

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

M. Vrablík<sup>1</sup>, J. Piřha<sup>2</sup>, V. Bláha<sup>3</sup>, R. Cífková<sup>4</sup>, T. Freiburger<sup>5</sup>, D. Karásek<sup>6</sup>, P. Kraml<sup>7</sup>, H. Rosolová<sup>8</sup>, V. Sořka<sup>9</sup>, T. Štulc<sup>1</sup>, Z. Urbanová<sup>10</sup>

<sup>1</sup> III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

<sup>2</sup> Interní klinika, FN Motol, Laboratoř pro výzkum aterosklerózy, IKEM Praha

<sup>3</sup> III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové

<sup>4</sup> Centrum kardiovaskulární prevence 1. LF UK a FTNsP Praha

<sup>5</sup> Centrum kardiovaskulární a transplantační chirurgie Brno

<sup>6</sup> II. interní klinika 3. LF a FNKV Praha

<sup>7</sup> III. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická lékařské fakulty UP a FN Olomouc

<sup>8</sup> II. interní klinika FN Plzeň a LF UK Plzeň

<sup>9</sup> Oddělení klinické biochemie, FN u sv. Anny v Brně, II. interní klinika LF MU Brno

<sup>10</sup> Klinika dětského a dorostového lékařství 1. LF UK a VFN Praha

## Úvod

V srpnu 2019 byla publikována nová verze doporučených postupů k diagnostice a léčbě dyslipidemií 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.

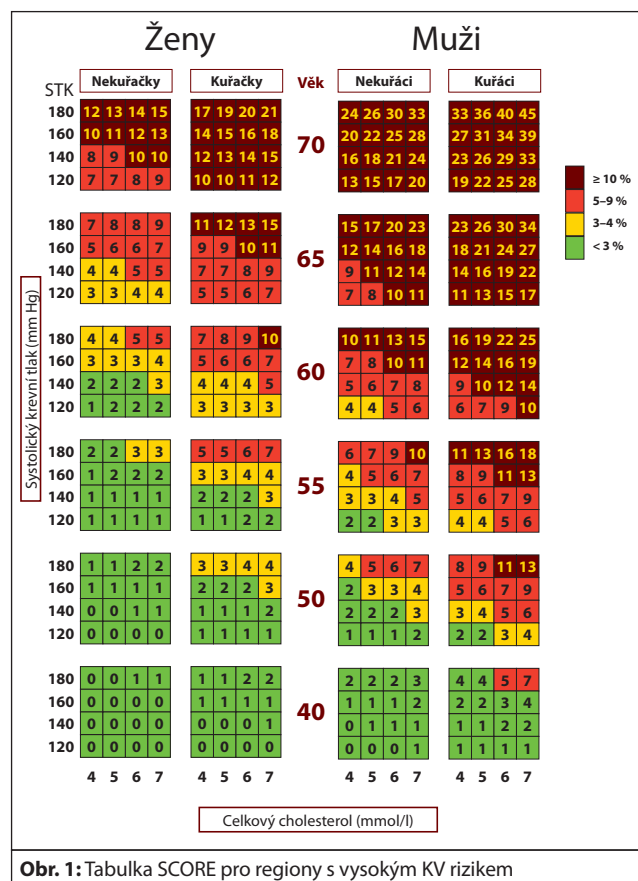
Výbor České společnosti pro aterosklerózu (ČSAT) zpracoval následující stanovisko jako souhrn nejdůležitějších a významných změn, které uvedený dokument odlišují od předcházejících ESC/EAS guidelines z roku 2016 a od Stanoviska ČSAT k těmto doporučeným postupům publikovaného v roce 2017 (2, 3). **Výbor ČSAT považuje doporučení ESC/EAS 2019 pro management 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.

