

Do studie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), která proběhla v letech 1989–1995, byli zařazeni muži ve věku 45–64 let s hypercholesterolemií, kteří byli randomizováni k léčbě pravastatinem 40 mg/den nebo placebem. Průměrná doba setrvání ve studii byla 4,9 roků. Ve větvi s pravastatinem léčené došlo ke statisticky významnému snížení úmrtí na AS KVO o 32 % ($p = 0,033$) (5). Po skončení studie byla zahájena farmakoterapie pravastatinem i v placebové větvi. Po 20 letech od ukončení studie byla v původně pravastatinem léčené větvi kardiovaskulární mortalita nižší o 21 % ($p = 0,0004$) a celková mortalita o 13 % ($p = 0,0007$) oproti těm, kteří byli na pravastatin převedeni až po ukončení studie (6). Zásadní přínos o pět let dříve zahájené terapie pravastatinem přetrvává i po 20 letech. Pozdější zahájení terapie znamená již natrvalo horší prognózu nejen z hlediska počtu AS KV příhod, ale i celkové mortality.

Studie ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) byla zahájena v roce 1998 a byly do ní zařazeny osoby s hypertenzí a zvýšenou hladinou cholesterolu. Terapie atorvastatinem v dávce 10 mg v porovnání s placebem po dobu 3,3 roku snížila výskyt všech AS KVO o 21 % ($p = 0,0005$). V léčbě arteriální hypertenze byla porovnávána kombinace perindopril + amlodipin v úči kombinaci atenolol + diuretikum. Terapie kombinací perindopril + amlodipin snížila výskyt cévních mozkových příhod (CMP) o 33 % ($p = 0,0003$), infarktu myokardu (IM) a úmrtí na ischemickou chorobu srdeční (IHS) o 36 % ($p = 0,0005$) oproti terapii atenolol + diuretikum (7). Po ukončení studie byli všichni účastníci studie převedeni na terapii atorvastatinem a kombinaci perindopril + amlodipin. Vyhodnocení tohoto souboru pacientů po 15 letech od ukončení studie se ukázalo následující: ve větvi léčené po dobu 3,3 roky atorvastatinem byla i po 15 letech kardiovaskulární mortalita o 15 % nižší v porovnání s pacienty, u nichž byla léčba atorvastatinem zahájena až po skončení studie ($p = 0,039$). U pacientů, kteří byli v počátku studie zařazeni do větve léčené perindopril + amlodipin, byla po 15 letech mortalita na CMP o 29 % nižší ($p = 0,03$) než ve větvi původně léčené kombinací kombinací atenolol + diuretikum, která byla na kombinaci perindopril + amlodipin převedena až po ukončení studie (8). Ze závěrů studie ASCOT plyne, že pozdní zahájení terapie hypercholesterolemie a hypertenze zásadně zhoršuje celoživotní prognózu pacientů z hlediska AS KVO.

Vliv dlouhodobé expozice nižšímu cholesterolu a krevnímu tlaku na kardiovaskulární prognózu

Na prognózu z hlediska rizika AS KVO má vliv nejen koncentrace cholesterolu a hodnota krevního tlaku, ale také doba, po kterou tyto RF působí. Prokázaly to studie populací s polymorfismy genů, ovlivňující

hladinu cholesterolu a krevního tlaku. Prokázalo se, že jen velmi malá, ale celoživotní (geneticky podmíněná) expozice snížené hodnotě LDL-CH o 0,3 mmol/l vede ke 24% snížení rizika AS KVO ($p < 0,001$). Stejně tak i celoživotní expozice nižšímu systolickému krevnímu tlaku (STK) o 3 mm Hg snižuje riziko AS KVO o 18 % ($p < 0,001$). Při přepočtu změny kardiovaskulárního rizika na snížení LDL-CH o 1 mmol/l je sníženo riziko AS KVO o 54 %. Stejně snížení LDL-CH o 1 mmol/l pomocí statinů v klinických studiích vedlo ke snížení rizika AS KVO jen o 22 % (10, 11). Obdobně při přepočtu změny rizika AS KVO na snížení STK o 10 mm Hg snižuje celoživotní expozice nižšímu STK riziko AS KVO o 46 %, zatímco stejné snížení STK farmakoterapií v klinických studiích, vedlo ke snížení rizika AS KVO o pouhých 16 % (12). Výhodná kombinace genetických polymorfismů, snižujících současně o 0,3 mmol/l LDL-CH a o 3 mm Hg STK, snižuje riziko AS KVO o téměř neuvěřitelných 54 % ($p < 0,001$) (9).

Přínos celoživotně nižší hladiny LDL-CH snižuje riziko AS KVO nezávisle na hodnotě STK, a naopak. Toto snížení rizika AS KVO je nezávislé na ev. dalších rizikových faktorech, jako např. diabetes mellitus, body mass index (BMI), pohlaví a věk. Účinek snížení LDL-CH i krevního tlaku na riziko AS KVO je tedy kumulativní (9). Z výsledků uvedených studií vyplývá, že riziko AS KV příhod by bylo možné zásadně snížit i jen neagresivní, malou, ale velmi dlouho trvající terapií snižující LDL-CH a/nebo STK, protože přínos takovéto intervence roste s časem. Výše uvedené výsledky klinických studií měly dopad na nově vytvořený text doporučení ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society) (13) pro léčbu DLP a pro prevenci AS KVO.

Souběžná terapie DLP a hypertenze

I když jsou DLP a hypertenze přítomny současně u jednoho pacienta, jejich diagnostika většinou nebývá souběžná. Dříve bývá diagnostikována hypertenze, protože měření krevního tlaku je samozřejmou součástí prakticky každé klinické kontroly u praktického lékaře či internisty. DLP bývá diagnostikována později, buď při cíleném vyšetření u rizikového pacienta, nebo náhodně při preventivní prohlídce. U obou těchto rizikových faktorů je žádoucí včasná intervence, jak ukázaly výsledky výše uvedených klinických studií. Je-li pacient ve vysokém či velmi vysokém riziku fatální AS KV příhody, má být terapie zahájena ihned. U pacientů v primární prevenci AS KVO je obvykle zahajována antihypertenzní terapie hned nebo velmi časně po diagnostice hypertenze. Zahájení farmakoterapie DLP je ale často odkládáno o měsíce nebo roky, protože ošetřující lékař i pacient očekávají, že se lipidové spektrum upraví dietou a dalšími změnami životního stylu. Požadavek na odklad zahájení farmakoterapie DLP přichází v primární prevenci často od pacienta s odůvodněním, že ještě nechce užívat další léky

Tab. 1. Cílové hodnoty LDL-cholesterolu, non HDL-cholesterolu a apolipoproteinu B pro jednotlivé kategorie kardiovaskulárního rizika (14)

	Nízké riziko	Střední riziko	Vysoké riziko	Velmi vysoké riziko	Extremní riziko#
LDL-CH					
(mmol/l)	< 3,0	< 2,6	< 1,8*	< 1,4*	< 1,0
Non HDL-CH					
(mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6	< 2,2	< 1,8
Apolipoprotein B					
(g/l)		< 1,0	< 0,8	< 0,65	< 0,55

*Současně je požadováno snížení alespoň o 50 % z výchozí hodnoty před léčbou

#Platí pro pacienty, kteří prodělali v posledních 2 letech recidivující aterosklerotickou kardiovaskulární příhodu i přes optimální farmakoterapii maximální tolerovanou dávkou statinu a ezetimibem