

Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019

(A statement of the Committee of the Czech Society for Atherosclerosis on the 2019 ESC/EAS guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia)

Michal Vrablík^a, Jan Piřha^{b,c}, Vladimír Bláha^d, Renata Cífková^e, Tomáš Freiburger^f, David Karásek^g, Pavel Kraml^h, Hana Rosolová^{ch}, Vladimír Soška^{i,j}, Tomáš Štulc^a, Zuzana Urbanová^k

^a III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

^b Interní klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

^c Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, Institut klinické a experimentální medicíny, Praha

^d III. interní gerontometabolická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Hradec Králové

^e Centrum kardiovaskulární prevence, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Thomayerova nemocnice, Praha

^f Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

^g III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická, Lékařská fakulta Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

^h II. interní klinika, 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

^{ch} II. interní klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Plzeň

ⁱ Oddělení klinické biochemie, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

^j II. interní klinika, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

^k Klinika dětského a dorostového lékařství, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Vložen do systému: 8. 4. 2020

Přijato: 9. 4. 2020

Dostupný online: 20. 4. 2020

Úvod

V srpnu roku 2019 byla publikována nová verze doporučených postupů k diagnostice a léčbě dyslipidemií (DLP) autorů zastupujících Evropskou kardiologickou společnost (ESC) a Evropskou společnost pro aterosklerózu (EAS).¹ Opět jde o komplexní a rozsáhlý materiál, který lze považovat za referenční – reviduje důkazy, o které opíráme diagnostické a léčebné postupy, ale s ohledem na rozsah a komplexnost materiálu jej pravděpodobně nebudeme používat v denní praxi.

Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující stanovisko jako souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedený dokument odlišují od předcházejících guidelines ESC/EAS z roku 2016

a od stanoviska ČSAT k těmto doporučeným postupům publikovaného v roce 2017.^{2,3} Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2019 pro léčbu dyslipidemií za vhodná i pro zdravotní péči v České republice.

Stanovisko nenahrazuje komentovaná doporučení a zájemcům o detailní znění doporučujeme k prostudování původní kompletní text. Při srovnání současného a předchozího stanoviska ČSAT z roku 2017 zůstávají obecná pravidla hodnocení důkazů pro doporučení jednotlivých intervencí i použité formulace, které z nich vyplývají (je doporučeno, má být zváženo, může být za určitých okolností zváženo, není doporučeno); současné stanovisko však komentuje důležité změny, zahrnující i tabulkové shrnutí novinek.

Adresa pro korespondenci: Prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., III. interní klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze, U Nemocnice 504/1, 128 08 Praha 2, e-mail: vrablikm@seznam.cz

© 2020, ČKS

DOI: 10.33678/cor.2020.024

Stanovení kardiovaskulárního rizika

Pro stanovení kardiovaskulárního (KV) rizika se v nových guidelines objevují tabulky SCORE extendované do věku 70 let a omezené výši celkového cholesterolu použitého při výpočtu na 7 mmol/l. Osoby s koncentrací celkového cholesterolu 8 mmol/l a vyšší (LDL-cholesterolu [LDL-C] 5 mmol/l a vyšší) musejí být považovány za možné nositele familiární hypercholesterolemie, kteří jsou automaticky klasifikováni jako vysoce riziková. Pro Českou republiku jsou doporučeny tabulky pro vysoce rizikové populace (obr. 1). V brzké době se dočkáme národně specifických

Tabulka 1 – Kategorie KV rizika¹

Velmi vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> Klinicky anebo zobrazovací metodou prokázané KVO aterosklerotické etiologie (ASKVO). ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestabilní AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA a ICHDK. Za ASKVO jednoznačně prokázané zobrazovací metodou považujeme nález nemoci více koronárních tepen se stenózou dvou velkých epikardiálních tepen > 50 %) nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukově DM s orgánovým poškozením anebo přítomnost nejméně tří velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10 % FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším významným rizikovým faktorem
Vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg Pacienti s FH bez dalších významných rizikových faktorů Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²) Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10 %
Střední riziko	<ul style="list-style-type: none"> Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35 let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu < 10 let, bez dalších rizikových faktorů Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5 %
Nízké riziko	<ul style="list-style-type: none"> Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE < 1 %

AKS – akutní koronární syndrom; ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CABG (coronary artery bypass graft) – aortokoronární bypass; CKD (chronic kidney disease) – chronické onemocnění ledvin; CT – výpočetní tomografie; DM – diabetes mellitus; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – odhadovaná glomerulární filtrace; FH – familiární hypercholesterolemie; IM – infarkt myokardu; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL-C (low-density lipoprotein cholesterol) – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; PCI – perkutánní koronární intervence; RF – rizikový faktor; SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation; TC – celkový cholesterol; TIA – tranzitorní ischemická ataka; TK – krevní tlak.

tabulek pro Česko. Výhodné je použití elektronické verze SCORE dostupné na www.heartscore.org.

Nová doporučení se vrací k hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Zdůrazňují roli vyšetření kalciového skóre koronárních tepen (CAC), které má být zváženo (při dobré dostupnosti) ke zpřesnění rizika u osob ve střední rizikové kategorii. Podobně lze použít vyšetření karotických nebo femorálních tepen pomocí duplexního ultrazvukového vyšetření. Jednoznačný nález aterosklerotického plátu je důvodem k reklasifikaci nemocného do úrovně velmi vysokého rizika. Tabulka 1 uvádí rozdělení kategorií KV rizika s výčtem jednotlivých klinických situací rozhodných pro kategorizaci pacienta. Nově se v textu guidelines objevuje kategorie nemocných s rekurentní atherotrombotickou příhodou do dvou let po první události při zavedené léčbě. Tito nemocní mají být považováni za extrémně rizikové a vyžadují maximální intenzitu intervence.

Důležité je připomenout, že riziko zvyšují další modifikující faktory (sociální deprivace, psychiatrické komorbidit, hypertrofie levé komory srdeční, nealkoholová jaterní steatóza, fibrilace síní a další, viz rámeček 4 originálního dokumentu). Tyto modifikátory rizika nabývají na důležitosti zejména u osob ve střední rizikové kategorii, kdy mohou usnadnit rozhodování o volbě hypolipidemické strategie.

K otázce vlivu HDL-cholesterolu (HDL-C) na modifikaci celkového rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění (ASKVO) přispěly nové epidemiologické i genetické studie. Nadále platí, že nízká koncentrace HDL-C významně zvyšuje KV riziko. Doporučení ESC/EAS 2019 poprvé uvádějí, že koncentrace HDL-C > 2,1 mmol/l u mužů a > 2,3 mmol/l u žen nejsou spojeny s redukcí rizika, a mohou jej dokonce zvyšovat.

Ostatní zásady posuzování KV rizika se nemění ani nejsou považovány za kontroverzní. U mladších osob se doporučuje tabulka relativního rizika nebo stanovení tzv. vaskulárního věku (srovnání věku vyšetřovaného s věkem osoby se stejným vypočteným rizikem dle SCORE při optimální konstelaci rizikových faktorů). V českých podmínkách využíváme národně specifické tabulky konstruované na základě epidemiologických dat z národních sledování.

Laboratorní vyšetření lipidů a lipoproteinů

Doporučení nově vyzdvihují roli **apolipoproteinu B (apoB)** při hodnocení rizika ASKVO (tabulka 2). Stanovení koncentrace apoB je doporučeno preferovat zejména u osob s velmi nízkou koncentrací LDL-C, hypertriglyceridemií, diabetem či metabolickým syndromem. ApoB může být použit pro diagnostiku, screening i v rámci léčby pacientů s DLP jako alternativa LDL-C. V uvedených situacích riziko ASKVO reflektuje i non-HDL-cholesterol, jehož vyšetření není spojeno s dodatečnými náklady.

Poprvé se v doporučených postupech objevuje „povinné“ vyšetření koncentrace **lipoproteinu(a)** u všech osob alespoň jedenkrát v životě. Pacienti s koncentracemi Lp(a) > 180 mg/dl (430 nmol/l) mají celoživotní riziko shodné s nemocnými s familiární hypercholesterolemií. Zjištění vysoké koncentrace Lp(a) může sloužit ke změně kategorie rizika.

