

Proč selháváme v léčbě dyslipidemie?

MUDr. Tereza Altschmiedová, prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Dyslipidemie představuje rizikový faktor mnoha onemocnění, z nichž za nejzávažnější je považována ateroskleróza jako příčina pozdějšího rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, která představují stále nejvýznamnější příčinu úmrtí na celém světě. V současné době téměř nikdo nezpochybuje léčbu dyslipidemií jako účinný prostředek v prevenci kardiovaskulárních chorob. Jejím základem jsou u všech nemocných opatření nefarmakologická, lékem první volby jsou potom statiny, o jejichž prospěšnosti a bezpečnosti máme dlouhodobé důkazy. Aby však léčba dyslipidemií splnila svůj hlavní cíl, tj. snižování kardiovaskulární morbidity a mortality, je nezbytné dosahovat cílových hladin LDL-cholesterolu, jejichž stanovení se řídí celkovým kardiovaskulárním rizikem. To se v praxi děje jen u malého procenta pacientů. Příčin tohoto neúspěchu je celá řada, stejně tak máme ale i nemalé možnosti, jak tento nepříznivý trend zvrátit.

Klíčová slova: dyslipidemie, LDL-cholesterol, statiny, statinová intolerance, adherence, PCSK9 inhibitory.

Why do we fail when treating dyslipidemia?

Dyslipidemia represents a risk factor in many diseases, of which atherosclerosis is considered to be the most serious cause of the later development of cardiovascular disease, which is still the most significant cause of death worldwide. At present, almost nobody disputes the treatment of dyslipidemias as an effective means of preventing cardiovascular disease. Its basis in all patients is non-pharmacological, with the drug of first choice being statins, for the benefits and the safety of which we have long-term evidence. However, in order that the treatment of dyslipidemias achieves its goal of decreasing cardiovascular morbidity and mortality, it is necessary to reach the target LDL-cholesterol levels which are determined by the overall cardiovascular risk. This happens in practice only in a small percentage of patients, however. The causes of this failure are many, but, on the other hand, we have a number of possibilities to reverse this unfavourable trend.

Key words: dyslipidemia, LDL-cholesterol, statins, statin intolerance, adherence, PCSK9 inhibitors.

Úvod

Termínem dyslipidemie označujeme poruchu metabolismu lipidů a lipoproteinů. Nejedná se o pouhé zvýšení jedné nebo více hodnot, ale o nerovnováhu poměrů v celém lipidovém spektru.

Dávno již není žádnou novinkou, že právě dyslipidemie patří spolu s arteriální hypertenzí, diabetem mellitem 2. typu a kouřením mezi nejvýznamnější rizikové faktory (RF) aterosklerózy a s tím souvisejících kardiovaskulárních onemocnění. Možná je na tomto místě vhodné připomenout, že nejvýznamnějším lipidovým rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerotických

kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO) a primárním cílem léčby je LDL-cholesterol (LDL-CH), respektive jeho zvýšená hodnota v plazmě. Jisté riziko představuje i nízký HDL-cholesterol (HDL-CH) a zvýšené triglyceridy (TG), především pokud se vyskytují současně. Samostatný, na ostatních parametrech lipidového metabolismu zcela nezávislý, rizikový faktor pro rozvoj ASKVO představuje lipoprotein Lp(a).

ASKVO představují celosvětově stále nejčastější příčinu úmrtí a ani Česká republika není výjimkou. V období mezi lety 1990–2012 se zde sice úmrtnost na ASKVO snížila asi o 60 %, přesto však na choroby srdce a cév

umírá v České republice stále téměř 50 % populace (1). Snižit morbiditu, mortalitu a zlepšit kvalitu života pacientů je základním cílem kardiovaskulární prevence.

