

Několik poznámek ze čtení posledních doporučených postupů pro léčbu DLP verze 2019

Michal Vrablík

3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

V září 2019 prezentovaly evropské společnosti nová doporučení pro management dyslipidemií. V říjnu na ně navázalo stručné Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu, které se k principům nových guidelines hlásí a komentuje je. Doporučené postupy shrnuly komplexně rychle hromadící se poznatky o významu dyslipidemií z hlediska aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO). Sumarizovala doporučení pro diagnostiku poruch metabolismu plazmatických lipidů. Doplněna a zpřesněna byla stratifikace rizikových kategorií, k nimž přibyla kategorie extrémního rizika. Nově byly upraveny (sníženy) cílové hodnoty pro všechny rizikové kategorie kromě níže rizikové. Požadavkem nových doporučení je redukce koncentrací aterogenních lipidů vedená intenzivní hypolipidemickou farmakoterapií, jejíž přehled doporučení přináší. Hlavním požadavkem pro klinickou praxi nyní bude implementace guidelines do praxe. Tomuto cíli má sloužit i tento stručný komentář prvních postřehů s prací s novými doporučeními.

Klíčová slova: guidelines, dyslipidemie, kardiovaskulární riziko, ateroskleróza, hypolipidemika.

A few notes from reading of the 2019 dyslipidemia guidelines

In September 2019, European companies presented new recommendations for dyslipidemia management. In October they were followed by a brief Statement of the Committee of the Czech Society for Atherosclerosis, which adheres to the principles of the new guidelines and brings comments to these. The recommended procedures summarized the rapidly accumulating knowledge of the importance of dyslipidemia in the field of atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVO). It summarized recommendations for the diagnosis of disorders of plasma lipid metabolism. The stratification of risk categories was added and refined, to which the extreme risk category was added. Newly adjusted (reduced) target values for all risk categories except low risk. A new recommendation is the reduction of atherogenic lipid concentrations, led by intensive hypolipidemic pharmacotherapy, the review of which provides recommendations. The main requirement for clinical practice will now be the implementation of guidelines into practice. This objective should also serve this brief commentary on the first observations with the work with new recommendations.

Key words: guidelines, dyslipidemia, cardiovascular risk, atherosclerosis, hypolipidemics.

Nejnovější verze doporučení pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií vypracovaná zástupci evropských společností byla představena v září 2019 a dočkala rychle i svého českého souhrnu v podobě Stanoviska výboru ČSAT (1, 2). Materiály bychom tedy měli, nyní je nejdůležitější je uvést do praxe. Co by nám tedy nemělo z tohoto obsáhlého dokumentu uniknout a které novinky mohou být z praktického hlediska nejdůležitější?

KVO NEBO ASKVO?

Doporučení poprvé zavádějí **termín kardiovaskulární onemocnění aterotrombotické etiologie** nebo kratší verzi aterosklerotická kardiovaskulární onemocnění (ASKVO) místo obecnějšího termínu kardiovaskulární onemocnění (KVO).

KORRESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., michal.vrablik@athero.cz