		ŽENY				MUŽI								
		Nekuřačky		Kuřačky		Věk	Nekuřáci		Kuřáci					
Systolický krevní tlak (mm Hg)	180	12	13	14	15		24	26	30	33	33	36	40	45
	160	10	11	12	13		20	22	25	28	27	31	34	39
	140	8	9	10	10	70	16	18	21	24	23	26	29	33
	120	7	7	8	9		13	15	17	20	19	22	25	28
	180	7	8	8	9		15	17	20	23	23	26	30	34
	160	5	6	6	7	65	12	14	16	18	18	21	24	27
	140	4	4	5	5		9	11	12	14	14	16	19	22
	120	3	3	4	4		7	8	10	11	11	13	15	17
	180	4	4	5	5		10	11	13	15	16	19	22	25
	160	3	3	3	4	60	7	8	10	11	12	14	16	19
140	2	2	2	3		5	6	7	8	9	10	12	14	
120	1	1	2	2		4	4	5	6	6	7	9	10	
180	2	2	3	3	55	6	7	9	10	11	13	16	18	
160	1	2	2	2		4	5	6	7	8	9	11	13	
140	1	1	1	1		3	3	4	5	5	6	7	9	
120	1	1	1	1		2	2	3	3	4	4	5	6	
180	1	1	2	2	50	4	5	6	7	8	9	11	13	
160	1	1	1	1		2	3	3	4	5	6	7	9	
140	0	0	1	1		2	2	2	3	3	4	5	6	
120	0	0	0	0		1	1	1	2	2	2	3	4	
180	0	0	1	1	40	2	2	2	3	4	4	5	7	
160	0	0	0	0		1	1	1	2	2	2	3	4	
140	0	0	0	0		0	1	1	1	1	1	2	2	
120	0	0	0	0		0	0	0	1	1	1	1	1	
		4	5	6	7		4	5	6	7	4	5	6	7
		Celkový cholesterol (mmol/l)												
		<div><div></div>< 3 %<div></div>3–4 %<div></div>5–9 %<div></div>≥ 10 %</div>												

©ESC 2019

Obr. 1 – Tabulka SCORE pro výpočet kardiovaskulárního rizika (desetiletého rizika fatálního KVO) pro regiony s vysokým KV rizikem v Evropě. Upraveno podle ¹. KVO – kardiovaskulární onemocnění.

Tabulka 2 – Změny v doporučeních pro vyšetření koncentrací lipidů a lipoproteinů v séru

- Koncentrace apolipoproteinu B může být použita jako primární parametr pro screening, diagnostiku a léčbu nemocných s DLP místo LDL-C.
- Koncentrace Lp(a) má být vyšetřena minimálně jedenkrát v životě k identifikaci osob s velmi vysokými hodnotami (> 180 mg/dl nebo 430 nmol/l), jejichž riziko je ekvivalentní riziku pacientů s familiární hypercholesterolemií.
- Stanovení koncentrací lipidů a lipoproteinů ve vzorcích krve odebraných bez předchozího lačnění nepovažujeme nadále v našich podmínkách za vhodné, ale může být použito v rámci screeningových aktivit s dostatečnou přesností.

Další obecná doporučení o vyšetřování krevních lipidů a lipoproteinů zůstávají nezměněna. Pro určení míry kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE zůstává hlavním parametrem koncentrace **celkového cholesterolu**. **LDL-cholesterol** je nadále hlavním léčebným cílem, determinantem rizikovosti i screeningovým parametrem; může být nahrazen koncentrací **apolipoproteinu B**. Zejména nízká koncentrace **HDL-cholesterolu** modifikuje dále riziko a má být vyšetřena v rámci screeningu i před zahájením léčby. Navíc zjištění HDL-cholesterolemie potřebujeme pro určení koncentrace **non-HDL-cholesterolu**, indikované ve stejných situacích jako hodnocení apoB.

Tabulka 3 – Cílové hodnoty LDL-C, non-HDL-C a apolipoproteinu B

Riziko	Nízké	Středně zvýšené	Vysoké	Velmi vysoké	Extrémní
LDL-C (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,8 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,4 a snížení o nejméně 50 % hodnot před léčbou	< 1,0
Non-HDL-C (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	–	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

apoB – apolipoprotein B; LDL-C – LDL-cholesterol; non-HDL-C – non-HDL-cholesterol.

Cílové hodnoty lipidů a lipoproteinů

Základním léčebným cílem zůstává i v poslední verzi doporučených postupů **LDL-cholesterol (LDL-C)**, sekundárními léčebnými cíli jsou koncentrace **apoB** a **non-HDL-C**. S ohledem na kumulaci nových dokladů z intervenčních studií se opět významně posunují doporučené cílové hodnoty ve všech rizikových kategoriích kromě osob s nízkým rizikem, které zůstávají beze změn. Jejich přehled uvádí tabulka 3.

Nově doporučení postulují požadavek nejen na dosažení určité cílové koncentrace LDL-C, ale také potřebu minimálně 50% snížení ve srovnání s koncentrací před léčbou. Další snížení cílových hodnot zohledňuje skutečnost, že všechny dosavadní intervenční studie zaměřené na snižování LDL-C ukázaly přímý vztah mezi dosaženou koncentrací LDL-C a poklesem cévního rizika bez ohledu na vstupní koncentraci LDL-C (tedy princip „čím níže, tím lépe“). Snížení cílových hodnot vždy vyvolává diskuse, a proto považujeme za účelné shrnout nejdůležitější důkazy shromážděné od publikace předchozí verze doporučených postupů, které představují základní „důkazní materiál“ podporující nové cíle léčby (tabulka 4).

Sekundárním cílem zejména u osob s hypertriglyceridemií je non-HDL-cholesterol, jehož cílová hodnota je o 0,8 mmol/l vyšší než doporučený cíl pro LDL-C v dané rizikové kategorii. Podobně používáme i sledování hodnoty apoB, jehož koncentrace u velmi vysoce rizikových osob má být snížena na hodnotu nižší než 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika na hodnotu nižší než 0,8 g/l a u osob se středně zvýšeným rizikem na hodnotu nižší než 1,0 g/l. Koncentrace triglyceridů (TG) > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-C < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice

Tabulka 5 – Změny cílových hodnot

Kategorie rizika	Cílová hodnota LDL-C	
	2016	2019
Velmi vysoké riziko	< 1,8 mmol/l nebo > 50 % ↓, když je LDL-C 1,8–3,5 mmol/l	< 1,4 mmol/l a > 50 % ↓
Vysoké riziko	< 2,6 mmol/l nebo > 50 % ↓, když je LDL-C 2,6–5,2 mmol/l	< 1,8 mmol/l a > 50 % ↓
Střední riziko	< 3,0 mmol/l	< 2,6 mmol/l
Nízké riziko	< 3,0 mmol/l	< 3,0 mmol/l

LDL-C – LDL-cholesterol.

dále považovány za důležité modulatory rizika, ne však za léčebné cíle. Oba tyto parametry uspokojivě zohledňuje cílová hodnota non-HDL-cholesterolu či apolipoproteinu B.

Tabulka 5 shrnuje změny cílových hodnot oproti doporučeným postupům z roku 2016.