Současné možnosti léčby

Léčba dyslipidemií odpovídá současným principům medicíny založené na důkazech a je dostatečně podpořena daty z velkých intervenčních studií. V roce 2016 byla zveřejněna nová doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) a Evropské společnosti pro aterosklerózu (EAS) pro management dyslipidemií (2). V těchto doporučeních je opět kladen velký důraz



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tereza Altschmiedová,
terez.altschmiedova@vfn.cz, Centrum preventivní kardiologie,
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Fakultní poliklinika, Karlovo nám. 32, 128 08 Praha 2

Převzato z: Interní Med. 2018; 20(4): 171–176
Článek přijat redakcí: 25. 5. 2018
Článek přijat k publikaci: 27. 8. 2018

na stratifikaci kardiovaskulárního rizika a s tím spojené stanovení terapeutických cílů. (Tab. 1) Cílem hypolipidemické léčby je snížení morbidity a mortality na ASKVO. Ovlivnění ukazatelů lipidového spektra je pak pouze prostředkem k dosažení tohoto cíle. Nejlepším parametrem k tomuto ovlivnění zůstává LDL-CH. Hromadící se důkazy získané z četných studií s hypolipidemiky potvrdily, že LDL-hypotézu – „čím níže, tím lépe“ – již lze nazývat LDL-principem (3) a že na každé snížení LDL-CH o 1 mmol/l připadá pokles rizika ASKVO o 21 % (4).

Základem léčby jsou u všech nemocných opatření nefarmakologická zahrnující doporučení vhodného způsobu stravování a zvýšení fyzické aktivity. Velký důraz je také kladen na nekouření. U jedinců ve vysokém a velmi vysokém riziku je nezbytné současné zahájení léčby farmakologické. Již bylo sděleno, že kauzální RF pro vznik aterosklerózou podmíněné ASKVO představuje LDL-CH, je tedy zřejmé, že ve výčtu hypolipidemik zaujímají první místo **statiny** (2). Jsou to léky účinné, lze shrnout, že vedou k poklesu celkového cholesterolu o 20–40 % a k poklesu LDL-CH o 25–60 %. Mimo to snižují triglyceridemii o 5–20 % za současného mírného vzestupu HDL-CH o 5–10 %. Těmto změnám pak odpovídají i změny ve spektru apolipoproteinů (významný pokles apo B a mírný vzestup apo A-I) (5). Statiny patří mezi léky, které mají nejvíce důkazů o pozitivním ovlivnění ASKVO z velkých intervenčních studií. Nyní máme i dlouhodobá data dokumentující prohlubující se benefit s délkou léčby bez nárůstu nežádoucích účinků (6).

Dalším hypolipidemikem, určeným primárně ke kombinační léčbě se statiny, je selektivní inhibitor absorpce cholesterolu v tenkém střevě, **ezetimib**. Pokles LDL-CH se přidáním ezetimibu prohloubí o dalších 20 %. Takové snížení však nevídáme při monoterapii, kdy ztrácíme hlavní výhodu duální inhibice; bez statinu je omezeno jen vstřebávání cholesterolu ve střevě, reakcí organismu je však zvýšená nitrobuňková syntéza. Pokles LDL-CH je při monoterapii ezetimibem pouze mezi 10 a 15 %, své místo však tato léčba má u pacientů, kteří statin z důvodu kompletní intolerance užívat nemohou. V roce 2014 byly prezentovány výsledky studie IMPROVE-IT s více než 18 000 pacienty po akutním koronárním syndromu. Po sedmiletém sledování bylo prokázáno, že

Tab. 1. Cílové hodnoty sérových lipidů podle kardiovaskulárního rizika dle doporučení ESC/EAS z roku 2016 (2)

	Nízké riziko	Středně zvýšené až vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
LDLc (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 (pokud před léčbou 2,6–5,2 mmol/l, pak snížení minimálně o 50 %)	< 1,8 (pokud před léčbou 1,8–3,6 mmol/l, pak snížení minimálně o 50 %)
Non-HDLc (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6
apoB (g/l)	–	< 1	< 0,8

přidání ezetimibu k terapii statinem vede k dalšímu snížení kardiovaskulárních příhod, což opět potvrdilo platnost „LDL-principu“ (5, 7).

Doporučené postupy zdůrazňují nutnost individualizace léčby, titrace dávky k dosažení léčebných cílů a vhodnost lékových kombinací (ezetimib, pryskyřice, nová léčba), není-li možné maximální tolerovanou dávkou statinu cílových hodnot dosáhnout (2).