## Stanovení kardiovaskulárního rizika

Pro stanovení 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 hladinou celkového cholesterolu 8 mmol/l a vyšší (LDL-c 5 mmol/l a vyšší) musí být považovány za možné

nositele familiární hypercholesterolemie, kteří jsou automaticky klasifikováni jako vysoce riziková. Pro Českou republiku jsou doporučeny tabulky pro vysoce rizikovou populaci (Obr. 1). V brzké době se dočkáme národně specifických



Obr. 1: Tabulka SCORE pro regiony s vysokým KV rizikem

Tabulka 1: Kategorie KV rizika	
Velmi vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Klinicky nebo zobrazovací metodou prokázané KV onemocnění aterosklerotické etiologie (ASKVO). ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. 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 2 velkých epikardiálních tepen &gt; 50 %), nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukově</li> <li>DM s orgánovým poškozením,* anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání &gt; 20 let</li> <li>CKD 4. a 5. stupně (eGFR &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10 %</li> <li>FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem</li> </ul>
Vysoké riziko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména TC &gt; 8 mmol/l, LDL-c &gt; 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg</li> <li>Pacienti s FH bez dalších rizikových faktorů</li> <li>Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem</li> <li>CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a &lt; 10%</li> </ul>
Střední riziko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35 let věku; DM 2. typu do 50 let věku) s trváním diabetu &lt; 10 let, bez dalších rizikových faktorů</li> <li>Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a &lt; 5</li> </ul>
Nízké riziko	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE &lt; 1 %</li> </ul>

ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; AKS = akutní koronární syndrom; TK = krevní tlak; CABG = coronary artery bypass graft (aortokoronární bypass); CKD = chronic kidney disease (chronické onemocnění ledvin); CT = počítačová tomografie; KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate (odhadovaná glomerulární filtrace); FH = familiární hypercholesterolemie; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; IM = infarkt myokardu; PCI = perkutánní koronární intervence; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; TC = celkový cholesterol; TIA = tranzitorní ischemická ataka. Podle: Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Epub ahead of print.

tabulek pro Česko. Výhodné je použití elektronické verze SCORE dostupné na [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org).

Nová doporučení se vracejí k hodnocení stavů spojených s velmi vysokým cévním rizikem na základě zobrazovacích metod. Zdůrazňují roli vyšetření kalciového skóre koronárních tepen (CAC), které má být zvaženo (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 kardiovaskulárního (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 komorbidity, 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 na modifikaci celkového rizika ASKVO (aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění) přispěly nové epidemiologické i genetické studie. Nadále platí, že nízká hladina 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. Stanovení koncentrace apoB je doporučeno preferovat zejména u osob s velmi nízkou hladinou LDL-c, hypertriglyceridemií, diabetem či metabolickým syndromem. ApoB může být použito pro diagnostiku, screening i v rámci managementu 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. Další obecná doporučení o vyšetřování krevních lipidů a lipoproteinů zůstávají nezměněna. Pro určení míry kardiovaskulárního rizika pomocí SCORE zůstává hlavním parametrem hladina **celkového cholesterolu. LDL-cholesterol** je nadále hlavním léčebným cílem, determinantem

Tabulka 2: Změny v doporučení pro vyšetření sérových lipidů a lipoproteinů
Koncentrace apolipoproteinu B může být použita jako primární parametr pro screening, diagnostiku a management nemocných s DLP místo LDL-c
Hladina Lp(a) má být vyšetřena minimálně jedenkrát v životě k identifikaci osob s velmi vysokými hladinami (> 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

**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)x	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8	< 0,65	< 0,55

**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% IS) (při snížení LDL-c o 1 mmol/l)
CTT meta-analýza <sup>1</sup> (vysoce intenzivní vs standardní statin; 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 <sup>2</sup> (ezetimib plus statin vs statin)	1,80 vs 1,40	KV úmrtí, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,94 (0,89–0,99)
FOURIER <sup>3</sup> (evolokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimib vs vysoká dávka statinu ± ezetimib)	2,37 vs 0,78	KV úmrtí, IM, CMP, nestabilní AP, koronární revaskularizace	0,85 (0,79–0,92)
ODYSSEY OUTCOMES <sup>4</sup> (alirokumab 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)

<sup>1</sup>CTT Collaboration. *Lancet* 2010;376:1670–81  
<sup>2</sup>Cannon CP, et al. *N Engl J Med* 2015;372:2387–97  
<sup>3</sup>Sabatine MS, et al. *N Engl J Med* 2017;376:1713–22  
<sup>4</sup>Schwartz GG, et al. *N Engl J Med* 2018;379:2097–107  
KV – kardiovaskulární, AP – angina pectoris, IM – infarkt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, RR – relativní riziko, IS – interval spolehlivosti

rizikivosti i screeningovým parametrem; může být nahrazen koncentrací apolipoproteinu B. Zejména nízká hladina **HDL-cholesterolu** modifikuje dále riziko a má být vyšetřena v rámci screeningu i před zahájením léčby. Navíc zjištění HDL-cholesterolemie potřebujeme pro určení hladiny **non-HDL-cholesterolu**, indikovaného ve stejných situacích jako hodnocení apoB.

