	0,032
Kreatininkináza (μkat/l)	2,50 (2,27)	2,55 (2,18)	2,83 (3,17)	2,25 (1,51)	0,15
Hypolipidemická léčba (%)	90,1	84,4	93,7	92,6	< 0,001
Glykemie nalačno (mmol/l)	6,98 (2,83)	7,33 (2,57)	6,99 (2,10)	6,53 (3,72)	< 0,001
Antidiabetická léčba (%)	25,8	20,8	29,0	28,1	0,019

EA – EUROASPIRE; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein).

<sup>#</sup> Adjustováno na věk a pohlaví (s výjimkou rozdílu přímo v těchto parametrech). Kategorizované proměnné jsou uvedeny kurzivou.

farktu myokardu a/nebo koronární revaskularizaci; medián času mezi vyšetřením a kvalifikující příhodou činil 1,23 (0,79–1,57) roku. Přesná informace o užívání dávky statinu však chyběla u 38 pacientů, tudíž finální soubor činil 1 349 osob (základní charakteristiky jsou uvedeny v tabulce 1). Hypolipidemickou léčbu udávalo více než 90 % pacientů, zatímco statin užívalo 88,9 % osob. Kombinační léčbu statin s jiným hypolipidemikem mělo předepsanou pouze asi 3,3 % a další dva pacienti užívali inhibitory proproteinové konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK-9) (nejspíše v rámci klinického testování).

### **Změny v profilu lipidů a charakteristikách léčby mezi lety 2006 a 2017**

Sledované parametry metabolismu lipidů se během sledovaného období (tj. mezi studií EUROASPIRE III a V, tj. v letech 2006–2017) dosti zásadně zlepšily a průměrné koncentrace LDL klesly o přibližně 0,5 mmol/l (tabulka 1). Podíl pacientů, kteří dosáhli léčebného cíle LDL, tudíž stoupl z 20 % na 48 % či z 53 % na 77 % při použití hodnoty < 1,8 mmol/l, resp. < 2,5 mmol/l (tabulka 2). Poměrně zásadní změny byly také pozorovány v dávkování statinů. Proporce pacientů léčených atorvastatinem 40 mg či ekvivalentem stoupla mezi lety 2006 a 2017 více než devítinásobně (z 5 na 42 %), zatímco preskripce atorvastatinu 80 mg z 0 na přibližně 23 %.

Sledovali jsme rovněž trendy, jak byla dávka statinu upravena od propuštění z nemocnice pro kvalifikující příhodu (infarkt myokardu a/nebo koronární revaskularizaci) do vyšetření v této studii (tabulka 2, spodní část). Většina pacientů setrvala na dávce předepsané při dimisi (uvedené v propouštěcí zprávě) a relativní velikost této skupiny navíc v průběhu času narůstala. Podobně

klesalo zastoupení pacientů, jimž byla dávka statinu po propuštění up-titrována (z 31 na 7 %). Naopak ale zastoupení těch, jimž nebyl statin nikdy nasazen, kleslo z 14,8 na 8,6 %. Mírné zvýšení CK (tříkrát horní limit normálních hodnot) zůstává po celé sledované období velmi nízký (přibližně 2%) a žádný z vyšetřených pacientů nevykazoval desetinasobné zvýšení CK (obvykle považované za hranici klinicky závažnější myopatie indukované statinem).