V nových doporučeních se poprvé objevily monoklonální protilátky proti enzymu PCSK9 (proprotein konvertáze subtilisin/kexin 9) označované jako **PCSK9 inhibitory**, které jsou nově dostupné i na českém trhu. V současné době jsou k dispozici dvě – alirocumab a evolocumab. Jednou z funkcí PCSK9 je tvorba komplexu s LDL receptorem, který je následně transportován do lysozomu, kde podléhá degradaci. Tím je zabráněno normálnímu průběhu recyklace receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně. Bez přítomnosti PCSK9 může LDL receptorový protein recirkulovat za dobu své životnosti až 150krát. Aktivita PCSK9 tedy reguluje počet LDL receptorů na povrchu hepatocytů. Je-li zvýšená, počet receptorů klesá a koncentrace LDL-CH stoupá. V případě snížení aktivity PCSK9 nastává děj opačný (5).

Výsledky metaanalýzy 24 studií zahrnující více než 10 000 nemocných prokázaly pozitivní vliv na všechny parametry lipidového spektra, kterým dominoval efekt na hladiny LDL-CH. Byl pozorovatelný napříč všemi studiemi a pohyboval se mezi 56–62 % ve srovnání se vstupními hodnotami ve studiích srovnávajících aktivní léčbu proti terapii placebem v kontextu moniterapie statinem. Ve srovnání s léčbou statin + ezetimib bylo podávání PCSK9i spojeno s poklesem LDL-CH o 33–39 %. Zanedbatelné nebylo ani snížení lipoproteinu Lp(a), a to až o 30 %. PCSK9 inhibitory jsou tak v současné době jedinými léky, které mohou hladinu tohoto rizikového faktoru významně ovlivnit (8). V posledním roce byly prezentovány

a publikovány dlouho očekávané výsledky velkých morbiditně mortalitních studií (FOURIER s evolocumabem a ODYSSEY Outcomes s alirocumabem), které hodnotily vliv nové léčby na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Studie lze hodnotit jednoznačně pozitivně. Došlo ke statisticky významné redukci kardiovaskulárních příhod, ke snížení kardiovaskulární, a dokonce i celkové mortality (9, 10).

Všechny PCSK9 inhibitory se podávají formou subkutánních injekcí jednou za 2–4 týdny a jsou nemocnými velmi dobře tolerovány. Výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem (11).

Jedná se o vysoce specializovanou a nákladnou terapii, jejíž preskripce je omezena na 17 center v České republice. Podle úhradových pravidel, která aktuálně vstoupila v platnost, jsou k léčbě indikováni pacienti s FH, jejichž hodnota LDL-CH na maximální tolerované hypolipidemické léčbě přesahuje 4 mmol/l, a pacienti v sekundární prevenci kardiovaskulárních onemocnění (po infarktu myokardu, cévní mozkové příhodě, s ischemickou chorobou dolních končetin nebo s aterosklerotickým postižením karotid), jejichž hodnota LDL-CH na maximální tolerované hypolipidemické léčbě přesahuje 3 mmol/l. Z uvedeného je zřejmé, že se jedná o pacienty velmi rizikové, neboť obě uvedené hodnoty jsou vyšší než hodnoty cílové pro danou rizikovou skupinu, tedy < 2,6 mmol/l pro FH v primární prevenci a < 1,8 mmol/l pro osoby v sekundární prevenci ASKVO.

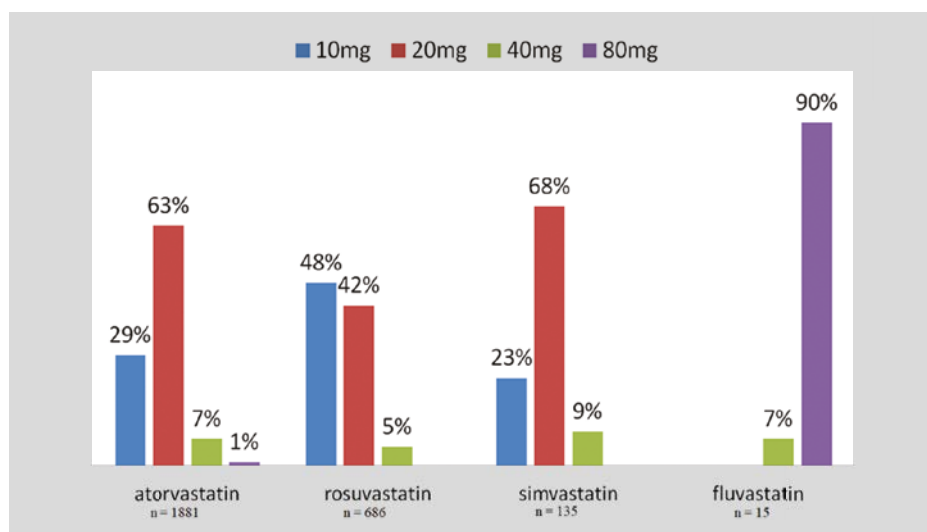
Jaká je realita?