### 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 posouvají 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 hladinou před léčbou. Další snížení cílových hodnot zohledňuje skutečnost, že všechny dosavadní intervenční studie zaměřené na snižování LDL-c ukázaly přímý vztah mezi dosaženou hladinou 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 pod 0,65 g/l, v kategorii vysokého rizika pod 0,8 g/l

a u osob se středně zvýšeným rizikem pod 1,0 g/l. Hladiny triglyceridů > 1,7 mmol/l a koncentrace HDL-c < 1,0 mmol/l u mužů a < 1,2 mmol/l u žen jsou sice 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.

**Tabulka 5:** Změny cílových hodnot

Kategorie rizika	LDL cíl	
	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

Navíc u nemocných s **rekurentní aterotrombotickou příhodou do dvou let** od první události při terapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem je doporučeno snížení **LDL-c pod 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 PCSK9).

### 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 LDL-cholesterolu a celkového cholesterolu** nadále považují autoři doporučených postupů eliminaci konzumace trans-mastných 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 trans-mastných 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 hladiny krevních lipoproteinů a možným příznivým efektem na lipidogram i riziko ASKVO (např. polikosanol, rostlinné steroly, omega-3 mastné kyseliny, berberin, extrakt z červené fermentované rýže a další). Fytosteroly a extrakty z červené fermentované rýže obsahující monakolin 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 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)** 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.

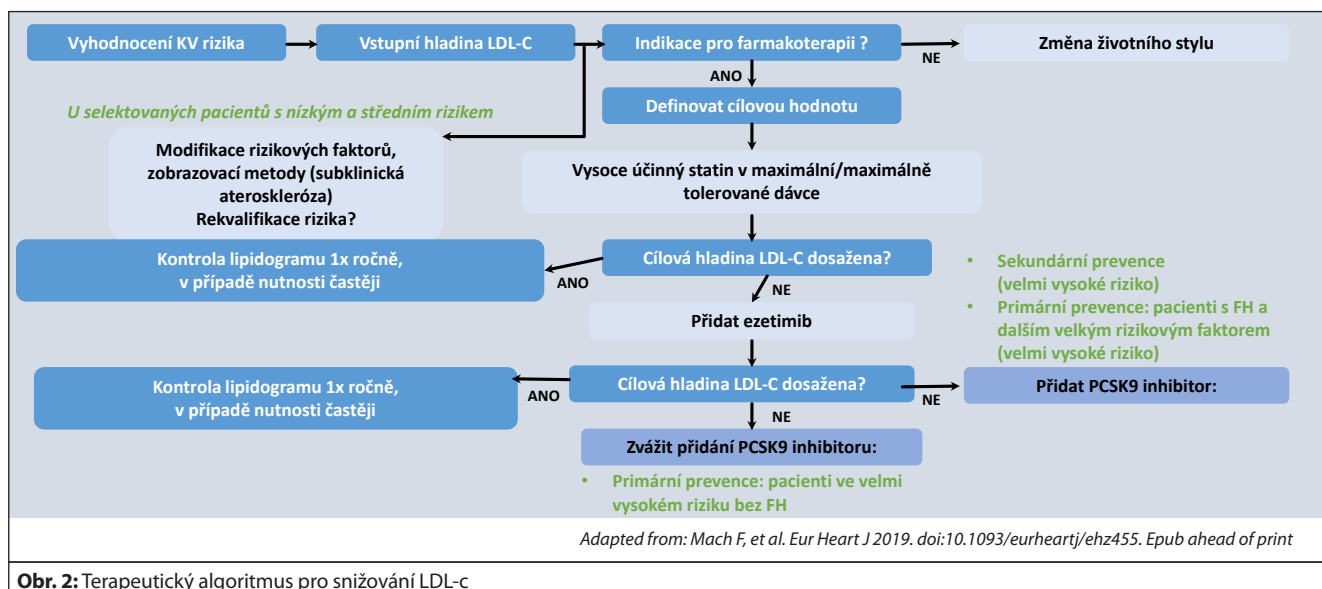
**Inhibitory vstřebávání cholesterolu** reprezentované nadále jediným zástupcem této třídy ezetimibem se od vydání předchozí verze doporučených postupů dočkaly dalších dokladů opravňujících novou formulaci doporučení k jeho použití. Nově guidelines uvádějí, že ezetimib je doporučen do kombinace u pacientů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

**Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i)**, monoklonální protilátky specificky blokující interakci tohoto proteinu s LDL-receptorem, dostávají v guidelines verze 2019 vyšší úroveň doporučení. Alirokumab a evolokumab 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 managementu DLP z roku 2019 hlavní principy farmakologických možností ovlivnění jednotlivých poruch metabolismu sérových lipidů a lipoproteinů.

## Farmakoterapie hypercholesterolemie

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



Obr. 2: Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-c



## Farmakoterapie hypertriglyceridemie

Nadále rozlišujeme dvě hlavní klinické indikace ke snižování hladin triglyceridů. U významné hypertriglyceridemie s hladinami TG > 10 mmol/l je třeba snížením hladin 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) omega-3 mastných kyselin. Ty se nově objevují v doporučeních pro management hypertriglyceridemie u (velmi) vysoce rizikových, protože derivát eikosapentaenové kyseliny (ikosapent ethyl) v dávce 4 g denně ve studii REDUCE-IT přinesl další významné snížení rizika právě u takových pacientů. Farmakologická léčba mírně a středně zvýšených hladin triglyceridů do 10 mmol/l má být zvážena v kontextu vysokého a velmi vysokého rizika. Lékem volby jsou statiny. V případě trvajících elevací triglyceridů nad hodnoty 2,3 mmol/l lze zvážit jejich kombinaci s fenofibrátem.

Tabulka 6: Doporučení pro farmakoterapii hypertriglyceridemie
Doporučení
U vysoce rizikových nemocných s hypertriglyceridemií > 2,3 mmol/l lze jako lék první volby ke snížení rizika ASKVO zvolit statin.
U vysoce a velmi vysoce rizikových nemocných s TG 1,5–5,6 mmol/l i při léčbě statiny by mělo být zváženo přidání omega3 mastných kyselin (ikosapent ethyl 2x2 g denně).
U osob s trvajícím hladinou TG > 2,3 mmol/l při dosažení LDL-c cíle může být zváženo přidání fenofibrátu k zavedené terapii statinem.

Na rozdíl od verze doporučených postupů ESC/EAS 2016 nenajdeme v těch aktuálních specifický odstavec o léčbě zaměřené na zvyšování hladin HDL-c. Randomizované studie s inhibitory CETP (které zvyšují hladiny HDL-c až dvojnásobně) nepřinesly očekávané přídatné snížení rizika ASKVO a nebudou uvedeny do klinického použití. Další úroveň 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. Přibyly 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

Tento oddíl doporučených postupů pojednává o nejčastějších dobře definovaných formách familiárních dyslipidemií. Největší prostor se dostává familiární hypercholesterolemii, jejíž diagnostiku a vedení léčby shrnuje *Tabulka 7*. Diagnostice a léčbě pacientů s familiární hypercholesterolemii 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](http://www.athero.cz)). Centra

**Tabulka 7:** Doporučení pro vyhledávání a léčbu pacientů s heterozygotní formou familiární hypercholesterolemie

Doporučení
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].
Je doporučeno potvrdit diagnózu FH klinickými kritérii, a pokud je to možné, také DNA diagnostikou.
Pokud je diagnostikován první případ v rodině, je doporučen kaskádový rodinný screening.
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.
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.
Léčba pomocí PCSK9 inhibitorů 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.
U dětí je doporučeno vyšetřování od věku 5 let, nebo při suspektní homozygotní formě FH i dříve.
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.

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 benefit hypolipidemických intervencí u žen považujeme 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 cca 55 až 60 let jako známky „celoživotní ochrany“ snad z praxe již nyní mizí.

**Tabulka 8:** Léčba dyslipidemie u žen

Doporučení
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.

## 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 meta-analýzy sledující nemocné vyššího věku. Připomeňme, že více než 80 % zemřelých na ASKVO je ve věkové kategorii nad 65 let. V souvislosti s prodlužující se délkou života se významně zvyšuje počet osob s IM ve věku nad 85 let.