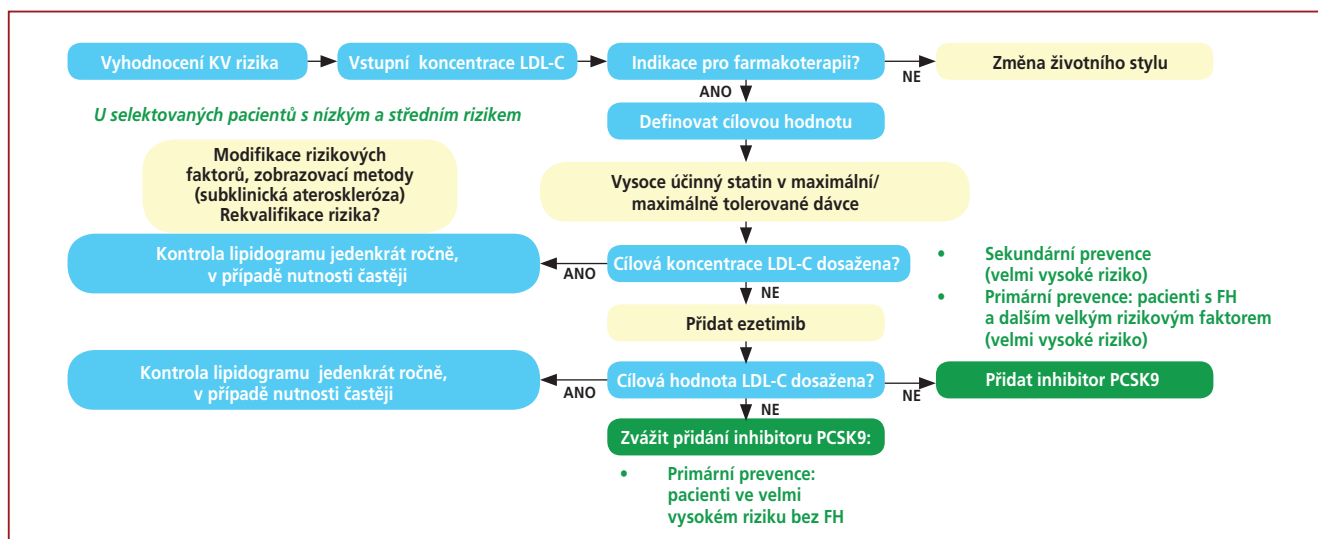
Navíc u **nemocných s rekurentní aterosklerotickou příhodou** do dvou let od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem je doporučeno snížení **LDL-C na hodnotu nižší než 1,0 mmol/l**.

Všechny posuny cílových hodnot vyústí v nutnost používání intenzivní statinové terapie většinou v kombinaci s ezetimibem u širšího spektra nemocných. Nové cílové hodnoty bude u některých pacientů možno dosahovat pouze při využití nových léčebných možností (např. inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 [PCSK9]).

Tabulka 4 – Přehled hlavních důkazů pro snížení cílové hodnoty LDL-C na 1,4 mmol/l v kategorii velmi vysokého KV rizika

Studie	Dosažené koncentrace LDL-C; placebo vs. aktivní léčba (mmol/l)	Sledované ukazatele	RR (95% CI) (při snížení LDL-C o 1 mmol/l)
Metaanalýza CTT ¹² (vysoce intenzivní léčba vs. standardní léčba statinem; subpopulace < 2,0 mmol/l)	1,71 vs. 1,32	IM, úmrtí z koronárních příčin, CMP, koronární revaskularizace	0,71 (0,56–0,91)
IMPROVE-IT ¹³ (ezetimib + statin vs. statin)	1,80 vs. 1,40	Úmrtí z KV příčin, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,94 (0,89–0,99)
FOURIER ¹⁴ (evolocumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs. vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,37 vs. 0,78	Úmrtí z KV příčin, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,85 (0,79–0,92)
ODYSSEY OUTCOMES ¹⁵ (alirocumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs. vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,61 vs. 1,37	IM, úmrtí z koronárních příčin, CMP, nestabilní AP	0,85 (0,78–0,93)

AP – angina pectoris; CI – interval spolehlivosti; CMP – cévní mozková příhoda; IM – infarkt myokardu; KV – kardiovaskulární; RR – relativní riziko.



Obr. 2 – Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-C. Upraveno podle ¹. FH – familiární hypercholesterolemie, LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě; PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9.

Změny životního stylu v léčbě DLP (nefarmakologická opatření)

V oddíle komentovaných doporučených postupů ESC/EAS věnovaném režimovým opatřením v léčbě DLP nedošlo k zásadním změnám proti předchozí verzi. Nefarmakologická opatření nadále představují základ léčby dyslipidemie i intervence rizika ASKVO. Optimalizace tělesné hmotnosti, nekuřáctví, dostatečná pohybová aktivita jsou stále nejdůležitějšími požadavky. Doporučení ke změně diety mají vycházet z regionálních zvyklostí. Za nejdůležitější z hlediska **snížení hodnot LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu** nadále považují autoři doporučených postupů eliminaci konzumace transmastných kyselin a snížení podílu nasycených tuků na méně než 7 % celkového energetického příjmu a jejich nahrazení nenasycenými tuky. Pro **snížení triglyceridů** je rozhodující redukce nadměrné tělesné hmotnosti a omezení konzumace alkoholu, pro zvýšení HDL-cholesterolu eliminace transmastných kyselin a zvýšení fyzické aktivity. Střídmá konzumace alkoholu definovaná jako spotřeba méně než 10 g alkoholu denně pro muže i ženy není doporučena, ale může být tolerována u osob, které již alkohol konzumují a nemají hypertriglyceridemii. Komentovaná doporučení ESC/EAS z roku 2019 rozebírají i otázku tzv. **funkčních potravin neboli nutraceutik** se zvláštním vlivem na hodnoty krevních lipoproteinů a možným příznivým efektem na lipidogram i riziko ASKVO (např. polikosanol, rostlinné steroly, ω-3 mastné kyseliny, berberin, extrakt z červené fermentované rýže a další). Fytosteroly a extrakty z červené fermentované rýže obsahující monokolin K mohou být zváženy u osob nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při režimových opatřeních za předpokladu, že se nekvalifikují pro farmakoterapii statinem.

Farmakoterapie dyslipidemií

Hlavní farmakoterapeutické postupy v léčbě DLP se nemění.

Statiny

Statiny nadále představují léčbu volby u osob se zvýšeným rizikem ASKVO a zvýšenou koncentrací LDL-C či dalších aterogenních lipoproteinů. Doporučené postupy zdůrazňují nutnost individualizace léčby, titrace dávky k dosažení léčebných cílů a vhodnost kombinace, není-li možné maximální tolerovanou dávkou statinu cílových hodnot dosáhnout.

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice)

Sekvestranty žlučových kyselin (pryskyřice) své místo v doporučených postupech mají nadále, přestože v klinické praxi v našich podmínkách se s nimi setkáváme velmi omezeně. Hlavní limit použití představuje gastrointestinální intolerance. Pryskyřice mají však nadále své místo v léčbě zejména u osob se statinovou intolerancí či pacientů nedosahujících cílových hodnot LDL-C při další léčbě, případně u žen s familiární hypercholesterolemií v období těhotenství a laktace. Nejvýhodnější (a nejlépe tolerované) jsou vysoce polymerní pryskyřice (colesevelam), v ČR je aktuálně dostupný pouze cholestyramin.

Inhibitory vstřebávání cholesterolu

Inhibitory vstřebávání cholesterolu reprezentované nadále jediným zástupcem této třídy **ezetimibem** se od vydání předchozí verze doporučených postupů dočkaly dalších dokladů opravňujících novou formulaci doporučení k jeho použití. Nově guidelines uvádějí, že ezetimib je doporučen do kombinace u pacientů nedosahujících cílové hodnoty LDL-C při maximální/maximálně tolerované dávce statinu. Doporučení rekapituluje příznivý bezpečnostní profil, jednodušost léčby (uniformní dávkování, nezávislost na denní době či příjmu potravy), navíc v poslední době podpořenou dostupností fixních kombinací se statiny.

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9i)

Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9i), monoklonální protilátky specificky blokující

interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem, dostávají v guidelines verze 2019 vyšší úroveň doporučení. Alirocumab a evolocumab mají být zváženy v situacích, kdy nelze dosáhnout stanovených cílových hodnot při použití maximálně tolerované dávky statinu v kombinaci s ezetimibem. Použití v klinické praxi v Česku se řídí nejenom doporučeními odborných společností, ale významně jej ovlivňují i podmínky úhrady stanovené Státním ústavem pro kontrolu léčiv. V detailu odkazujeme na publikované dokumenty k tomuto tématu.^{4,5}

V dalším textu uvedeme v přehledu s využitím tabulek z textu doporučení ESC/EAS k léčbě DLP z roku 2019 hlavní principy farmakologických možností ovlivnění jednotlivých poruch metabolismu lipidů a lipoproteinů v séru.