### **Teoretický potenciál maximální možné up-titrace statinu a kombinace s ezetimibem**

Tato analýza (tabulka 3) je založena na skutečných individuálních datech 1 208 pacientů léčených statinem a předpokládaném 6% snížení koncentrace LDL (nad rámec aktuální hodnoty) při každém zdvojení užívané dávky. Podobně jsme počítali s 25% poklesem aktuální koncentrace LDL po přidání ezetimibu, resp. s 60% poklesem pro přidání inhibitoru PCSK-9. Při těchto předpokladech by maximální up-titrace statinu mohla teoreticky snížit průměrnou koncentraci LDL v souboru o 0,24 mmol/l, zatímco přidání ezetimibu (u těch, kteří by tímto nedosáhli cílové hodnoty LDL) o dalších 0,74 mmol/l. Proporce dosažení cílové hodnoty LDL < 1,8 mmol/l v tomto podsouboru (hodnocení jsou pouze pacienti již statinem léčení) by takto stoupla z 30 na 42 % (maximální up-titrací), resp. až na přibližně 73 % (po přidání ezetimibu). Pokud by zbylé části (tj. těm, kdo by ani takto cílové hodnoty nedosáhli) byl podán inhibitor PCSK-9, dosáhla by kontrola hypercholesterolemie teoreticky takřka 100 %.

Pokusili jsme se rovněž odhadnout nezbytné finanční náklady na takto vedenou optimalizaci hypolipidemické léčby (tabulka 3, spodní část). Maximální možná up-titra-

**Tabulka 2 – Změny v charakteristikách hypolipidemické medikace mezi roky 2006 a 2017 ve studiích EUROASPIRE III, IV a V (frekvence podskupiny)**

	Spojená data	EA III (2006–2007)	EA IV (2012–2013)	EA V (2016–2017)	p
<b>Složení léčby (%)</b>					
Statin v monoterapii	84,6	79,6	88,4	88,9	< 0,001 <sup>#</sup>
Statin plus fibrát v kombinaci	2,5	3,5	2,4	1,4	
Statin plus ezetimib či inhibitor PCSK-9	1,8	2,1	1,9	1,7	
Fibrát či ezetimib v monoterapii	1,4	1,7	1,1	0,7	
Bez hypolipidemické léčby	9,7	13,1	6,2	7,1	
<b>Dávkování statinu (%)</b>					
Žádný statin	10,2	14,8	7,3	8,6	< 0,001 <sup>#</sup>
Atorvastatin 10 mg nebo ekvivalent <sup>a</sup>	17,4	37,4	8,6	4,7	
Atorvastatin 20 mg nebo ekvivalent <sup>b</sup>	38,7	43,2	47,3	22,1	
Atorvastatin 40 mg nebo ekvivalent <sup>c</sup>	26,1	4,6	34,5	41,9	
Atorvastatin 80 mg nebo ekvivalent <sup>d</sup>	7,6	0,0	2,4	22,7	
<b>Dosahování cílové hodnoty LDL (%)</b>					
LDL < 2,5 mmol/l	62,8	53,2	60,9	76,8	< 0,001 <sup>#</sup>
LDL < 1,8 mmol/l	28,8	19,9	22,7	48,0	
<b>Změny v dávkování statinu po propuštění z nemocnice<sup>§</sup> (%)</b>					
Nezměněno	51,4	37,5	57,9	60,1	< 0,001 <sup>#</sup>
Dávka zvýšena (up-titrována)	19,2	31,1	17,3	7,1	
Dávka snížena	19,2	16,6	17,7	24,1	
Podávání statinu ukončeno	7,2	10,9	4,3	6,4	
Léčba statinem nikdy nezačala	3,0	3,9	2,8	2,2	
<b>Zvýšení kreatinkinázy (%)</b>					
Více než třikrát (7,2 µkat/l)	2,1	2,5	2,4	1,8	–

EA – EUROASPIRE; HDL – lipoprotein o vysoké hustotě (high density lipoprotein); LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); PCSK-9 – proproteinová konvertáza subtilisin/kexin typu 9. Kategorizované proměnné jsou uvedeny kurzivou.

<sup>#</sup> Změny v podílu subjektů v průběhu času (EA III–V) ( $\chi^2$  test); <sup>§</sup> pro kvalifikující příhodu, tj. akutní koronární syndrom a/nebo revaskularizaci.