Na základě dat velkých intervenčních studií lze tedy konstatovat, že o účinnosti a bezpečnosti hypolipidemické léčby nemůže být pochyb. Dosažení cílových hodnot LDL-CH jako prostředku ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality není s využitím všech dostupných možností (titrace k maximální dávce statinu, kombinační léčba) ve většině případů nereálné.

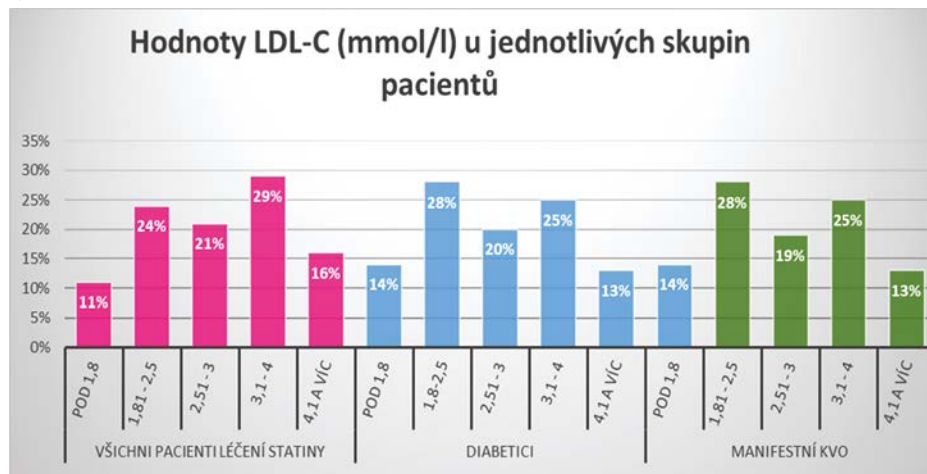
Toto tvrzení se vztahuje samozřejmě na tzv. ideální populaci s dobrou tolerancí hypolipidemické léčby. Běžná praxe však často bohužel vypadá úplně jinak.

Hradec, Bultas a kol. publikovali již v roce 2011 výsledky studie STEP, která vycházela z dat VZP. V souboru 3 190 nemocných s dyslipidemií, kteří byli po dobu minimálně jednoho roku v ambulancích specialistů léčení statiny, dosáhlo cílových hodnot jen 46,2 % sledovaných, přičemž nejhorší byla situace u nemocných v nejvyšším kardiaskulárním riziku. V této skupině dosáhlo cíle pouze 20 % pacientů. Studie dále ukázala, že nejčastěji používaným statinem v ČR je atorvastatin, jímž bylo léčeno více než 50 % nemocných, následoval simvastatin a rosuvastatin se zhruba 20 %. Nejčastěji používaná dávka simvastatinu, atorvastatinu a rosuvastatinu byla však, bez ohledu na účinnost, stejná, tj. 20 mg (12).

Obr. 1. Projekt LIPICONTROL: Nejpoužívanější dávka statinu je 20 mg, bez ohledu na to, o jak silný statin se jedná (15)



Obr. 2. Projekt LIPICONTROL: Dosahování cílových hodnot LDL-C u pacientů ve vysokém a velmi vysokém riziku (15)



Jaká je úroveň sekundární prevence ischemické choroby srdeční (6 měsíců až 3 roky po koronární příhodě, zahrnující aortokoronární bypass, perkutánní intervence, akutní koronární syndrom) u českých pacientů a jak dosahují léčebných cílů, ukázala česká data z mezinárodní studie EUROASPIRE IV, která probíhala v letech 2012–2013. Cílové hodnoty LDL-CH (< 1,8 mmol/l) dosahovalo u těchto velmi vysoce rizikových pacientů pouze 23,5 % osob (13).