Farmakoterapie hypercholesterolemie

Základní volby farmakologické léčby k ovlivnění hypercholesterolemie zůstávají neměnné. Účinné statiny titrováné k dosažení cílové hodnoty LDL-C představují základní stupeň farmakoterapie, k níž přidáváme ezetimib případně inhibitor PCSK9. Algoritmus snižování LDL-C uvádí obrázek 2.

Farmakoterapie hypertriglyceridemie

Nadále rozlišujeme dvě hlavní klinické indikace ke snižování koncentrací triglyceridů. U významné hypertriglyceridemie s koncentracemi TG > 10 mmol/l je třeba snížením hodnot omezit riziko akutní pankreatitidy. Přes nesporně zásadní roli nefarmakologického přístupu při léčbě této dyslipidemie je léčivem první volby v této situaci fenofibrát, případně v kombinaci s vysokými dávkami (3–4 g denně) ω -3 mastných kyselin. Ty se nově objevují v doporučeních pro léčbu hypertriglyceridemie u (velmi) vysoce rizikových, protože derivát kyseliny eikosapentaenové (ikosapent etyl) v dávce 4 g denně ve studii REDUCE-IT přinesl další významné snížení rizika právě u takových pacientů.

Tabulka 6 – Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií > 2,3 mmol/l lze jako lék první volby ke snížení rizika ASKVO zvolit statin.	I	B
U vysoce a velmi vysoce rizikových nemocných s TG 1,5–5,6 mmol/l i při léčbě statiny by mělo být zváženo přidání ω -3 mastných kyselin (ikosapent etyl 2x 2 g denně).	IIa	B
U osob s trvalou hodnotou TG > 2,3 mmol/l při dosažení cílové hodnoty LDL-C může být zváženo přidání fenofibrátu k zavedené terapii statinem.	IIb	C

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; LDL-C – LDL-cholesterol; TG – triglyceridy.

Farmakologická léčba mírně a středně zvýšených koncentrací triglyceridů do 10 mmol/l má být zvážena v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika. Lékem volby jsou statiny. V případě trvalého zvýšení koncentrací triglyceridů nad hodnoty 2,3 mmol/l lze zvážit jejich kombinaci s fenofibrátem (tabulka 6).

Na rozdíl od verze doporučených postupů ESC/EAS 2016 nenajdeme v těch aktuálních specifický odstavec o léčbě zaměřené na zvyšování koncentrací HDL-C. Randomizované studie s inhibitory CETP (cholesterol-ester transfer protein, které zvyšují koncentrace HDL-C až dvojnásobně) nepřinesly očekávané přídatné snížení rizika ASKVO a nebudou uvedeny do klinického použití. Další úrovně důkazů z epidemiologických a mendeliánských randomizačních studií rovněž nepodporují koncept zvyšování HDL-C jako směr k další redukci rizika ASKVO.

Léčba DLP ve specifických skupinách pacientů

Oddíl doporučených postupů ESC/EAS věnovaný vyjmenovaným populačním skupinám se zásadně nezměnil. Přibýly některé důkazy pro určité subpopulace, které umožnily posun třídy doporučení. Pro přehlednost a stručnost uvedeme v tomto stanovisku pouze tabelovaná shrnutí k jednotlivým patientským skupinám se zaměřením na odlišnosti od poslední verze doporučení z roku 2016.

Familiární dyslipidemie

Tabulka 7 – Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (FH)

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Na FH bychom měli myslet u pacientů s ICHS vzniklou u mužů mladších 55 let a žen mladších 60 let, u osob, u jejichž příbuzných se KVO manifestovalo předčasně nebo u jejichž příbuzných se objevily šlachové xantomy, a u osob s velmi zvýšeným LDL-C (u dospělých > 5 mmol/l, u dětí > 4 mmol/l).	I	C
Je doporučeno potvrdit diagnózu FH klinickými kritérii, a pokud je to možné, také DNA diagnostikou.	I	C
Pokud je diagnostikován první případ v rodině, je doporučen kaskádový rodinný screening.	I	C
Je doporučeno, aby pacienti s FH a dokumentovaným ASKVO nebo ti s alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a ostatní jako vysoce riziková.	I	C
Cílovými hodnotami pro léčbu nemocných s FH ve velmi vysokém riziku je LDL-C < 1,4 mmol/l a současně snížení koncentrace LDL-C o nejméně 50 %. Pokud není možno dosáhnout cílových hodnot, je třeba snažit se o maximální snížení LDL-C pomocí vhodných lékových kombinací.	I	C

Pokračování na další straně

Tabulka 7 – Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie (FH) (dokončení)

Léčba pomocí inhibitorů PCSK9 je doporučena u velmi vysoce rizikových pacientů s FH, u nichž léčba maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem nevedla k dosažení cílové hodnoty LDL-C.	I	C
U dětí je doporučeno vyšetřování od pěti let věku nebo při suspektní homozygotní formě FH i dříve.	I	C
Děti s FH by měly být podrobně poučeny o nutnosti dodržovat vhodnou dietu a léčeny statiny od věku 8–10 let. Cílovými hodnotami pro léčbu dětí ve věku nad 10 let je LDL-C < 3,5 mmol/l.	IIa	C

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; ICHS – ischemická choroba srdeční; FH – familiární hypercholesterolemie; KVO – kardiovaskulární onemocnění; LDL-C – LDL-cholesterol.

Tento oddíl doporučených postupů pojednává o nejčastějších dobře definovaných formách familiálních dyslipidemií. Největší prostor se dostává familiární hypercholesterolemii, jejíž diagnostiku a vedení léčby shrnuje tabulka 7.

Diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemií se věnují samostatné dokumenty pro dospělé i dětské pacienty s FH vypracované ČSAT.^{7,8} Familiární hypercholesterolemie představuje také jedinou situaci, kdy v dětském věku rutinně indikujeme hypolipidemickou farmakoterapii. Ta by vždy měla být vedena zkušeným specialistou, v České republice je možné využít síť pediatrických pracovišť projektu MedPed (seznam na www.athero.cz). Centra projektu MedPed slouží i ke konzultacím diagnostiky a léčby pacientů s familiárními dyslipidemiemi.

Ženská populace

Pro léčbu DLP u žen platí stejná pravidla jako u mužů. Doporučené postupy nadále podporují stejné principy léčby u žen jako u mužů, přestože zejména ve starších studiích nebylo zastoupení ženského pohlaví vždy dostatečné. Výsledky klinických hodnocení ale vyznívají jednoznačně a přínos hypolipidemických intervencí u žen považujeme

Tabulka 8 – Léčba dyslipidemie u žen

Doporučení
<ul style="list-style-type: none"> ■ V primární prevenci ASKVO je u žen s vysokým rizikem doporučena léčba statiny. ■ V sekundární prevenci ASKVO jsou u žen doporučeny stejné indikace a cílové hodnoty jako u mužů. ■ Hypolipidemika by neměla být podávána ženám plánujícím těhotenství, během těhotenství a během kojení. U pacientů s těžkou FH lze však zvážit podávání sekvestrantů žlučových kyselin, které se nevstřebávají z trávicího ústrojí nebo LDL-aferézu.

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; FH – familiární hypercholesterolemie.

za prokázány. Je možné a pravděpodobné, že v další verzi doporučených postupů nebude populace žen vyjmenována mezi specifickými subpopulacemi; nesprávná interpretace nižšího rizika ASKVO u žen do věku asi 55–60 let jako známky „celoživotní ochrany“ snad z praxe již nyní mizí (tabulka 8).

Pacienti vyššího věku

Guidelines ESC/EAS 2019 definují tuto skupinu věkem nad 65 let. Od publikace přechozích doporučení máme k dispozici některé nové epidemiologické studie i souhrnné metaanalýzy sledující nemocné vyššího věku. Připomeňme, že více než 80 % zemřelých na ASKVO je ve věkové kategorii starších 65 let. V souvislosti s prodlužující se délkou života se významně zvyšuje počet osob s infarktem myokardu (IM) starších 85 let. Konečně absolutní riziko pacientů vyššího věku je větší, a proto léčba přináší větší absolutní přínos. Z těchto důvodů nacházíme v guidelines jednoznačnější doporučení k vedení hypolipidemické terapie v nejvyšších třídách (tabulka 9).