<sup>a</sup> Simvastatin 20 mg či méně, atorvastatin 10 mg, fluvastatin 40 mg či méně, lovastatin 20 mg; <sup>b</sup> simvastatin 40 mg, fluvastatin 80 mg, atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg; <sup>c</sup> simvastatin 80 mg, atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg; <sup>d</sup> atorvastatin 80 mg, rosuvastatin 40 mg.

**Tabulka 3 – Odhadovaný potenciál up-titrace dávky statinu a kombinační léčby, včetně finančních nákladů (analýza provedena jen u pacientů léčených statinem, n = 1 245)**

	Skutečná situace	Po up-titraci statinu	Po up-titraci statinu a přidání ezetimibu <sup>#</sup>	Po up-titraci statinu, přidání ezetimibu a inhibitoru PCSK-9 <sup>§</sup>
<b>Koncentrace LDL a dosahování cílové hodnoty</b>				
LDL (mmol/l)	2,27 (0,84)	2,03 (0,75) <sup>+</sup>	1,53 (0,57) <sup>##</sup>	0,61 (0,23) <sup>§§</sup>
LDL < 2,5 mmol/l (%)	65,4	78,4	94,6	100
LDL < 1,8 mmol/l (%)	30,0	42,0	73,3	99,8
<b>Náklady léčby pro 100 pacientů/rok (CZK)</b>				
Up-titrace statinu k cílové hodnotě LDL < 1,8 mmol/l	193 500	314 400	1 585 600	NA <sup>++</sup>
Paušálně nejvyšší dávka statinu	193 500	365 200	1 636 400	NA <sup>++</sup>

LDL – lipoprotein o nízké hustotě (low density lipoprotein); NA – nedostupné; PCSK-9 – proproteinová konvertáza subtilisin/kexin typu 9.

<sup>#</sup> Jen pokud by maximální up-titrace statinu teoreticky nevedla k poklesu LDL pod 1,8 mmol/l (n = 700).

<sup>§</sup> Jen pokud by maximální up-titrace statinu + ezetimibu teoreticky nevedly k poklesu LDL pod 1,8 mmol/l (n = 332).

<sup>+</sup> Předpokládán 6% pokles s každým zdvojnásobením dávky statinu; <sup>##</sup> předpokládán 25% pokles LDL po přidání ezetimibu.

<sup>§§</sup> Předpokládán 60% pokles LDL po přidání inhibitoru PCSK-9; <sup>++</sup> nebylo možno kalkulovat – cena a indikační kritéria zatím nejsou určeny (pro kalkulaci nákladů použity aktuální ceny v Ústavní lékárně FN Plzeň). Kategorizované proměnné jsou uvedeny kurzivou.

ce statinu by vedla k jen asi 62–89% nárůstu v aktuálních zprůměrovaných nákladech na léčbu (na cca 315 000 Kč u 100 pacientů-roků). Naopak použití ezetimibu do kombinace u pacientů, kde by maximální up-titrace neposta-

čovala (tj. asi u 68 % subjektů), by při současných cenách průměrné náklady hypolipidemické léčby v sekundární prevenci zvýšila až osmkrát (na přibližně 1 600 000 Kč za 100 léčených pacientů po dobu jednoho roku).



## Diskuse

Klíčovým poselstvím naší analýzy „klinické reality“ je, že navzdory jasnému zlepšení v posledních pěti až deseti letech zůstává skutečná úroveň kontroly hypercholesterolemie hluboko pod standardy, předpokládanými v současně platných doporučeních.<sup>11</sup> Zejména potenciál statinů ke snížení rizika recidivy kardiovaskulární příhody tak není plně využit, a to díky tomu, že nejsou adekvátně dávkovány.