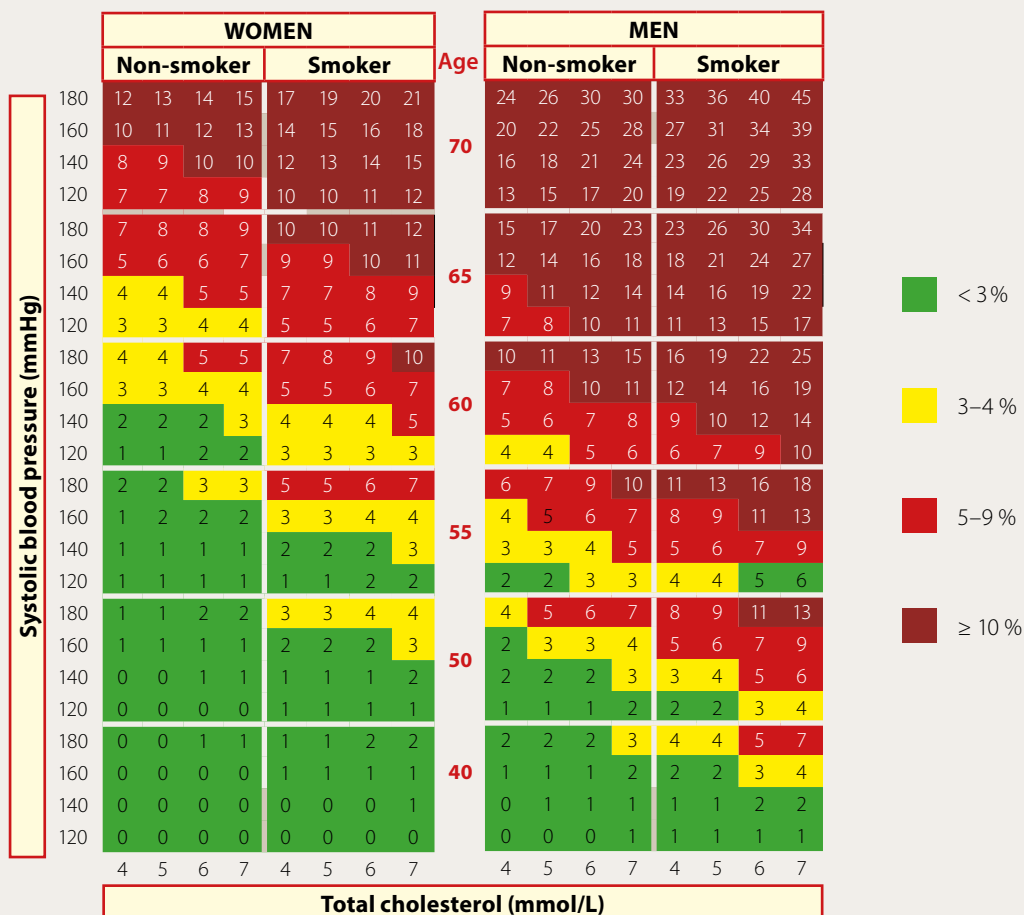
3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha, U Nemocnice 504/1, 128 00 Praha