Jak obtížné je u pacientů s familiární hypercholesterolemií (FH) dosáhnout léčebných cílů, ukázaly dlouho očekávané výsledky z registru PLANET (spuštěn v říjnu 2015, ukončen v červnu 2016), který zkoumal 1 755 českých a slovenských pacientů s FH. Primárním cílem bylo vyhodnotit, zda tito vysoce a velmi vysoce riziková pacienti dosahují v běžné klinické praxi cílových terapeutických hladin LDL-CH dle doporučení evropských společností z roku

2011. Ačkoli statiny užívalo 98 % pacientů, pouze 15,4 % z nich (10,4 % s velmi vysokým a 19,5 % s vysokým rizikem) cílové hladiny LDL-CH dosáhlo. Dále bylo zjištěno, že 49 % pacientů bylo léčeno monoterapií, kombinační léčbu využívalo pouze 43 %. U 17 % osob figurovala v anamnéze statinová intolerance (14).

Na jaře roku 2017 proběhl v České republice projekt LIPICONTROL. V rámci této studie bylo v ordinacích praktických lékařů vyšetřeno 3 387 pacientů s arteriální hypertenzí a dyslipidemií s cílem zjistit, zda a jakou léčbou se daří dosahovat cílových hodnot krevního tlaku a koncentrace sérových lipidů. Z vyšetřené souboru hypertoniků s dyslipidemií bylo statiny léčeno 87 % pacientů, přičemž nejčastěji předepisovaným statinem je atorvastatin, který ošetřující lékaři indikovali v 69 % případů. V četnosti poté následoval rosuvastatin (25 %), simvastatin (5 %) a fluvastatin (1 %). Vzhledem k poměrně častému poddávkování hypolipidemické léčby byla též zjišťována dávka jednotlivých statinů. Ukázalo se, že nejoblíbenější dávkou prakticky všech statinů je stále 20 mg. U neúčinnějšího rosuvastatinu je ještě o něco více užívanější dokonce jen 10 mg. Že se zdráháme titrovat dávku k nejvyšší tolerované, dokládá i fakt, že vyšší dávky, které jsou k dosažení cílových hodnot LDL-CH často nezbytné, jsou předepisované pouze v 5–9 %! **(Obr. 1)** S tím souvisí i procento pacientů, kteří na léčbě cílových hodnot dosahují. **(Obr. 2)** U nemocných léčených statinem jsme mohli zaznamenat dosažení cílových hodnot LDL-CH u 56 % jedinců. U rizikových skupin pacientů, kde jsou cílové hodnoty přísnější, byla situace ještě nepříznivější. U pacientů s diabetem mellitem 2. typu (bez známek orgánového poškození a bez dalších rizikových faktorů) se snažíme o pokles koncentrace LDL-CH < 2,5 mmol/l, což se však podařilo jen u 42 %. Další rizikovou skupinou jsou nemocní s aterosklerotickým poškozením tepen. Zde je nezbytná intenzivní hypolipidemická léčba s cílovými hladinami LDL-CH < 1,8 mmol/l, které však dosáhlo jen 14 % nemocných (15).

Proč selháváme?

Evropské doporučené postupy poskytují velmi podrobné informace k léčbě a prevenci ASKVO, jejich převedení do klinické praxe je však mnohdy nedostatečné. Velké množství pacientů indikovaných k hypolipidemické léčbě, je stále neléčeno, popř. léčeno neefektivně (nevyužití

maximálních dávek statinů a kombinační léčby) a pak logicky cílových hodnot LDL-CH nedosahují.

S tím, jak narůstá počet pacientů užívajících statinovou léčbu, narůstá i mediální zájem o tuto lékovou skupinu. To se projevuje množícími se články v tisku a na sociálních sítích, které zveličují nežádoucí účinky statinů, někdy pojednávají dokonce o jejich nebezpečnosti a zpochybňují jejich přínos v předcházení kardiovaskulárních komplikací aterosklerotického původu. Tyto „zaručené“ zprávy jsou pak často nekriticky přejímány nejen našimi pacienty, ale bohužel i některými lékaři. Na druhou stranu, odborné články věnující se problematice primární či sekundární prevence ASKVO se v časopisech odborných lékařských společností objevují s téměř železnou pravidelností, a není-li lékař zcela inertní k novým medicinským poznatkům, pak úspěch závisí i na jeho schopnosti tyto poznatky převést do praxe.