Tabulka 9 – Doporučení pro léčbu dyslipidemií u osob starších 65 let

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Léčba statiny je u starších nemocných se známým ASKVO doporučena stejně jako u mladších pacientů.	I	A
Je doporučeno, aby léčba statiny byla zahajována nízkou dávkou u osob s poklesem renálních funkcí nebo v případě možných lékových interakcí. Léčba má být titrována k dosažení cílových hodnot LDL-C podle stejných principů jako u mladších osob.	I	A
Léčba statiny je indikována u osob v primární prevenci podle kategorie rizika u osob mladších 75 let.	IIb	B
Léčbu statiny je možné zvážit u osob v primární prevenci, u osob starších 75 let v kontextu vysokého nebo velmi vysokého KV rizika.	I	C

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; KV – kardiovaskulární; LDL-C – LDL-cholesterol.

Pacienti s diabetes mellitus

Diabetici 1. i 2. typu mají zvýšené riziko ASKVO. I proto je farmakologická léčba DLP zpravidla nezbytná. Její principy se nemění a jsou shrnuty v tabulce 10.

Aktuální verze guidelines zdůrazňuje specifika dyslipidemie vznikající v kontextu inzulinové rezistence (zmnožení remnantních na triglyceridy bohatých a vysoce aterogenních lipoproteinových částic, snížení koncentrací HDL-C, změny postprandiálního metabolismu lipoproteinů). Proto je DLP provázející diabetes, prediabetes a metabolický syndrom zvláště významným faktorem negativně ovlivňujícím riziko ASKVO. I u diabetiků 1. typu se zvyšuje prevalence metabolického syndromu

Tabulka 10 – Doporučení pro léčbu dyslipidemie u diabetes mellitus (DM)		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U pacientů s DM 2. typu ve velmi vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-C nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-C < 1,4 mmol/l.	I	A
U pacientů s DM 2. typu ve vysokém riziku je doporučeno snížení koncentrace LDL-C nejméně o 50 % a současně dosažení cílové hodnoty LDL-C < 1,8 mmol/l.	I	A
Statiny jsou doporučeny u pacientů s DM 1. typu ve vysokém nebo velmi vysokém riziku.	I	A
Před zahájením kombinačních hypolipidemických režimů je doporučeno intenzifikovat terapii statinem.	IIa	C
Není-li dosaženo cílové koncentrace LDL-C, měla by být zvážena kombinace statinu s ezetimibem.	IIa	B
Terapie statinem může být zvážena u pacientů s diabetem 1. i 2. typu starších 30 let se známkami orgánového poškození a koncentracemi LDL-C > 2,5 mmol/l za předpokladu, že není plánována gravidita.	IIb	C

DM – diabetes mellitus; LDL-C – LDL-cholesterol.

s negativním dopadem na KV prognózu nemocných. Navíc díky zlepšené péči se více nemocných s diabetem 1. typu dožívá vyššího věku, kdy stoupá i význam ASKVO.

Pacienti po akutním koronárním syndromu (AKS) a podstupující perkutánní koronární revaskularizaci

Nemocní po akutním koronárním syndromu jsou ohroženi jeho recidivou a mají velmi vysoké riziko aterosklerotické komplikace i v jiném povodí. Proto zasluhují maximální pozornost a intenzitu léčby dyslipidemie. Základní principy přístupu k pacientům se nezměnily, a proto můžeme nadále odkazovat na dokument ČSAT ve spolupráci s Pracovní skupinou akutní a intervenční kardiologie České kardiologické společnosti (ČKS) z roku 2012.⁹ Nově celkový přístup k nemocným po prodělané akutní koronární příhodě shrnuje dokument vypracovaný skupinou expertů zastupujících české odborné společnosti.¹⁰

Skupina nemocných s anamnézou AKS byla v poslední době intenzivně zkoumána a data získaná ve studiích zařazujících tyto pacienty umožnila lepší pochopení významu rychlého a intenzivního snižování aterogenních lipoproteinů po AKS. Poslední takovou práci představuje studie EVOPACS s evolocumabem nasazovaným u pacien-

Tabulka 11 – Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s velmi vysokým rizikem a akutními koronárními syndromy		
Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U všech nemocných s AKS je nezávisle na vstupních hodnotách LDL-C doporučeno brzy po přijetí zahájit léčbu vysokými dávkami statinu nebo v ní dále pokračovat, pokud nejsou kontraindikace nebo anamnéza intolerance.	I	A
Koncentrace lipidů by měly být vyšetřeny znovu za čtyři až šest týdnů po AKS k ověření, zda bylo dosaženo cílových hodnot LDL-C < 1,4 mmol/l a současně snížení alespoň o 50 % a zda se neobjevily nežádoucí účinky. Dávka hypolipidemik by měla být upravena dle výsledku.	IIa	C
Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu během čtyř až šesti týdnů cílových hodnot LDL-C, je indikována kombinace s ezetimibem.	I	B
Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu v kombinaci s ezetimibem během čtyř až šesti týdnů cílových hodnot LDL-C, je doporučeno zahájit léčbu inhibitory PCSK9	I	B
U pacientů s prokázanou statinovou intolerancí nebo kontraindikací statinů by měla být zvážena terapie ezetimibem.	IIa	C
U pacientů, u nichž není dosaženo kontroly LDL-C maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem a vznikne u nich AKS, má být zvážena časná indikace inhibitoru PCSK9, je-li to možné, ještě za hospitalizace.	IIa	C
U pacientů podstupujících elektivní PCI nebo PCI v kontextu AKS by mělo být zváženo podání vysoké dávky statinu.	IIa	B

AKS – akutní koronární syndrom; LDL-C – LDL-cholesterol; PCI – perkutánní koronární intervence; PCSK9 – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9.

tů do 72 h po AKS za hospitalizace (téměř dvě třetiny ze zařazených dostali studijní léčbu do 24 h od prezentace AKS). Dle očekávání byly splněny primární lipidové sledované cíle (významně výraznější pokles LDL-C ve větvi statin + evolocumab ve srovnání s větvi statin + placebo) Zajímavější data můžeme očekávat od zobrazovacích podstudií dokumentovaných pokročilými zobrazovacími metodami, které by měly ukázat, jaký vliv na složení aterosklerotických lézí akutní výrazné snížení koncentrací aterogenních lipoproteinů má (tabulka 11).¹¹

Tabulka 12 – Doporučení pro hypolipidemickou terapii u pacientů po prodělané ischemické cévní mozkové příhodě

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody nebo tranzitorní ischemické ataky mají velmi vysoké riziko ASKVO (zejména rekurentní CMP), a proto je doporučena intenzivní hypolipidemická terapie ke snížení LDL-C.	I	A

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CMP – cévní mozková příhoda; LDL-C – LDL-cholesterol.

Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

Doporučení ESC/EAS 2019 pro léčbu dyslipidemií se poprvé v samostatném odstavci vyjadřují k oblasti hypolipidemické intervence u nemocných s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody (CMP). Připomínají, že ischemická CMP má různé příčiny, z nichž řada nesouvisí s aterosklerotickou. Na druhou stranu pacienti s anamnézou ischemické CMP mají obecně velmi vysoké riziko aterosklerotické příhody – ať už v podobě rekurentní cerebrovaskulární příhody, nebo postižení jiného povodí. Guidelines rovněž konstatují možnost mírného navýšení rizika hemoragické CMP u uživatelů statinů. V této souvislosti dodejme, že toto riziko je malé a vyvažuje jej přínos v podobě snížení výskytu ischemických příhod. Navíc evidence dokládající souvislost s terapií statiny a krvácivou CMP není jednoznačná (tabulka 12).

Pacienti se srdečním selháním a chlopenními vadami

Neutrální výsledky klinických studií se statiny u pacientů se srdečním selháním či aortální stenózou vedly k doporučení nezahajovat farmakoterapii hypolipidemiky u těchto pacientů. Připomeňme však, že léčba statiny je u těchto skupin nemocných bezpečná, a existuje-li nějaká další indikace pro jejich podání, má být léčba vedena se stejnými principy jako u ostatních osob.

