

ani nepřibližovali. Například na základě naší vlastní analýzy českých dat souboru studie EUROASPIRE dosahovalo této hodnoty v roce 2017 jen necelých 12 % pacientů s chronickou ICHS (po infarktu a/nebo revaskularizaci myokardu) (2). Co se od té doby ale změnilo je, že nyní lze již této (svého času nepředstavitelné) cílové hodnoty LDL teoreticky dosáhnout u překvapivě velké části pacientů. V praxi bychom asi měli používat „kaskádový přístup“, kdy prvním krokem u každého pacienta po infarktu (ještě během hospitalizace) by mělo být zahájení léčby statinem v maximální dávce (tudiž v úvahu tak připadá pouze 80 mg atorvastatinu či 40 mg rosuvastatinu), druhým krokem přidání ezetimibu a třetím krokem kombinace s inhibitory PCSK-9 (proprotein konvertáza subtilisin-kexin typ 9). Pokud jsme namodelovali teoretický hypolipidemický efekt těchto opatření na výše zmíněném souboru pacientů s ICHS, dospěli jsme k závěru, že použití pouhé maximální dávky statinu lze cílové hodnoty LDL dosáhnout pouze u necelých 17 %, v kombinaci s ezetimibem asi u 35 %, zatím po přidání PCSK-9 inhibitoru asi u 62 % (2). Nutno ještě zmínit fakt, že ačkoliv ani při kombinaci všech těchto 3 lékových skupin nedosáhneme zdaleka u všech pacientů cílové hodnoty 1,4 mmol/l, adherence ke starší a méně striktní cílové hodnotě 1,8 mmol/l se teoreticky může pohybovat až kolem 98 % a poklesu hodnoty LDL na polovinu (což je alternativní cíl) (1) dosáhneme zřejmě u všech léčených pacientů. Co je ovšem nejpodstatnější, všechny tyto kroky mají oporu v důkazech ve směru přínosu z hlediska redukce rizika fatálních či nefatálních KV příhod. Zatímco léčba statinem byla v metaanalýze „první generace“ statinových studií spojena s asi 31% poklesem rizika velkých kardiiovaskulárních příhod oproti placebu (3), maximalizace dávky (viz výše) přináší v tomto směru další aditivní (tj. oproti standardní dávce statinu) pokles asi o 16 % (4), a to přestože vlastní hypolipidemický efekt již není příliš velký (každé zdvojnásobení dávky je spojeno jen s asi 4% poklesem LDL). Pokud byl k léčbě statinem přidán ezetimib, je zde prokázán další asi 20% pokles hladiny LDL cholesterolu, provázený cca 6 % poklesem rizika velkých KV příhod. Zcela zásadní zlepšení situace však přináší až léčba založená na inhibici PCSK-9. Tyto preparáty fungují buď na prin-