Cit. zkr: Vnitř Lék 2020; 66(1): 52–59

Článek přijat redakcí: 1. 1. 2020

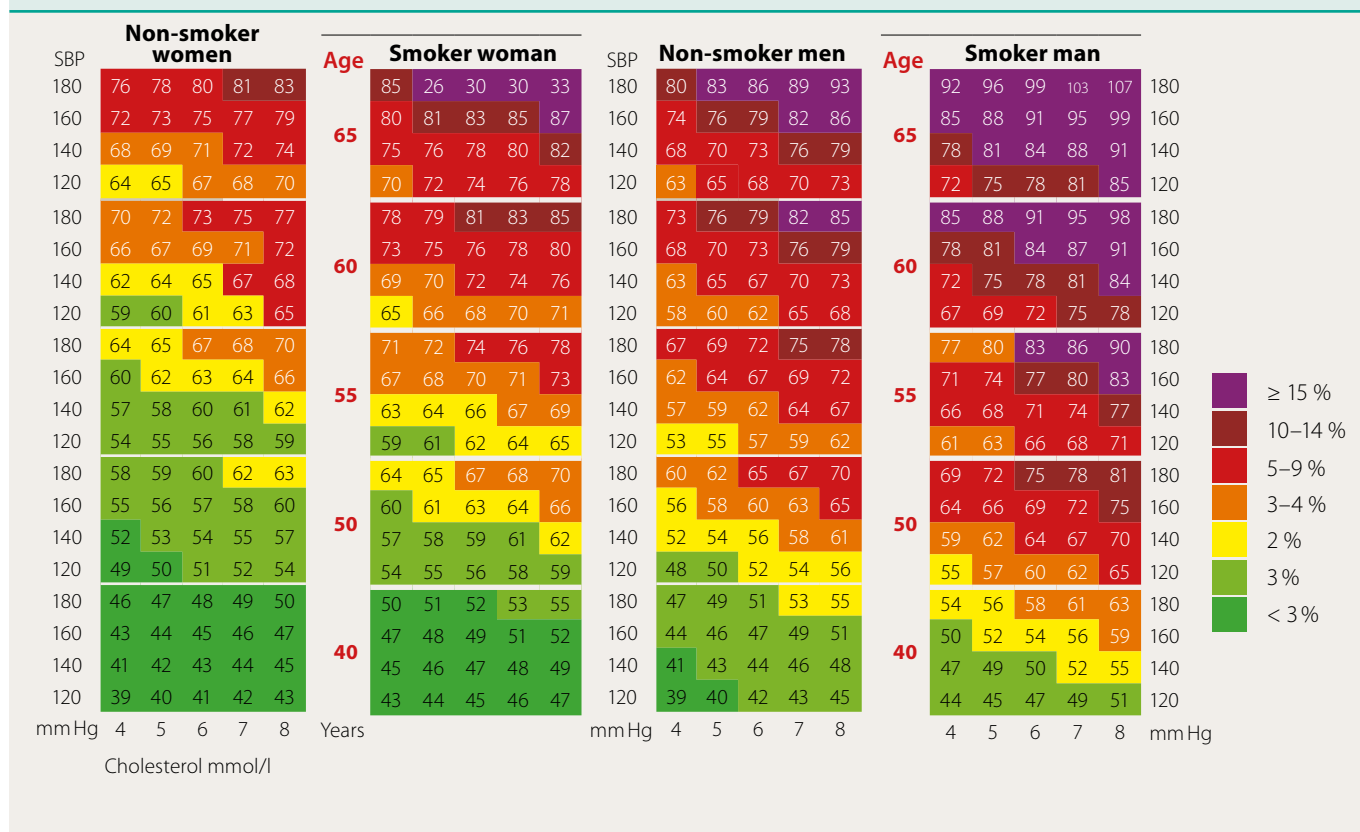
Článek přijat k publikaci: 14. 1. 2020

Obr. 1. Tabulky SCORE pro regiony s vysokým a nízkým rizikem úmrtí z KV příčin

SCORE Cardiovascular Risk Chart
10-year risk of fatal CVD
High-risk regions of Europe

Nová doporučení se také vrací k limitaci využitelnosti systému SCORE pro komunikaci rizika u mladších osob. Připomínají delší dobu známý koncept vaskulárního věku. Ten lze odečíst z tabulky SCORE. Nejprve stanovíme riziko vyšetřované osoby podle SCORE a pak vyhledáme stejné rizikového jedince s optimální konstelací rizikových faktorů ve vyšší věkové kategorii. Kromě tohoto systému existují i tabulky, které přímo uvádějí vaskulární věk (Obr. 2). Koncept vaskulárního věku může být velmi praktickou pomůckou při komunikaci o KV riziku a nutnosti intervence s mladšími pacienty, jimž zjištění, že jejich SCORE riziko je nízké, může falešně poskytnout důvod pro setrvání u nezdravého životního stylu, případně k odmítnutí farmakoterapie.

Obr. 2. Tabulka SCORE přepočtená na vaskulární věk



KVO NEBO ASKVO?

Jde o zdánlivě minimální změnu, ale má zásadní význam. Jednoznačně tak vymezuje skupinu chorob, které souvisí s a jsou podmíněna aterosklerózou. A s ohledem na fakt, že dodávka cholesterolu zprostředkovaná aterogenními lipoproteiny nadále představuje zásadní podmínku pro vznik a rozvoj aterosklerózy, jednoznačně vymezení podskupiny oběhových chorob, které jsou s ní příčinně spojeny, zjednodušuje formulaci jednotlivých tvrzení a zpřesňuje je (3). Přesnější definice také limituje opakované argumenty, že některé choroby oběhu intervencí dyslipidemie ovlivnit nelze, což „cholesteroloví skeptici“ občas používají jako důkaz nesprávnosti cholesterolového principu.