Velkým problémem, který nás a naše pacienty limituje ve správném užívání medikace, je (někdy až přeceňovaná) **statinová intolerance** neboli svalové obtíže a/nebo další nežádoucí příznaky nebo změna laboratorních hodnot, které jsou spojeny s užíváním statinů. V různé míře se vyskytuje u 10–15 % pacientů, kde jsme skutečně limitováni, nicméně kompletní statinová intolerance je poměrně vzácná. Bývá definována různě, podle českého konsenzu neschopností tolerovat ≥ 3 statiny v minimálních dávkách (16). Asi nejčastější chybou v klinické praxi je situace, že intolerance prvního vyzkoušeného statinu je chybně interpretována jako intolerance celé lékové skupiny. Na základě výsledků vycházejících z dat pacientů léčených dlouhodobě pro dyslipidemii v Centru preventivní kardiologie III. interní kliniky 1. LF UK a VFN v Praze lze konstatovat, že u valné většiny pacientů odeslaných praktickými lékaři nebo ambulantními specialisty pro „statinovou intoleranci“ se nakonec vhodnou statinovou léčbu najít podaří (byť někdy v atypickém dávkování a s využitím kombinační léčby), a co víc, neřídka dokonce vede k dosažení cílových hodnot LDL-CH. Výše uvedené potvrzují i data ze studie GAUSS, která posuzovala účinnost a toleranci nestatinové léčby (ezetimib, evolocumab) u pacientů, jež měli v anamnéze svalové obtíže po 2 a více statinech. V první fázi studie bylo nutné statinovou intoleranci potvrdit. 491 pacientů bylo randomizováno k užívání 20 mg ator-

vastatinu a placebo. Pouze 42 % pacientů splnilo podmínku, že svalové obtíže na atorvastatinu vyvinulo a současně na placebo nevyvinulo (17).

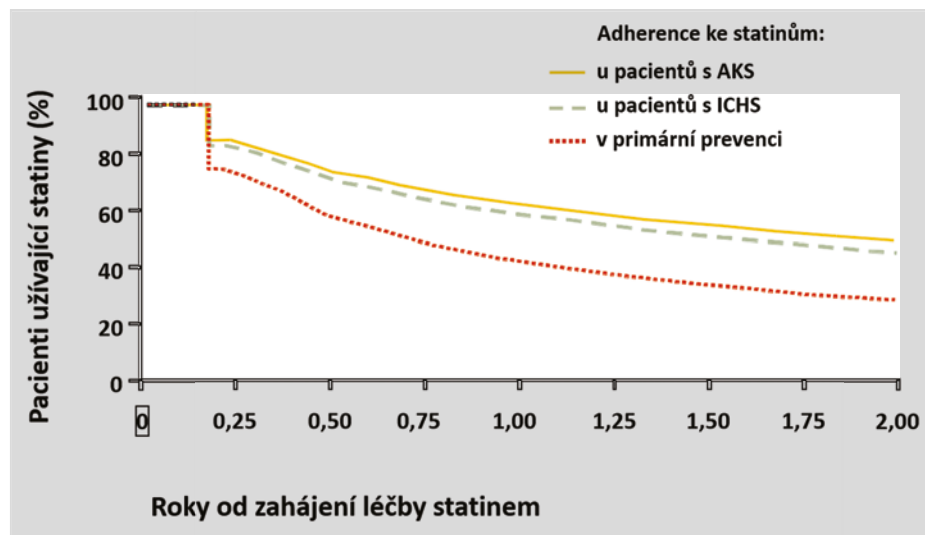
Na závěr však nutno poznamenat, že menší část pacientů nežádoucí účinky po statinech skutečně má a u nich by pokračování v takové léčbě mohlo mít závažné důsledky. Proto je na místě věnovat jim odpovídající pozornost, která je však nad rámec tohoto sdělení.