cipu monoklonální protilátky (evolucumab, alirocumab...) nebo tzv. krátké interferující RNA (siRNA), což je inkisiran. Jejich hypolipidemický potenciál je enormní (dalších až ≈60 % poklesu LDL, pokud jsou přidány ke stávající léčbě, založené na vysokodávkovaném statinu v kombinaci s ezetimibem). Co je však ještě důležitější, pokles LDL byl vesměs provázen v sekundární prevenci ICHS i signifikantním poklesem rizika (15–18 %) recidivy velké KV příhody oproti dosavadní léčbě (statin + ezetimib) (5–7). Metaanalýza zahrnující více než 57 000 pacientů léčených některým z léčiv založených na inhibici PCSK-9 prokázala v souhrnu dokonce až 30% pokles rizika KV endpointů (8). Pokud tedy máme odpověď na otázku vznesenou názvem tohoto článku, první místo, kam kráčí léčba ASKVO (či lépe, kam by kráčet měla), je lepší implantace těchto zcela přelomových léčebných možností do klinické praxe. Je třeba zdůraznit, že politika zdravotního pojištění tomu tentokrát výrazně nahrává. Zatímco léčba založená na monoklonálních protilátkách proti PCSK-9 nadále zůstává centrová, inkisiran byl uvolněn pro většinu ambulantních specialistů (vnitřní lékařství, kardiologie, diabetologie, endokrinologie, dětská kardiologie, angiologie, neurologie, dětská neurologie ...). Kvalifikačním kritériem je kromě familiárních forem hypercholesterolemie také manifestní ASKVO (tj. jmenovitě infarkt myokardu, ischemická choroba srdeční, ischemická choroba dolních končetin, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, tepenná revaskularizace, aterosklerotické poškození karotid nebo jiných tepen se stenózou 50 % a více). Podmínkou preskripce/úhrady je (u těchto pacientů s ASKVO), že stávající hypolipidemická léčba maximálně tolerovanou dávkou statinu v kombinaci s ezetimibem nebyla dostatečně účinná pro dosažení hodnot LDL alespoň 2 mmol/l (nesnášenlivost statinu či nepoužití ezetimibu je třeba medicínsky doložit a úhrada inkisiranu je rovněž ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta nebo pokud touto léčbou nebylo dosaženo alespoň 40% snížení LDL). Dle názoru autora takováto v podstatě velmi měkká kritéria umožní preskribci této nejmodernější léčby takřka každému pacientovi, který to bude vyžadovat, abychom zásadně nezlepšili také adherenci k cílové hodnotě LDL v klinické praxi. Přidatým benefitem může

být i fakt, že tato léčba se podává pouze 1x za 6 měsíců (po počátečních 2 dávkách à 3 měsíce), což je jistě pro pacienta i jeho lékaře velmi pohodlné.

Jsou ve výhledu ještě nějaké další možnosti snižování LDL?

Za relativně nadějný směr lze v tomto směru považovat snahu o renesanci lékové skupiny tzv. CEPT (cholesterol-ester transport protein) inhibitorů. První generace těchto léčiv (torcetrapid, evacetrapid, anacetrapid a dalcetrapid) se zaměřovala na jejich schopnost zvyšovat HDL cholesterol a z hlediska snížení KV rizika v podstatě selhala (podobně jako vlastně celý koncept založený na „ochranné funkci“ HDL cholesterolu) (9). Novější zástupce téže skupiny, tj. obicetrapid, však vykazuje velmi robustní potenciál ke snížení LDL cholesterolu (zhruba 30–40 %, a to i pokud byl přidán ke statinu/ezetimibu) (10). Recentně publikovaná studie BROADWAY byla realizována u 2 530 pacientů s heterozygotní familiální hypercholesterolemií nebo manifestní ASKVO, léčených maximální tolerovanou hypolipidemickou léčbou, ale přesto nedosahujících doporučené cílové hodnoty LDL. Obicetrapid v dávce 10 mg přidán k dosavadní léčbě vedl k dalšímu asi 30% poklesu LDL a tato léčba byla dokonce provázena i 21% poklesem incidence velkých KV příhod (jakkoliv na tuto otázku nebyla studie primárně designována) (11). V loňském roce zahájená studie PREVAIL by měla zahrnovat již více než 9 500 probandů s manifestní ASKVO a zaměřena je právě na redukci rizika velké KV příhody; výsledky se očekávají již koncem roku 2026.

Pro úplnost ještě nutno zmínit i kyselinu bependoovou, která je prvním registrovaným představitelem „ne-statinového“ inhibitoru syntézy cholesterolu. Tato léčba byla provázena nejen signifikantním poklesem LDL cholesterolu (asi 21–23 %), ale ve studii CLEAR-OUTCOME (12) i následnou redukcí incidence KV příhod asi o 13 %. Problémem tohoto preparátu však je, že je vnímán spíše jen jako náhrada statinu u intolerantních pacientů než jako preparát do kombinací hypolipidemické léčby (čemuž odpovídají i jeho indikační/úhradová kritéria); tudíž v praxi nám ve smyslu zlepšeního dosahování cílové hodnoty LDL v sekundární prevenci příliš nepomůže.