Přes zřetelné zlepšení lipidového profilu v průběhu sledovaného období adherence k doporučené cílové hodnotě LDL < 1,8 mmol/l činila na jeho konci (v souboru EUROASPIRE V) jen 48 %.<sup>11</sup> To je dáno především tím, že maximální dostupnou (a doporučovanou) dávkou statinu (atorvastatin 80 mg nebo rosuvastatin 40 mg) byla léčena přibližně jen pětina pacientů. Přitom klíčová role takto dávkovaného statinu je dobře známá již po více než 14 let,<sup>1</sup> a lze tedy jen spekulovat, proč tento poznatek tak málo pronikl do klinické praxe. Jedním z důvodů by mohla být obava předepisujícího lékaře z možného nežádoucího účinku. Ve skutečnosti je však frekvence nežádoucích účinků obecně u statinů až neobvykle nízká, a jejich riziko se navíc mezi vysokodávkovaným a nízkodávkovaným statinem prakticky neliší (včetně toho nejznámějšího, tj. myopatie indukované statinem).<sup>16</sup> Možná jedinou výjimku představuje mírný „diabetogenní“ účinek, který prokazatelně stoupá s dávkou statinu, avšak i v tomto případě kardiovaskulární přínos léčby hrubě převažuje riziko/dopady tohoto nežádoucího účinku.<sup>17</sup>

Podobně ani ekonomické důvody by ve strategii léčby neměly hrát větší roli. Statiny byly výrazně nákladné jen na začátku svojí éry a poté, co se objevily generické kopie, jejich cena dramaticky klesla (například atorvastatin 80 mg je dnes až pětikrát levnější než 10 mg na konci devadesátých let). V naší analýze jsme se pokusili odhadnout, jak by se up-titrace k maximální možné dávce statinu (tedy náležitému terapeutickému standardu) odrazila v průměrných nákladech na tuto léčbu. Zjistili jsme, že náklady by nebyly ani dvojnásobné než za aktuální situace a na 100 pacientů v sekundární prevenci ICHS by činily stále přijatelných přibližně 360 000 Kč ročně.

Alternativním vysvětlením obecného „poddávkování“ statinů v sekundární prevenci může také být, že ambulantní lékaři v podstatě jen respektují dávku, která byla pacientům doporučena při propuštění z hospitalizace po infarktu myokardu a naše data celkem jasně ukazují, že „ochota“ léčbu up-titrovat v ambulantní péči je v podstatě mizivá (přibližně u 7 % pacientů). Jako nejracionalnější řešení se tedy zdá zahájit již v době hospitalizace léčbu rovnou maximální dávkou a naopak ji snižovat, pokud by se náhodou objevil jakýkoli nežádoucí účinek (opět nutno zdůraznit, že tato situace nespíše nastane jen zcela vzácně).

Je třeba ale konstatovat, že přes evidentní přínos z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika vlastní hypolipidemický potenciál maximální up-titrace statinu má svůj „strop“, a tím je tzv. pravidlo šesti (tj. že každé zdvojnásobení dávky statinu vede jen k 6% poklesu aktuální hodnoty LDL).<sup>16</sup> Na základě reálných individuálních koncentrací LDL jsme mohli modelovat, že podíl pacientů dosahujících doporučené hodnoty LDL vzroste po maximální

možné up-titraci v našem souboru jen asi o 12 % – nastoluje se tedy otázka přídatného potenciálu kombinační hypolipidemické léčby. Teoreticky by kombinace s ezetimibem měla snížit aktuální koncentraci LDL o dalších 20–25 %<sup>18,19</sup> a studie IMPROVE-IT také prokázala, že kombinace ezetimibu se středně dávkovaným statinem byla v sekundární prevenci ICHS spojena i s 6,4% redukcí rizika velkých kardiovaskulárních příhod (oproti monoterapii statinem).<sup>20</sup> Na základě našich dat bylo tedy možno odhadnout, že při použití kombinace statinu s ezetimibem by doporučené cílové hodnoty LDL dosáhlo více než 70 % pacientů. Bohužel v reálné praxi je tato možnost spíše přehlížena a kombinační léčbu s ezetimibem užívalo v našem souboru pouze přibližně 2 % pacientů. Ekonomické důvody jsou zde tentokrát asi určující, neboť tato léčba je zatím relativně velmi nákladná (zejména v kontrastu s nízkou cenou statinu). Náležité užívání této možnosti (a indikována by byla na základě našich dat asi u 60–70 % všech pacientů v sekundární prevenci) by si vyžádalo až osmkrát vyšší průměrné náklady, než je tomu doposud. Na druhé straně se to může brzy zásadně změnit, neboť nedávno (březen 2018) skončila patentová ochrana ezetimibu a s očekávatelným nárůstem generických alternativ lze také počítat i s markantním poklesem (podle některých zpráv dokonce až o 85 %) ceny přípravků s touto léčivou látkou.