Tabulka 13 – Doporučení pro léčbu dyslipidemií u srdečního selhání nebo chlopenních vad

Doporučení	Třída důkazů	Úroveň doporučení
U nemocných se srdečním selháním není zahájení léčby statiny doporučeno, pokud pro ni není jiná indikace.	III	A
Hypolipidemická léčba není doporučena u pacientů s aortální stenózou bez anamnézy ASKVO, pokud není pro tuto léčbu jiná indikace	III	A

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění.

Ani nové studie s inhibitory PCSK9 nepřinesly nové informace. V některých z nich se sice ukázala možnost asociace mezi osou receptor PCSK9-LDL a výskytem aterosklerotických příhod u pacientů se srdečním selháním, ale vliv na průběh srdečního selhání zjištěn nebyl. I u inhibitorů PCSK9 tedy platí, že nejsou indikovány z důvodu ovlivnění průběhu srdečního selhání.

Malý přínos podávání ω -3 mastných kyselin v kontextu srdečního selhání nebyl v poslední době dále rozpracován, a proto tuto možnost nová doporučení z tabelárního přehledu (tabulka 13) vypouštějí.

Pacienti s autoimunitními chorobami

Autoimunitní onemocnění (revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, psoriáza) zejména s vystupňovanou zánětlivou aktivitou nepochybně zvyšují kardiovaskulární riziko. Heterogenita patientských populací a absence velkých klinických studií v této oblasti nedovolují formulovat specifická doporučení. Hypolipidemická farmakoterapie má být indikována u těchto pacientů podle jejich aktuálního KV rizika. Samotná přítomnost chronického autoimunitního onemocnění není indikací pro podání hypolipidemik. V tomto oddíle se doporučení nemění proti verzi z roku 2016.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin

Chronické renální postižení zvyšuje kardiovaskulární riziko a může alterovat metabolismus lipidů v séru. Intenzivní pátrání po přítomnosti renálního onemocnění je podmínkou správného stanovení KV rizika i volby léčebné strategie. Pacienti se středně závažným až závažným poklesem renálních funkcí jsou klasifikováni jako vysoce nebo velmi vysoce cévně riziková a intervence DLP u nich musí být vedena k dosažení cílových hodnot LDL-cholesterolu (ev. non-HDL-cholesterolu) (tabulka 14).

Tabulka 14 – Doporučení pro léčbu dyslipidemií u pacientů se středně těžkým nebo těžkým postižením renálních funkcí

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Pacienti s CKD stadia 3 musejí být posuzováni jako nemocní s vysokým a nemocní s CKD 4.–5. stadia s velmi vysokým rizikem ASKVO.	I	A
Léčba statiny nebo kombinací statin/ezetimib je indikována u těch nemocných s CKD, kteří nejsou zařazeni v dialyzačním programu.	I	A
U dialyzovaných pacientů bez ASKVO by léčba statiny neměla být zahajována.	III	A
U nemocných léčených statiny nebo kombinací statin/ezetimib již před zařazením do dialýzy by se mělo v léčbě pokračovat, zejména pokud tito nemocní mají anamnézu ASKVO.	Ila	A

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CKD – chronické onemocnění ledvin.

Tabulka 15 – Doporučení pro léčbu dyslipidemií u nemocných po transplantacích

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
U pacientů po transplantacích by měl být jako lék první volby zvážen statin. Léčbu je třeba zahájit nízkými dávkami a poté opatrně titrovat. Pozornost je třeba věnovat lékovým interakcím, zejména s cyklosporinem.	Ila	B
U pacientů, kteří netolerují statiny, nebo mají stále významnou dyslipidemii a vysoké reziduální riziko i při maximální tolerované dávce statinu, lze zvážit alternativní nebo kombinovanou léčbu s ezetimibem.	Ilb	C

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění.

Pacienti po orgánové transplantaci

Nemocní po transplantacích mají zvýšené riziko ASKVO v důsledku primárního onemocnění i nezbytné léčby po transplantaci. Nutnost imunosupresivní a další konkomitanti medikace činí vedení léčby DLP obtížnější; sama tato léčba může alterovat metabolismus lipoproteinů v séru. Přesto by měla být vyvíjena maximální snaha o dosažení uspokojivé kontroly lipidogramu s využitím hypolipidemické terapie (tabulka 15).

Pacienti s nekoronární aterosklerózou (aterosklerotickým postižením periferních tepen)

Nemocní s aterosklerotickým postižením periferních tepen (karotid, abdominální aorty, končetinových tepen, renálních tepen) mají velmi vysoké KV riziko, a proto léčba dyslipidemie u těchto pacientů musí být maximálně intenzivní. Po postižení periferních tepen je třeba pátrat u všech pacientů s velmi vysokým rizikem. Principy hypolipidemické intervence se neliší od ostatních skupin v této kategorii rizika, stejně jsou i léčebné cíle. Nově doporučení výslovně uvádějí, že terapie u nemocných s nekoronární aterosklerózou má být vedena maximální tolerovanou dávkou statinu s ezetimibem a případně s inhibitory PCSK9 tak, aby bylo dosaženo cílové hodnoty LDL-C.

Pacienti s pozitivitou HIV

Intervence dyslipidemie poutá v poslední době u HIV pozitivních pacientů stále více pozornosti. Důvodů je několik. Díky moderní léčbě HIV pozitivní pacienti přezívají podstatně déle, a tak se u nich setkáváme častěji s KV komplikacemi. Navíc protinfekční léčba přináší řadu metabolických nežádoucích účinků (např. inzulinovou rezistenci). Hypolipidemická léčba má poměrně vysoké riziko nežádoucích lékových interakcí s antiretrovirovými léčivy (inhibitory proteáz). Doporučení uvádějí, že preferovanými statiny by měly být pravastatin, fluvastatin, pitavastatin a rosuvastatin (simvastatin a lovastatin mají s inhibitory proteáz silnou interakci) léčba má být vedena za předpokladu pečlivé monitorace pacienta.

Tabulka 16 – Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními

Doporučení	Třída doporučení	Úroveň důkazů
Těžká psychiatrická onemocnění modifikují celkové riziko ASKVO.	I	C
Postup ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s psychiatrickými onemocněními se neliší od postupu u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem ASKVO.	I	C
U pacientů s psychiatrickými onemocněními je třeba věnovat pozornost zejména adherenci k úpravám životního stylu a farmakologické léčbě.	I	C

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění.

Pacienti s psychiatrickými onemocněními

Ve výčtu specifických patientských skupin najdeme dále také pacienty s psychiatrickými onemocněními. Guideline si všímají několika důležitých aspektů: KV riziko těchto pacientů je často zvýšeno v důsledku vysoké prevalence rizikových faktorů (zejména kouření či abúzu dalších návykových látek, nízké pohybové aktivity, nevhodné diety apod.), zvýšené míry stresu, metabolických nežádoucích účinků psychofarmakoterapie a v neposlední řadě v důsledku non-adherence k doporučením. V důsledku toho se ASKVO vyskytují u pacientů s psychiatrickou diagnózou přibližně o deset let dříve než v běžné populaci. I proto je management rizikových faktorů včetně hypolipidemické farmakoterapie u těchto pacientů indikován (tabulka 16).

Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky

Podobně jako v předchozích verzích doporučených postupů i nyní musíme předeslat, že doporučení pro monitorování pacientů během hypolipidemické léčby vychází z konsenzu expertů, neboť nemáme k dispozici studie, které by posuzovaly různé vhodné strategie monitorace pacientů. Na druhé straně, tato sekce doporučení nedoznala podstatných změn a vychází z postupů osvědčených klinickou praxí. Na tomto místě je třeba připomenout, že přes nutnou individualizaci sledování pacientů se zohledněním jejich charakteristik (komorbidit, konkomitanti medikace, výskyt nežádoucích účinků apod.) se v praxi setkáváme spíše s vyšší četností kontrol a širším panelem rutinně testované „bezpečnostní“ laboratoře. Připomeňme, že statiny (ale i ezetimib či inhibitory PCSK9) mají mimořádně příznivý bezpečnostní profil a stabilizované pacienty můžeme testovat ne častěji než jednou ročně.