STANOVENÍ RIZIKA

Nová doporučení přinesla mírnou inovaci tabulek SCORE. Nadále pro výpočet rizika používáme známou sadu základních rizikových faktorů, ale koncentrace celkového cholesterolu v aktualizované verzi dosahuje „pouze“ 7 mmol/l, tedy o jeden milimol méně, než jsme byli zvyklí dosud. Důvodem je, že hladina LDL-C 8 mmol/l musí vést k podezření na možnost familiární hypercholesterolemie (FH), jejíž přítomnost automaticky staví pacienta do kategorie vysokého nebo velmi vysokého kardiovaskulárního rizika. Navíc tato změna může být další možností, jak připomenout možnost FH při příležitostech stanovení KV rizika v praxi. Připomeňme, že každá taková příležitost k časnému stanovení diagnózy FH je vítaná, neboť časnou diagnózou a léčbou můžeme předejít manifestaci aterosklerotických příhod a KV úmrtí v této populaci (4). Druhou podstatnou změnou při stanovení rizika úmrtí z KV příčiny pomocí modelu SCORE představuje extenze tabulek do 70 let věku. Tu umožnila rekaliibrace dat z modelu SCORE. Při pohledu na tabulku pro populace s vysokým kardiovaskulárním rizikem, kterou máme používat i v Česku, se ale musíme zamyslet nad praktickým dopadem této změny. Jen velmi malé procento osob ve věku 65–70 let totiž má jiné než nejvyšší cévní riziko. Tuto změnu můžeme považovat za významnou zvláště pro země s nízkou mírou populačního kardiovaskulárního rizika (Obr. 1).

RIZIKOVÉ KATEGORIE

Nové doporučené postupy setrvaly u čtyř základních kategorií kardiovaskulárního rizika, které zavedla předchozí guidelines z roku 2016 (5). Přesněji však vymezují situace řadící pacienty do jednotlivých skupin. Do kategorie velmi vysokého rizika nově řadí pouze nemocné s ICHS dokumentovanou pomocí zobrazovacích metod se stenózou minimálně dvou epikardiálních věnčitých tepen nad 50 % průsvitu. Tento požadavek vyplývá z pozorování rozdílné prognózy nemocných s různým stupněm koronárního postižení a toto „zprůsnění“ zobrazovacích kritérií tedy podporují data (6). Na druhou stranu, přítomnost aterosklerotického tepenného postižení jakéhokoli stupně (i bez hemodynamicky významného zúžení), lze považovat za důležitou informaci (spolu)určující riziko. Navíc, s ohledem na obtížnost kvantifikace zobrazovacích nálezů, se tento nově postulovaný požadavek jeví jako příliš omezující. Jistě by nebylo dobré, aby nález aterosklerotických změn se stenózami 30–40 % na více koronárních tepnách vedl k představě, že jde o nezávažný nález, který nezasluhuje maximální možnou intervenci. Doporučení tento přístup zmírňují ponecháním benevolentního přístupu k hodnocení aterosklerotických změn zjištěných při duplexním ultrazvukovém vyšetření periferních tepen. Podobně jako ve verzi guidelines z roku 2016 se za ekvivalent velmi vysokého rizika považuje nález významných aterosklerotických změn. Doporučení záměrně neurčují blíže, co má být považováno za významnou změnu, protože ta musí být vztahována k věku a dalším charakteristikám vyšetřovaného. Přítomnost aterosklerotického plátu bez hemodynamické významnosti u 40letého pacienta představuje významnou změnu, tentýž nález ve věku 80 let bude mít zcela jiný význam pro prognózu nemocného i kategorizaci jeho rizika.

Kromě známých čtyř kategorií rizika zavádějí guidelines ve své verzi 2019 také novinku: **kategorii nejvyššího nebo extrémního rizika**. Definují ji jako opakování atherotrombotické cévní příhody do dvou let od první události při již zavedené léčbě. U těchto pacientů doporučují autoři guidelines maximální intenzitu hypolipidemické terapie se snahou o dosažení velmi nízkých lipidových koncentrací.