Konečně, absolutní riziko pacientů vyššího věku je větší, a proto léčba přináší větší absolutní benefit. Z těchto důvodů nacházíme v guidelines jednoznačnější doporučení k vedení hypolipidemické terapie v nejvyšších třídách.

<b>Tabulka 9:</b> Doporučení pro léčbu dyslipidemií u osob starších 65 let
<b>Doporučení</b>
Léčba statiny je u starších nemocných se známým ASKVO doporučena stejně jako u mladších pacientů.
Je doporučeno, aby léčba statiny byla zahajovaná nízkou dávkou u osob se poklesem renálních funkcí nebo v případě možných lékových interakcí. Léčba má být titrována k dosažení cíle LDL-C podle stejných principů jako u mladších osob.
Léčbu statiny je indikována u osob v primární prevenci podle kategorie rizika u osob mladších 75 let.
Léčbu statiny je možné zvážit u osob v primární prevenci u osob starších 75 let v kontextu vysokého nebo velmi vysokého KV rizika.

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

<b>Tabulka 10:</b> Doporučení pro léčbu dyslipidemie u diabetes mellitus
<b>Doporučení</b>
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.
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.
Statiny jsou doporučeny u pacientů s DM 1. typu ve vysokém nebo velmi vysokém riziku.
Před zahájením kombinačních hypolipidemických režimů je doporučeno intenzifikovat terapii statinem.
Není-li dosaženo cílové koncentrace LDL-c, měla by být zvážena kombinace statinu s ezetimibem.
Terapie statinem může být zvážena u pacientů s diabetem 1. i 2. typu ve věku nad 30 let se známkami orgánového postižení a hladinami LDL-c nad 2,5 mmol/l, za předpokladu, že není plánována gravidita.

### 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 aterotrombotické komplikace i v jiném povodí. Proto zasluhují maximální pozornost a intenzitu léčby dyslipidemie. Zásadní principy přístupu k pacientům se nezměnily, a proto můžeme nadále odkazovat na dokument ČSAT ve spolupráci s Pracovní skupinou akutní a intervenční kardiologie 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 pacientů do 72 hodin po AKS za hospitalizace (téměř 2/3 ze zařazených dostaly studijní léčbu do 24 hodin od prezentace AKS). Dle očekávání byly splněny primární lipidové sledované cíle (významně výraznější pokles LDL-c ve větvi statin + evolokumab 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 hladin aterogenních lipoproteinů má (11).

<b>Tabulka 11:</b> Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s velmi vysokým rizikem a akutními koronárními syndromy
<b>Doporučení</b>
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.
Koncentrace lipidů by měly být vyšetřeny znovu za 4–6 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.
Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu během 4–6 týdnů cílových hodnot LDL-c, je indikována kombinace s ezetimibem.
Pokud není dosaženo maximálními tolerovatelnými dávkami statinu v kombinaci s ezetimibem během 4–6 týdnů cílových hodnot LDL-c, je doporučeno zahájit léčbu inhibitory PCSK9.
U pacientů s prokázanou statinovou intolerancí nebo kontraindikací statinů by měla být zvážena terapie ezetimibem.
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 PCSK9 inhibitoru, je-li to možné, ještě za hospitalizace.
U pacientů podstupujících elektivní PCI nebo PCI v kontextu AKS by mělo být zváženo podání vysoké dávky statinu.
<i>PCI – perkutánní koronární intervence, AKS – akutní koronární syndrom</i>

### Pacienti s anamnézou ischemické cévní mozkové příhody

Doporučení ESC/EAS 2019 pro management dyslipidemií se poprvé v samostatném odstavci vyjadřují k oblasti hypolipidemické intervence u nemocných s anamnézou ischemického iktu. Připomínají, že ischemická CMP má různé příčiny, z nichž řada nesouvisí s aterotrombózou. Na druhou stranu pacienti s anamnézou ischemického iktu mají obecně velmi vysoké riziko aterotrombotické 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 krvácivým iktem není jednoznačná.

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

**Doporučení**

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.

**Pacienti se srdečním selháním a chlopenními vadami**

Neutrální výsledky klinických studií se statiny u pacientů se srdečním selháním či aortální stenózou vedla 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.

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

Malý benefit podávání omega-3 mastných kyselin v kontextu srdečního selhání nebyl v poslední době dále rozpracován a proto tuto možnost nová doporučení z tabelárního přehledu (viz *Tabulka 13*) vypouštějí.