Při nálezů zvýšené hodnoty kreatinkinázy (CK) a/nebo při výskytu myalgií je doporučeno vždy aktivně pátrat po jiné etiologii těchto symptomů. Izolovaný vzestup CK bez myalgií většinou nemívá kauzální souvislost se statiny, častými příčinami bývá např. zvýšená svalová námaha, svalové poranění (včetně např. i.m. injekce), alkohol, virové a bakteriální infekty, endokrinopatie, chronické srdeč-

Tabulka 17 – Doporučení pro monitoraci koncentrací lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky**Monitorace koncentrací lipidů****Jak často vyšetřovat koncentrace lipidů?**

- Před zahájením hypolipidemické léčby provést alespoň dvě měření v intervalu 1–12 týdnů, s výjimkou stavů, kdy je doporučeno okamžité zahájení léčby (AKS a pacienti s velmi vysokým rizikem).

Jak často vyšetřovat lipidy po zahájení léčby hypolipidemiky?

- 8 (\pm 4) týdny po zahájení léčby.
- 8 (\pm 4) týdny po úpravě dávkování až do dosažení cílových hodnot.

Jak často vyšetřovat lipidy po dosažení cílových nebo optimálních hodnot?

- Jednou ročně (pokud nejsou problémy s adherencí k léčbě nebo jiné důvody pro častější kontroly).

Monitorace jaterních a svalových enzymů**Jak často rutinně vyšetřovat jaterní testy (ALT) u pacientů užívajících hypolipidemika?**

- Před léčbou.
- Jednou za 8–12 týdnů po zahájení léčby nebo zvýšení dávky.
- Poté již rutinní vyšetřování ALT není během hypolipidemické léčby doporučeno.
- Při léčbě fibráty se doporučuje koncentrace ALT sledovat.

Co dělat, když se zvýší jaterní testy u pacienta užívajícího hypolipidemika?

Když je ALT < 3× ULN:

- Pokračovat v léčbě.
- Zkontrolovat jaterní testy za čtyři až šest týdnů.

Když je ALT \geq 3× ULN:

- Vysadit hypolipidemika nebo snížit jejich dávku a znovu zkontrolovat jaterní testy za čtyři až šest týdnů.
- Opatrné opětovné nasazení hypolipidemika lze zvážit po normalizaci ALT.
- Pokud přetrvává zvýšení ALT, je třeba vyloučit jiné možné příčiny.

Jak často vyšetřovat CK u pacientů užívajících hypolipidemika?

Před léčbou:

- Před zahájením léčby.
- Pokud je vstupní CK \geq 4× ULN, nezačínat léčbu a znovu zkontrolovat.

Monitorace:

- Rutinní monitorování CK není třeba
- Vyšetřit CK, pokud se objeví svalové bolesti.
- Myslet na možnost myopatie a zvýšení CK u rizikových nemocných, jako jsou: senioři, pacienti se současnou léčbou vedoucí k lékovým interakcím, pacienti užívající více léků, pacienti s jaterním nebo renálním onemocněním nebo sportovci.

Co dělat, když se zvýší CK u pacienta užívajícího hypolipidemika?

Když je CK \geq 4× ULN:

- Pokud je CK > 10× ULN, je třeba přerušit léčbu, zkontrolovat renální funkce a monitorovat koncentraci CK každé dva týdny.
- Pokud je CK < 10× ULN a nemocný je asymptomatický, je možno pokračovat v podávání hypolipidemik při monitoraci koncentrací CK a dva až šest týdnů.
- Pokud je CK < 10× ULN a nemocný má obtíže, je třeba přerušit léčbu a monitorovat CK do její normalizace. Po normalizaci CK je možno zkusit nasadit nižší dávku statinu.
- Zvážit možnost přechodného zvýšení CK z jiných důvodů jako např. cvičení.
- Zvážit možnost myopatie, pokud přetrvává elevace CK.
- Zvážit podávání kombinované léčby nebo jiného léku po poklesu CK.

Když je CK < 4× ULN:

- Pokud nejsou svalové obtíže, pokračovat v léčbě statinem (nemocný by měl být poučen, aby ihned oznámil příp. obtíže; je třeba zkontrolovat CK).
- Pokud jsou svalové bolesti, monitorovat pravidelně příznaky a hodnoty CK.
- Pokud přetrvávají myalgie, přerušit léčbu statinem a obtíže znovu zhodnotit za šest týdnů. Znovu přehodnotit indikaci k léčbě statinem.
- Zvážit znovunasazení stejného nebo jiného statinu.
- Zvážit podávání nižší dávky statinu nebo podávání obden nebo jednou/dvakrát týdně nebo podávání kombinované léčby.

U kterých pacientů testovat HbA_{1c} nebo glykemii nalačno?

- Pravidelné kontroly HbA_{1c} by měly být zváženy u osob s vysokým rizikem rozvoje diabetu užívajících vysoce intenzivní terapii statinem.
- Monitorace lačné glykemie má být zvážena u starších osob, pacientů s metabolickým syndromem, obezitou a dalšími známkami inzulinové rezistence.

AKS – akutní koronární syndrom; ALT – alaninaminotransferáza; CK – kreatinkináza; HbA_{1c} – glykovaný hemoglobin; ULN – horní limit referenčního rozmezí.

ní onemocnění, přidání jiné medikace (např. kortikoidy, antibiotika, antipsychotika, imunosupresiva a řada dalších). U některých osob může být asymptomatická trvalá (a kolísající) elevace CK bez zjištěné příčiny. Některé z výše uvedených příčin mohou vést také k myalgii (virové infekty, alkohol, svalová námaha a další) (tabulka 17).

Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních příhod intervencí dyslipidemie

V poslední době se do klinického použití dostávají hypolipidemické intervence spojené s vysokými náklady na léčbu (např. inhibitory PCSK9, lomitapid, anti-sense terapie). Proto se i verze doporučených postupů k managementu dyslipidemií 2019 k této otázce vyjadřuje ve zvláštním a nově zařazeném oddíle. Z originálního textu vybíráme tabulku shrnující klíčová fakta k tématu (tabulka 18).

Tabulka 18 – Klíčová fakta k nákladové efektivitě prevence KVO hypolipidemickou intervencí

Prevence KVO změnami životního stylu, léky nebo obojím je nákladově efektivní v mnoha scénářích, včetně populačních přístupů a akcí zaměřených na osoby se zvýšeným rizikem KVO.

Nákladová efektivita závisí na několika faktorech, včetně rizika KVO před léčbou a koncentrací LDL-C, nákladech na léčbu a využívání preventivních strategií.

Intervence posilující prevenci KVO jsou nákladově efektivnější u jednotlivců a populací s vyšším rizikem KVO.

Pro analýzy nákladové efektivity jsou důležité informace o dlouhodobé prognóze onemocnění a účincích léčby. Posílení důkazů ke zpřesnění takových údajů se doporučuje.

KVO – kardiovaskulární onemocnění; LD-C – LDL-cholesterol.

Přestože tematika nákladové efektivity je velmi důležitá, připomeňme, že zhodnocení tohoto parametru vyžaduje (často chybějící) vstupní informace o dlouhodobé prognóze onemocnění v různých stadiích vývoje a také data o dlouhodobém efektu terapií. Modelování používané pro analýzy nákladové efektivity je náročné a často se dynamicky mění v souvislosti se změnami cen i dalších údajů tvořících vstupy takových analýz. Zásadně nelze přenášet výsledky nákladových analýz z prostředí jednoho zdravotního systému do jiného; vždy musíme pracovat s regionálně specifickými daty.

Adherence k režimovým i farmakoterapeutickým postupům

V poslední kapitole doporučení pro léčbu dyslipidemií ESC/EAS 2019 najedeme stát věnovanou adherence. S ohledem na fakt, že hypolipidemické intervence patří mezi preventivní strategie, jejichž efekt lze hodnotit s odstupem (někdy i desítek) let, představuje adherence v této oblasti jeden ze zásadních faktorů, jimž je třeba věnovat pozornost v každodenní praxi. Tabulka 19 shrnuje nejdůležitější body týkající se adherence.