Tab. 1. Kategorie kardiovaskulárního rizika podle doporučení ESC/EAS 2019

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
Klinicky anebo 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 > 50 %, nebo významné AS změny karotid detekované ultrazvukově	Významné zvýšení izolovaného rizikového faktoru, zejména TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK ≥ 180/110 mm Hg	Mladí pacienti (s DM 1. typu do 35let 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%
DM s orgánovým postižením, anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF. Časně vzniklý DM 1. typu s dobou trvání > 20 let	Pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 1 % a < 5	
CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem		
Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 10%	CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m ²)		
FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem	Vypočtené riziko fatální KV příhody pomocí SCORE ≥ 5 % a < 10%		

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.

CÍLOVÉ HODNOTY

Jako vždy nejvíce očekávanou, kritizovanou i diskutovanou částí lipidových doporučených postupů jsou cílové hodnoty stanovené pro koncentrace aterogenních lipidů. V aktuální verzi guidelines najdeme tři parametry s uváděnou cílovou hodnotou: tradiční LDL-cholesterol zůstává primárním léčebným cílem, non-HDL-cholesterol a nově též koncentrace apolipoproteinu B. Posledně jmenovaný ukazatel představuje nejcitlivější marker rizika souvisejícího s plazmatickými lipidy a lipoproteiny, neboť jeho koncentrace dokumentuje celkové množství všech aterogenních lipoproteinů v séru. Doporučení poprvé uvádějí apoB jako možnou alternativu LDL-cholesterolu ve zdravotních systémech, které si stanovení koncentrace tohoto apoproteinu mohou ekonomicky dovojit (pozn. cena vyšetření účtovaná zdravotní pojišťovně v ČR je kolem 100 Kč). Navíc apoB je stanovováno dobře standardizovanými metodikami a, na rozdíl od LDL-C, dobře predikuje riziko i u pacienta léčeného statinem. Nevýhodou může být kromě ceny také nutnost zavedení této novinky do klinické praxe včetně pečlivého vysvětlení významu apoB a způsobu jeho použití při terapeutických rozhodnutích. Přehled cílových hodnot podle aktualizovaných doporučených postupů uvádí tabulka 2.

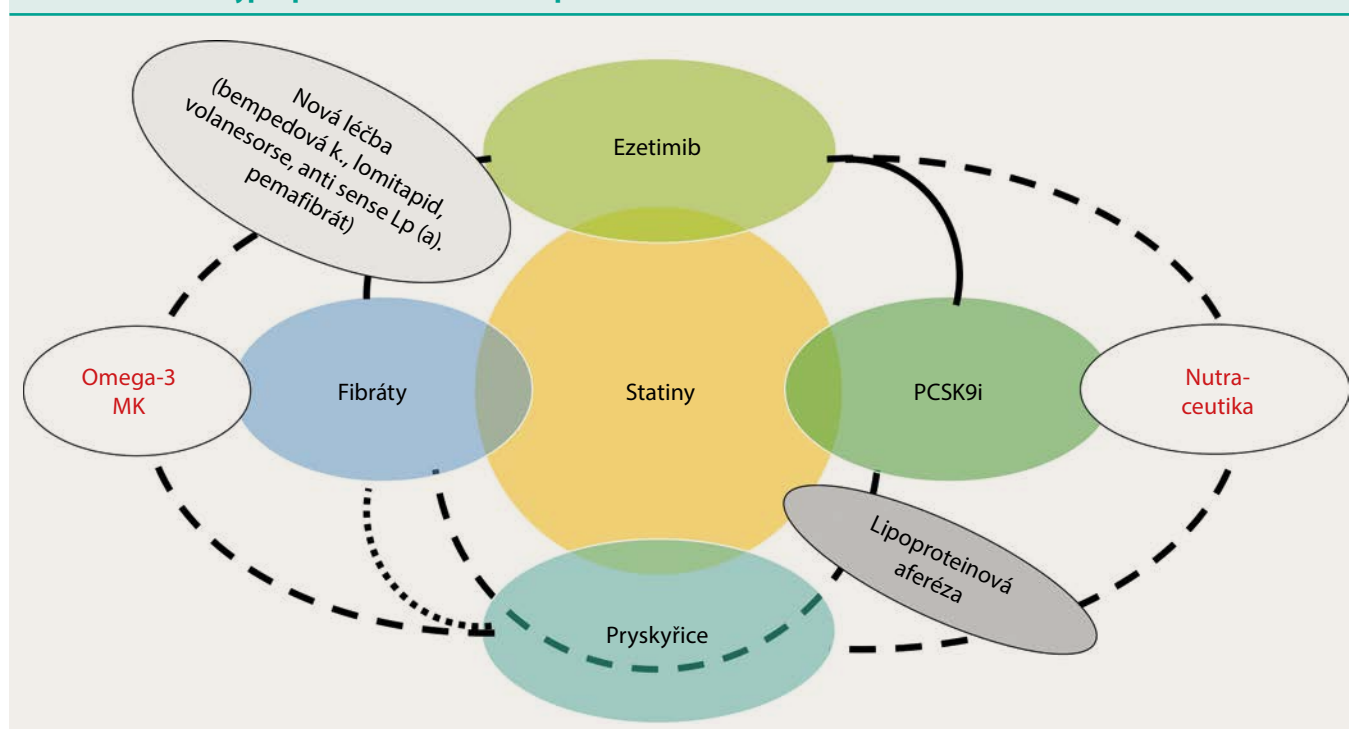
Pohled na v tabulce 2 prezentovaná čísla nás ujistí, že trend snižování doporučených léčebných cílů pokračuje. Důležitou změnu představuje změna spojky v textu doporučení. Místo v minulosti doporučovaného dosažení cílové hodnoty podle rizikové kategorie nebo alespoň snížení LDL-C o 50 %, nelze-li cíle dosáhnout, nová verze guidelines požaduje dosažení cílové hodnoty a současně minimálně 50% pokles hladin LDL-C. Tento požadavek vychází ze známého faktu, že benefit z hypolipidemické intervence je vázaný na absolutní míru snížení LDL-C. Obrazem tohoto pravidla je, že při srovnání dvou pacientů, u nichž se podaří dosáhnout cílové koncentrace LDL-C, mají větší benefit ti, kteří současně mají snížení LDL-C o více než 50 % (7).