Nesmírně důležitým tématem je, obzvláště v oblasti preventivní medicíny, **adherence** pacienta k léčbě. Tento pojem, popisující vzájemný vztah mezi lékařem a pacientem, je definován nejen jako respektování doporučeného postupu, ale i jeho aktivní přijetí a zapojení pacienta do léčby. O významu statinů a jejich vlivu na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu bylo napsáno již mnoho, nic z toho ovšem není podstatné, pokud pacienti léčbu neužívají správně nebo ji, v horším případě, neužívají vůbec. Je všeobecně známo, že adherence k léčbě chronických onemocnění, kam se léčba dyslipidemií řadí, není dobrá. Dyslipidemii pacienti subjektivně nijak nepocítují, a nebudou-li chápat smysl našeho snažení o cílové hodnoty krevních lipidů, vytratí se i jejich případná počáteční motivace poměrně rychle. Terapie statiny je záležitost dlouhodobá, většinou celoživotní. Kanadská studie se 143 505 ambulantními pacienty ukazuje na obrázku 3 (**Obr. 3**), že nejhorší adherenci mají ti, kterým byl statin předepsán v rámci primární prevence. Léčbu sice užívat začali, ale do 2 let klesla spolupráce o desítky procent. Pacienti, u kterých došlo k srdeční příhodě nebo u kterých se projevila známka progresu srdečního onemocnění, vykazovali

ke svému léčebnému režimu adherenci vyšší. Alarmující ovšem je, že i v této skupině přestali pacienti medikaci užívat do dvou let od zahájení léčby v téměř polovině případů! Adherence zde byla definována jako vydání statinu alespoň každých 120 dní (18).

Základem dobré spolupráce je zcela jistě umění komunikovat s pacientem. Pouze pacient, který porozumí podstatě svého onemocnění, pochopí i nutnost léčby spolu s důsledky, které by její případné přerušení přineslo. Pacientovi se snažíme přiblížit principy fungování medikace, nezatajujeme ani možné nežádoucí účinky s ujištěním, že v případě jejich objevení budeme hledat jiné možnosti a v žádném případě nebudeme snižovat jejich kardiovaskulární riziko za cenu trvale zhoršené kvality života. Stanovení léčebných cílů spolu s ověřováním jejich dosahování častějšími kontrolami pak jistě pomůže zvýšit motivaci pacientů. Minimálně při několika prvních návštěvách se ujistíme, že pacient skutečně všemu porozuměl a medikaci dobře nejen že užívá, ale i toleruje. Pacient, který svému lékaři věří, je i méně ohrožen situací, kdy bude ovlivněn „zaručenými“ informacemi ze svého okolí. Některé zprávy v médiích mohou od užívání statinů řadu pacientů skutečně odradit. Bylo prokázáno, že negativní mediální zprávy skutečně vedou k vysazování statinů s následným vzestupem fatálních koronárních příhod (19). Na tuto situaci již zareagovala Česká společnost pro aterosklerózu, která připravila brožuru pro pacienty věnující se nejčastějším mýtům, které se o statinech tradují. Tato brožura je volně ke stažení na <http://www.athero.cz/odkazy-a-zdroje/ke-stazeni/>

Obr. 3. Adherence ke statinům v závislosti na době od zahájení léčby (18)



Často se setkáváme se situací, kdy je pacientům v lékárně doporučeno užívat statiny večer. V již zmiňovaném projektu Lipicontrol užívá statiny ve večerních hodinách 83 % pacientů (15). V příbalových letácích atorvastatinu, rosuvastatinu a fluvastatinu je však uvedeno, že mohou být podány kdykoli během dne, nezávisle na jídle, což potvrdila i práce autorů Plakogiannis, Cohen, et al.: „Změny hladin celkového cholesterolu, LDL cholesterolu, triglyceridů a HDL cholesterolu jsou stejné, bez ohledu na dobu užití atorvastatinu 40 mg“ (20). U simvastatinu se předpokládá o něco lepší farmakologický účinek na hladinu LDL-CH při užití ve večerních hodinách, avšak další práce uvádí, že tento efekt je, z důvodu častějšího zapomenutí večerní dávky, sporný (21). Důvodem, proč se snažíme preferovat ranní užívání statinů, je i fakt, že naši pacienti často užívají i jinou, např. antihypertenzní medikaci a současně

podání obou léků dohromady (např. i v jedné kombinované tabletě) riziko zapomenutí snižší. V každém případě je však konečné rozhodnutí na samotném pacientovi.