Kompletně novou éru v hypolipidemické léčbě otevřely inhibitory PCSK-9. Tato farmaceutická třída je spojena s enormním hypolipidemickým potenciálem (kolem 60 %), a to i pokud je podána pacientům již léčeným jinými hypolipidemiky.<sup>21</sup> Díky tomu byla provázána u některých pacientů poklesem LDL až k doposud nevídaným hodnotám 0,5 mmol/l (!), a co je důležitější, i v takto nízkých hodnotách je zachován potenciál k významnému poklesu kardiovaskulárního rizika.<sup>21</sup> V nedávno publikované studii FOURIER byla léčba evolucumabem provázána asi 15% redukcí rizika závažné kardiovaskulární příhody a podobný výsledek měla i studie s alirocumabem ODYSSEY (prezentovaná na konferenci American College of Cardiology 2018). Vztaheno na naše data, tato léčba (užitá u těch, kteří by ani kombinací statin + ezetimib nedosáhli LDL < 1,8 mmol/l, tj. cca 20–30 % pacientů) by zvýšila adherenci k cílové hodnotě až někde blízko ke 100 %. Bohužel však není realistické předpokládat pro nejbližší léta, že by na tuto léčbu mohli dosáhnout všichni takto definovaní pacienti v sekundární prevenci. Při současné ceně asi 14 000 USD/rok (přibližně 308 000 Kč) ve Spojených státech amerických (v Evropě je to o něco méně) by nezbytné náklady bezpochyby zcela „vyplundrovaly“ zdravotnické rozpočty i bohatších států, než je náš (a je nutno vzít také v potaz, že jen roční incidence infarktů myokardu činí u nás asi 21 000 případů s předpokladem doživotní léčby!). Farmakoekonomická analýza inhibitorů PCSK-9 založená na datech ze studie FOURIER stanovila, že tato léčba by se stala nákladově efektivní při snížení ceny na < 3 415 € na pacienta/rok (přibližně 88 000 Kč).<sup>22</sup> Jiná analýza nezávislé organizace (Institute for Clinical Economic Review) stanovila, že nákladově efektivní cena inhibitorů PCSK-9 v sekundární prevenci by neměla činit více než 2 026 € (přibližně 52 000 Kč). Nejasná jsou zatím i indikační kritéria této léčby, v některých zemích (Německo, Itálie, Španělsko, Nizozemsko...) jsou inhibitory

PCSK-9 indikovány u pacientů, jejichž LDL přesahuje 2,5 mmol/l navzdory maximální tolerované dávce statinu plus ezetimib, v jiných zemích (Velká Británie, Slovensko, Švédsko...) je rozhodující hodnotou indikace LDL > 4 mmol/l. V Česku jsou indikační kritéria zatím v jednání, proslychá se ale, že indikační hodnotou PCSK-9 by mohla být hranice LDL > 3 mmol/l (při maximální možné léčbě) – v našem souboru by toto znamenalo, že inhibitor PCSK-9 by mohl být indikován zhruba 0,9 % pacientům. Tento relativně malý počet již působí realističtěji i z ekonomického hlediska, zejména pokud by cena těchto přípravků byla ještě v budoucnosti upravena níže ve smyslu výše uvedených farmakoekonomických studií.<sup>22</sup>

Naše analýza má pochopitelně řadu limitací. Především zařazení byli převážně pacienti akumulovaní kolem velkých zdravotnických center univerzitního typu. Nelze tedy vyloučit, že klinická realita mimo velké aglomerace může být zcela jiná (a nejspíše horší). Rovněž účinek maximalizace dávky statinu představuje jen teoretickou konstrukci, jakkoli založenou na reálných hodnotách LDL skutečných pacientů. Realističtější je tedy předpokládat, že účinek maximalizace léčby by asi byl ve skutečnosti o něco nižší.