Obecně **snížení cílových hodnot** zdůvodňují výsledky recentních klinických studií, které doložily prohlubující se benefit při dalším poklesu koncentrací aterogenních lipidů. Byly to především projekty s PCSK9 inhibitory umožňující dosažení velmi nízkých koncentrací LDL-C, u nichž sledujeme další potvrzení LDL principu, čím níže, tím lépe. Ani při poklesu hladin LDL-C pod 0,5 mmol/l nepozorujeme zatím žádné nové nebo nečekané nežádoucí účinky léčby (8, 9).

Tab. 2. Cílové hodnoty plazmatických lipidů a lipoproteinů podle doporučení ESC/EAS 2019

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	< 0,8	< 0,65	< 0,55

Obr. 3. Možnosti hypolipidemické farmakoterapie v roce 2020



DOPORUČENÍ PRO LÉČBU DYSLIPIDEMIE

Z nově postulovaných cílových hodnot vyplývá, že hlavní doporučení pro léčbu se nese **ve znamení vysoké intenzity**. Základem léčby zůstávají statiny, konkrétně nejúčinnější molekuly atorva- a rosuvastatin, které v maximálních dávkách samy vedou k poklesu LDL-C o 50 %. K dosažení léčebných cílů budeme však mnohem častěji používat kombinační léčbu s ezetimibem, který dostává v nových doporučeních nejvyšší třídu doporučení při druhé nejvyšší úrovni důkazů. Ani kombinace statinu s ezetimibem nebude dostatečná k dosažení cílových hodnot u velmi vysoce a vysoce rizikových. Logickým směrem eskalace léčby je zařazení inhibitoru PCSK9. Kombinace maximální dávky statinu s ezetimibem a PCSK9 inhibitorem nabízí možnost snížení LDL-C přibližně o 85 %, a dovoluje tak dosažení léčebného cíle u vysokého procenta nemocných. Na tomto místě připomeňme zcela zásadní rozdíl mezi odbornými doporučeními a podmínkami úhrady (10). Doporučené postupy shrnují současný stav poznání a na jeho základě formulují tvrzení pro použití léčebných intervencí v závislosti na klinickém kontextu. Podmínky úhrady stanovuje regulátor. Ten také bere v úvahu „důkazní materiál“ z klinických hodnocení i doporučení odborných společností, ale dalším důležitým kritériem pro formulaci úhradových podmínek jsou ekonomické parametry. V praxi proto podmínky úhrady představují podmnožinu skupin pacientů, pro které jsou dané léčebné intervence považovány za vhodné odbornými doporučeními.