Tabulka 19 – Nejdůležitější pravidla pro zvýšení adherence

1. Prozkoumejte motivaci a identifikujte ambivalenci. Zvažte klady a zápory, změny, posuďte a posilujte soběstačnost a sebedůvěru; vyhněte se kruhovým diskusím.
2. Nabídněte podporu a navažte vztah s pacientem a jeho/její rodinou.
3. Zapojte partnera, ostatní členy domácnosti nebo pečovatele, kteří mohou ovlivňovat životní styl pacienta.
4. Použijte metodu OARS (otevřené otázky, potvrzení, reflektivní poslech, shrnutí při diskusi o změnách chování) (www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf).
5. Přizpůsobte rady individuální kultuře pacienta, jeho zvyklostem a situaci.
6. Použijte nastavení cílů metodou SMART (vyjednat cíle změn, které jsou specifické, měřitelné, dosažitelné, realistické a termínované). Sledujte dosahování cílů a zaznamenejte pokrok na sdíleném záznamu.

Je jisté, že důraz na dosažení dobré a dlouhodobé adherence nemocných k léčebným opatřením zásadním způsobem ovlivňuje efektivitu léčby i prognózu nemocných.

Shrnutí hlavních myšlenek doporučení pro léčbu DLP ESC/EAS verze 2019

1. **Cholesterol a riziko.** Prospektivní studie, randomizované studie a mendeliánské randomizované studie ukázaly, že vysoká koncentrace LDL-C je příčinou ASKVO. V celém rozsahu koncentrací LDL-C platí princip „čím níže, tím lépe“, přinejmenším do úrovně 1 mmol/l. Snížení rizika ASKVO dosažitelné redukcí LDL-C (např. statinem, ezetimibem nebo inhibitory PCSK9) závisí na absolutním snížení LDL-C, přičemž každá redukce o 1 mmol/l odpovídá poklesu rizika ASKVO asi o jednu pětinu.
2. **Inhibitory PCSK9.** Velké studie ukázaly, že inhibitory PCSK9 dále snižují riziko ASKVO, pokud jsou přidávány k terapii založené na statinu. Jejich použití zatím zůstává omezeno na ty v nejvyšším riziku ASKVO.
3. **Použití zobrazovacích metod pro stratifikaci rizika.** Stanovení kalciového skóre koronárních tepen (skóre CAC) pomocí CT může být užitečné při rozhodování o léčbě u nemocných ve středním riziku ASKVO. Výsledek skóre CAC může být užitečný při diskusi s pacientem, který nedosahuje cílové hodnoty LDL-C při režimových opatřeních a je zvažována farmakologická léčba. Podobně lze využít dokumentaci jednoznačného aterosklerotického plátu při ultrazvukovém vyšetření karotid nebo femorálních tepen.
4. **Použití apolipoproteinu B při stratifikaci rizika.** Apolipoprotein B může být lepším ukazatelem expozice jednotlivce aterogenním lipoproteinům, a proto může být jeho použití zvláště užitečné při posuzování rizika u osob, kde měření LDL-C vede k podcenění tohoto rizika (osoby s vysokými hodnotami TG, DM, obezitou nebo velmi nízkou koncentrací LDL-C).
5. **Použití lipoproteinu(a) při stratifikaci rizika.** Jednorázové stanovení Lp(a) může pomoci identifikovat osoby s velmi vysokou koncentrací Lp(a), které

mohou mít značné celoživotní riziko ASKVO. Může být také nápomocný při další stratifikaci rizika u pacientů s vysokým rizikem ASKVO, u pacientů s předčasnou manifestací ASKVO v rodinné anamnéze a napomoci určit léčebné strategie u osob, u nichž se odhad rizika pohybuje na rozhraní rizikových kategorií.

6. **Zpřísnění léčebných cílů.** Základním požadavkem u pacientů s nejvyšším rizikem zůstává co největší možné snížení LDL-C. Cílem těchto doporučení je podpořit tento požadavek nastavením minimálního procentního snížení LDL-C (50 %) a současně absolutního cíle léčby LDL-C < 1,4 mmol u velmi vysoce rizikových a LDL-C < 1,8 mmol/l u vysoce rizikových pacientů. Je doporučeno, aby pacienti s familiární hypercholesterolemií a manifestním ASKVO nebo aspoň jedním dalším rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a ostatní nemocní s FH jako vysoce riziková.
7. **Léčba pacientů po prodělaném AKS.** Nové randomizované klinické studie podporují strategii intenzifikace terapie snižující LDL-C u velmi vysoce rizikových pacientů s AKS (akutní infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris). Není-li dosaženo cílové hodnoty LDL-C po čtyřech až šesti týdnech léčby nejvyšší tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem, je vhodné přidat inhibitor PCSK9.
8. **Bezpečnost nízkých koncentrací LDL-cholesterolu.** Nejsou známy žádné nepříznivé účinky velmi nízkých koncentrací LDL-C (např. < 1 mmol/l).
9. **Management statinové „intolerance“.** Zatímco statiny zřídka způsobí vážné poškození svalů (myopatie nebo rhabdomyolýza), veřejnost (laickou i odbornou) znepokojuje, že statiny mohou způsobit méně závažné svalové příznaky. S touto statinovou intolerancí a pseudointolerancí (symptomy s léčbou statiny nemají vůbec příčinnou souvislost) se setká řada lékařů v terénu a je obtížně řešitelná. Randomizované studie srovnávající statin zaslepené s placebem velmi přesvědčivě ukázaly, že skutečná nesnášenlivost statinů je vzácná a že většinou je možné nějakou formu terapie statiny podávat (např. jiný statin, upravená dávka, alternativní dávkování).
10. **Léčba statiny u osob vyššího věku.** Metaanalýzy randomizovaných studií ukázaly, že účinky léčby statiny jsou determinovány absolutní dosaženou redukcí LDL-C a mírou rizika ASKVO před zahájením léčby. Důležité je, že tyto účinky jsou nezávislé na ostatních rizikových faktorech včetně věku. Z toho vyplývá, že terapie statiny u seniorů má vycházet ze stejných principů a být vedena stejně jako u mladších. Zvláštní pozornost vyžaduje zhodnocení celkového zdravotního stavu a možných lékových interakcí. Méně dat máme pro léčbu statiny u osob starších 75 let, zejména v primární prevenci. U populace seniorů se obecně doporučuje zahajování terapie nižšími dávkami a jejich titrací k dosažení cílových hodnot LDL-C.

Literatura

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer J, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999–3058.
3. Vrablík M, Piňha J, Blaha V, et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2016. *AtheroRev* 2017;2:185–193.
4. Soška V, Franeková J, Friedecký B, et al. Společné stanovisko českých odborných společností ke konsenzu European Atherosclerosis Society a European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine k vyšetřování krevních lipidů a k interpretaci jejich hodnot. *AtheroRev* 2017;2:33–39.
5. Česka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lék* 2018;64:1131–1136.
6. Soška V, Vrablík M, Blaha V, et al. Indikace PCSK9 inhibitorů v nové léčbě hypercholesterolemie v zorném poli ČSAT. *Hypertenze a KV prevence* 2016;1:33–35.
7. Vrablík M, Česka R, Blaha V, et al. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s homozygotní formou familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2015;2:59–61.
8. Urbanová Z, Freiburger T, Šamánek M, et al. Komentář k souhrnu konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dědičné familiární hypercholesterolemie. *Hypertenze a KV prevence* 2016;1:36–38.
9. Piňha J, Štulc T, Janota T, et al. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Interv Akut Kardiol* 2012;11:89–90.
10. Ošťádal P, Táborský M, Linhart A, et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. *Cor Vasa* 2019;61:471–480.
11. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol* 2019; pii: S0735–1097(19)36274–6.
12. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 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;376:1670–1681.
13. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397.
14. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. [FOURIER Steering Committee and Investigators]. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
15. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. [ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators]. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107.

Článek byl publikován v časopise *AtheroRev* 2019;4:126–137 a upraven.