## Závěry

Kontrola hypercholesterolemie zůstává v sekundární prevenci neuspokojivá a léčebný potenciál dostupné léčby (ve smyslu redukce rizika kardiovaskulárních příhod) tak není v klinické praxi plně využit. Slibný koncept do budoucnosti představuje častější využívání kombinační hypolipidemické léčby.

## Poděkování

Především bychom chtěli poděkovat všem spolupracovníkům, kteří se podíleli na realizaci jednotlivých studií EUROASPIRE III–V (podle abecedního pořádku), \*\* V. Adámková, \*\* J. Bělohoubek, \*\* M. Galovcová, M. Chocová, J. Jeschke, P. Karnosová, \* A. Krajčoviechová, H. Rosolová, K. Timoracká, J. Vaněk, \* P. Wohlfahrt. II. interní klinika, UK/LFa FN Plzeň; \*\* Centrum kardiovaskulární prevence, 1. LF UK a Thomayerova nemocnice Praha; \*\* Pracoviště preventivní kardiologie IKEM, Praha.

Naše díky patří ale i všem studijním sestrám, laborantkám a dalším technickým pracovníkům a v neposlední řadě i všem účastníkům (probandům) projektu.

## Prohlášení autorů o možném střetu zájmů

Autoři vylučují jakýkoliv možný střet zájmů.

## Financování

Realizace této analýzy byla podpořena Agenturou pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví ČR (grant 17-29520A), dále pak fondem Specifického výzkumu Univerzity Karlovy (grant SVV 260 393) a Výzkumným programem PROGRES Univerzity Karlovy (projekt Q39).

## Prohlášení autorů o etických aspektech publikace

Všechny studijní procedury byly prováděny v souladu s principy správné klinické praxe ve smyslu Helsinské deklarace z roku 1984 a pozdějších dodatků. Studijní proto-

kol byl schválen lokální etickou komisí FN Plzeň a IKEM Praha. Se všemi získanými daty je nakládáno v souladu se zákonem na ochranu osobních údajů a směrnicí GDPR Evropské komise.

## Informovaný souhlas

Všichni účastníci dobrovolně souhlasili s účastí ve výzkumném projektu a podepsali informovaný souhlas.

## Literatura

1. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504.
2. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425–1435.
3. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307–1316.
4. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437–2445.
5. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
6. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. 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;376:1670–1681.
7. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962–1971.
8. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434–1503.
9. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601–1610.
10. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701.
11. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts): Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:np1–np96.
12. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:636–648.
13. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009;16:121–137.

14. Mayer O, Jr., Bruthans J, Seidlerova J, et al. Prospective study of metabolic syndrome as a mortality marker in chronic coronary heart disease patients. *Eur J Intern Med* 2018;47:55–61.
15. Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999;341:498–511.
16. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005;149:464–473.
17. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–445.
18. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556–2564.
19. Cruz-Fernandez JM, Bedarida GV, Adgey J, et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with ongoing atorvastatin therapy in achieving low-density lipoprotein goal in patients with hypercholesterolemia and coronary heart disease. *Int J Clin Pract* 2005;59:619–627.
20. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
22. Kazi DS, Penko J, Coxson PG, et al. Updated Cost-effectiveness Analysis of PCSK9 Inhibitors Based on the Results of the FOURIER Trial. *JAMA* 2017;318:748–750.