V odstavcích doporučených postupů věnovaných léčbě najdeme i další skupiny léčiv pro **intervenci hypertriglyceridemie**. Fibráty nezměnily svou pozici a jejich místo nadále zůstává převážně v kombinaci se statinem u osob s trvající hypertriglyceridemií při zavedené léčbě statinem. S ohledem na nedávno publikovaná data o omega-3 mastných kyselinách ze studie REDUCE-IT guidelines uvádějí i možnost použití vysokých dávek těchto léčiv z indikace hypertriglyceridemie (11). Relativně velká část doporučení se věnuje novinkám v oblasti hypolipidemické farmakoterapie, která se nachází v různých fázích klinického výzkumného programu. Možnosti léčby se tak otevrou i pacientům, kteří v současné době netolerují žádnou dostupnou farmakologickou léčbu. Pro ostatní se rozšíří šance na dosažení ambiciózních léčebných cílů pomocí kombinačních farmakologických režimů. Aktuální možnosti hypolipidemické farmakoterapie schematicky uvádí obrázek 2.

DOPORUČENÍ PRO MANAGEMENT DYSLIPIDEMIÍ V PRAXI

Nejtěžší částí tvorby nových doporučených postupů zůstává jejich implementace do klinické praxe. Nová verze guidelines pro management dyslipidemií nepřinesla revoluci, ale přece jenom obsahuje řadu novinek a změn, s nimiž se budeme muset naučit pracovat. Některé novinky můžeme začít používat snadno a bezodkladně, jiné budou vyžadovat jejich začlenění do softwarových systémů či změnu spektra požadovaných laboratorních vyšetření. V každém případě nová doporučení vždy přivedou pozornost k tématu a shrnou aktuální poznatky z výzkumných laboratoří i klinického výzkumu do přehledu, který lze používat jako referenci. Tyto funkce doporučení ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu poruch metabolismu plazmatických lipidů plní beze zbytku. Na nás tedy zbývá jejich přenesení do klinické praxe.

Podpořeno MZ ČR – RVO VFN6416.

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; pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Vrablík M, Piňha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. Atheroreview 2019, 4(3): 126–137.
3. Soška V, Karásek D, Blaha V et al. Souhrn konsenzu EAS týkajícího se kauzálního vztahu mezi lipoproteiny o nízké hustotě a aterosklerotickými kardiovaskulárními onemocněními zpracovaný výborem České společnosti pro aterosklerózu. Vnitř Lek. 2019; 64(12): 1124–1128.
4. Vrablík M, Freiburger T, Blaha V, Soška V, ČEŠKA R. Souhrn konsenzu panelu expertů European Atherosclerosis Society k otázce diagnostiky a klinickému vedení nemocných s familiární hypercholesterolemií. Hypertenze a KV prevence, 2015, 4, p. 44–48.
5. 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.
6. Townsend N, Lauren Wilson I, Prachi Bhatnagar et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 European Heart Journal (2016) 37, 3232–3245.
7. Bangalore S, Fayyad R, Kastelein JJ et al. 2013 Cholesterol Guidelines Revisited: Percent LDL Cholesterol Reduction or Attained LDL Cholesterol Level or Both for Prognosis? Am J Med. 2016 Apr; 129(4): 384–391.
8. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372: 1500–1509.
9. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–2107.
10. Češka R, Táborský M, Vrablík M. Společné stanovisko odborných společností k preskripci PCSK9 inhibitorů. Vnitř Lek. 2019; 64(12): 1131–1136.
11. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019 Jan 3; 380(1): 11–22.