I při intenzivní léčbě statiny, při níž koncentrace LDL cholesterolu klesá k cílovým hodnotám, jsou zaznamenávány infarkty myokardu a cévní mozkové příhody. Na vině je tzv. **re-ziduální riziko**, které tvoří mozaika jednotlivých nedostatečně ovlivněných rizik. Klíčem k úspěchu je ovlivnění co největšího počtu rizikových faktorů, kterého dosáhneme využitím kombinační léčby dyslipidemie a důsledného ovlivnění i ostatních (nelipidových) rizikových faktorů KVO, jako je arteriální hypertenze nebo diabetes mellitus (22).

Závěr

Choroby srdce a cév připraví každý rok v Evropě o život 4 miliony lidí. Jako příčina kar-

diovaskulárního úmrtí jsou na 1. místě i v České republice, kde na ně i v 21. století umírá přibližně 50 % populace. Pátání po příčině selhávání léčby dyslipidemií, jakožto jednoho z nejvýznamnějších rizikových faktorů těchto chorob, proto právem zasluhuje naši pozornost.

První místo ve farmakoterapii dyslipidemií náleží už dlouhá léta statinům. Na desítkách tisících pacientů bylo v rámci klinických studií ověřeno, že se jedná o léky nejen velmi účinné, ale též velmi bezpečné. Běžná praxe nám však ukazuje, že velké množství pacientů je stále léčeno neefektivně a dosažení očekávaného efektu z léčby je tím pádem nereálné. Základní podmínkou úspěchu je vzdělaný lékař, který se o nové doporučené postupy nejen aktivně zajímá, ale umí je i úspěšně implementovat do klinické praxe.

Částečně podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416.

LITERATURA

1. Zdravotnická statistika – Zeměřel 2016. Praha: Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky, 1993.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer J, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias. Eur Heart J. 2016; 37(39): 2999–3058.
3. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J. 2016; 37(17): 1373–1379.
4. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010; 376(9753): 1670–1681.
5. Vrablík M. Farmakoterapie dyslipidemie. Maxdorf, Praha, 2016, 123 str.
6. Ford I, Murray H, McCowan C, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Lowering Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. Circulation. 2016; 133(11): 1073–1080.
7. 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.
8. Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 40–51.

9. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713–1722.
10. ODYSSEY Outcomes: Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab. Results presented by Dr. Philippe Steg at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC 2018), Orlando, FL, March 10, 2018.
11. Giugliano RP, Pedersen TR, Park J-G, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; published online Aug 28. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0).
12. Hradec J, Bultas J, Kmínek A, et al. Jak se léčí statiny v České republice? Výsledky průzkumu STEP. Cor et Vasa 2011; 53(10): 527–534.
13. Bruthans J, Mayer jr. O, Galovcová M, et al. State of secondary prevention in Czech coronary patients in the EUROASPIRE IV study. Cor et Vasa 2014; 56(2): 105–112.
14. Vrablík M. Registr PLANET – prezentace na 21. kongresu ČSAT, 12/2017, Olomouc
15. Šatný M, Vrablík M, Tůmová E. Lipicontrol: daří se zlepšovat úroveň kontroly hlavních rizikových faktorů kardiovaskulárního onemocnění v každodenní praxi? Hypertenze a KV prevence 2018; 7(1): 15–21.

16. Pella D, Vrablík M, et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. AteroRev 2016; 1(1): 7–13.
17. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, et al. Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance. The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial. JAMA 2016; 315(15): 1580–1590.
18. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002; 288(4): 462–467.
19. Nielsen SF, Nordestgaard BG. Negative statin-related news stories decrease statin persistence and increase myocardial infarction and cardiovascular mortality: a nationwide prospective cohort study. Eur Heart J 2016; 37: 908–916.
20. Plakogiannis R, Cohen H, Taft D. Effects of morning versus evening administration of atorvastatin in patients with hyperlipidemia. Am J Health Syst Pharm 2005; 62(23): 2491–2494.
21. Lund, TM, Torsvik, H, Falch, D. Effect of morning versus evening intake of simvastatin on the serum cholesterol level in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002; 90(7): 784–786.
22. Fruchart JC, Sacks FM, Hermans MP, et al. Residual Risk Reduction Initiative (R3I). The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in dyslipidaemic patients. Diab Vasc Dis Res 2008; 5: 319–335.