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

**Doporučení**

U nemocných se srdečním selháním není zahájení léčby statiny doporučeno, pokud pro ni není jiná indikace.

Hypolipidemická léčba není doporučena u pacientů aortální stenózou bez anamnézy ASKVO, pokud není pro tuto léčbu jiná indikace.

**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 roku 2016.

**Pacienti s chronickým onemocněním ledvin**

Chronické renální postižení zvyšuje kardiovaskulární riziko a může alterovat metabolismus sérových lipidů. 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).

**Pacienti po orgánové transplantaci**

Nemocní po transplantacích mají zvýšené riziko ASKVO v důsledku primárního onemocnění i nezbytné

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

**Doporučení**

Pacienti s CKD stadia 3 musí být posuzováni jako nemocní s vysokým a nemocní s CKD 4-5 stadia s velmi vysokým rizikem ASKVO.

Léčba statiny, nebo kombinací statin/ezetimib je indikována u těch nemocných s CKD, kteří nejsou zařazeni v dialyzačním programu.

U dialyzovaných pacientů bez ASKVO by léčba statiny neměla být zahajována.

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.

*CKD – chronické renální onemocnění*

léčby po transplantaci. Nutnost imunosupresivní a další konkomitantní medikace činí vedení léčby DLP obtížnější; sama tato léčba může alterovat metabolismus sérových lipoproteinů. Přesto by měla být vyvíjena maximální snaha o dosažení uspokojivé kontroly lipidogramu s využitím hypolipidemické terapie.

**Tabulka 15:** Doporučení pro léčbu dyslipidemií u transplantovaných nemocných

**Doporučení**

U transplantovaných pacientů 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.

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.

**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 management 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, stejné 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 inhibitorem PCSK9 tak, aby bylo dosaženo cílové hladiny 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 přežívají podstatně déle a tak se u nich setkáváme častěji s KV komplikacemi. Navíc protiviinfekční léčba přináší řadu metabolických nežádoucích účinků (např. inzulínovou rezistenci). Hypolipidemická léčba má poměrně vysoké riziko nežádoucích lékových interakcí s antiretrovirovými léčivými (inhibitory proteáz). Doporučení uvádějí, že preferovanými statiny by měly být prava-, fluva-, pitava- a rosuvastatin (simva- a lovastatin mají s inhibitory proteáz silnou interakci) léčba má být vedena za předpokladu pečlivé monitorace pacienta.



## Pacienti s psychiatrickými onemocněními

Ve výčtu specifických patientských skupin najdeme dále také pacienty s psychiatrickými onemocněními. Guidelines si všimají několika důležitých aspektů: KV riziko těchto pacientů je často zvýšeno v důsledku vysoké prevalence rizikových faktorů (zejména kouření či abusu 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 10 let dříve než v běžné populaci. I proto je management rizikových faktorů včetně hypolipidemické farmakoterapie u těchto pacientů indikován.

<b>Tabulka 16:</b> Doporučení pro léčbu hypolipidemiky u pacientů s psychiatrickými onemocněními
<b>Doporučení</b>
Těžká psychiatrická onemocnění modifikují celkové riziko ASKVO.
Postup ovlivnění kardiovaskulárního rizika u nemocných s psychiatrickými onemocněními se neliší od postupu u pacientů s vysokým a velmi vysokým rizikem ASKVO.
U pacientů s psychiatrickými onemocněními je třeba věnovat pozornost zejména adhezenci k úpravám životního stylu a farmakologické léčbě.

## Laboratorní monitorování pacientů léčených hypolipidemiky

Podobně jako v předchozích verzích doporučených postupů i nyní musíme předeslat, že doporučení pro monitoring 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, komitantní 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 PCSK9 inhibitory) mají mimořádně příznivý bezpečnostní profil a stabilizované pacienty můžeme testovat ne častěji než jednou ročně.

Při nálezu zvýšené hodnoty CK a/nebo při výskytu myalgií je doporučeno vždy aktivně pátrat po jiné etiologii těchto symptomů. Izolovaný vzestup CK bez myalgií většinou nemá 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 srdeční 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 myalgiím (virové infekty, alkohol, svalová námaha,...).

## Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních příhod intervencí dyslipidemie

V poslední době se do klinického použití dostávají hypolipidemické intervence spojené s vysokými náklady na léčbu (např. PCSK9 inhibitory, lomitapid, anti-sense terapie). Pro-

**Tabulka 17:** Doporučení pro monitoraci hladin lipidů a enzymů při léčbě hypolipidemiky

### Monitorace hladin lipidů

#### Jak často vyšetřovat hladiny lipidů?

- Před zahájením hypolipidemické léčby provést alespoň 2 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 adhezencí 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 rutinně vyšetřování ALT není během hypolipidemické léčby doporučeno.
- Při léčbě fibráty se doporučuje hladiny ALT sledovat.

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

Když je ALT  $<$  3  $\times$  ULN:

- Pokračovat v léčbě.
- Zkontrolovat jaterní testy za 4-6 týdnů.

Když je ALT  $\geq$  3  $\times$  ULN:

- Vysadit hypolipidemika, nebo snížit jejich dávku a znovu zkontrolovat jaterní testy za 4-6 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  $\times$  ULN, nezahajovat 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  $\times$  ULN:

- Pokud je CK  $>$  10  $\times$  ULN, je třeba přerušit léčbu, zkontrolovat renální funkci a monitorovat hladinu CK každé 2 týdny.
- Pokud je CK  $<$  10  $\times$  ULN a nemocný je asymptomatický, je možno pokračovat v podávání hypolipidemik při monitoraci hladin CK 2 až 6 týdnů.
- Pokud je CK  $<$  10  $\times$  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  $\times$  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 6 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 HbA1c nebo glykemii nalačno?

- Pravidelné kontroly HbA1c 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 – kreatininkáza, ULN – horní limit referenčního rozmezí, HbA1c – glykovaný hemoglobin



to 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.

<b>Tabulka 18:</b> 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 hladinách 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 efektivnosti jsou důležité informace o dlouhodobé prognóze onemocnění a účinných léčbách. Posílení důkazů ke zpřesnění takových údajů se doporučuje.

Přestože tematika nákladové efektivnosti je velmi důležitá, připomeňme, že zhodnocení tohoto parametru vyžaduje (často chybějící) vstupní informace o dlouhodobé prognóze onemocnění v různých stádiích vývoje a také data o dlouhodobém efektu terapií. Modelování používané pro analýzy nákladové efektivnosti je náročné a často se dynamicky mění v souvislosti se změnami cen i dalších údajů tvořících vstupní údaje 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 management dyslipidemií ESC/EAS 2019 najedeme stať věnovanou adhezenci. 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.

<b>Tabulka 19:</b> Nejdůležitější pravidla pro zvýšení adherence
1. Prozkoumejte motivaci a identifikujte ambivalenci. Zvažte klady a zápory změny, posuďte a posilujte soběstačnost a sebedůvěru; vyhněte se kruhovému 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 ( <a href="http://www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMIinSR.pdf">www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMIinSR.pdf</a> )).
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 management DLP ESC/EAS verze 2019

**1. Cholesterol a riziko.** Prospektivní studie, randomizované studie a mendeliánské randomizační studie ukázaly,

že vysoká hladina 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 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 (CAC skóre) pomocí CT může být užitečné při rozhodování o léčbě u nemocných ve středním riziku ASKVO. Výsledek CAC skóre 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 aterosklerotickým 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 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/l u velmi vysoce rizikových a LDL-c < 1,8 mmol/l u vysoce rizikových. 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 4–6 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 řešitel-

ná. Randomizované studie srovnávající statin zaslepeně 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 75let, 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*. 2019 Aug 31. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer J et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016, 37(39): 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(3): 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(1): 33-39.
5. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k předepisování PCSK9 inhibitorů. *Vnitř Lék* 2018; 64(12): 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, Češka 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 Atheroslerotic Society k otázce optimalizace diagnostiky a léčby dětí s familiární hypercholesterolemií. *Hypertenze a KV prevence* 2016, 1: 36-38.
9. Piňha J, Štulc T, Janota T, Hricák V. Léčba statiny u pacientů s akutním koronárním syndromem. *Interv Akut Kardiol* 2012; 11(2): 89–90
10. Ošťádal P, Táborský M, Linhart A et al. Stručný souhrn doporučení pro dlouhodobou péči o nemocné po infarktu myokardu. *Cor et Vasa* 2019, 61(5) v tisku.
11. Koskinas KC, et al. *JACC*. [published online ahead of print August 31, 2019]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>