

patří pacienti s významně izolovaně zvýšeným rizikovým faktorem, zejména TC > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l nebo TK \geq 180/110 mmHg, dále pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů či pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM \geq 10 let nebo s dalším rizikovým faktorem, pacienti s CKD 2. a 3. stupně (eGFR 30–59 l/min/1,73 m²) či vypočteným rizikem fatálních KV příhod pomocí SCORE \geq 5 % a < 10 %. Pacienty s velmi vysokým rizikem se rozumí pacienti s klinicky anebo zobrazovací metodou prokázaným KV onemocněním 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, dále pacienty s DM s orgánovým postižením anebo přítomnost nejméně 3 velkých RF, pacienty a časné vzniklým DM 1. typu s dobou trvání > 20 let, jedince s CKD 4. a 5. stupně (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) či vypočteným rizikem fatální KV příhody pomocí SCORE \geq 10 % a v neposlední řadě pacienty FH s ASKVO nebo alespoň jedním dalším velkým rizikovým faktorem. Nově je zde skupina pacientů s extrémním rizikem, což jsou jedinci s ASKVO a s druhou příhodou v průběhu dvou let při současném užívání maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu.

Dle rizika se řídíme i cílovými hladinami LDL cholesterolu. U pacienta se středním KV rizikem je to pod 2,6 mmol/l, u pacientů s vysokým KV rizikem se hranice posunula pod hodnotu 1,8 mmol/l a s doporučením snížení hladiny LDL o nejméně 50 % hodnoty před léčbou a u pacientů ve velmi vysokém riziku je to nyní pod 1,4 mmol/l a nejméně 50% snížení vstupní hodnoty LDL cholesterolu. U pacientů v extrémním riziku je doporučená cílová hladina LDL-C pod 1,0 mmol/l.

Víme, že každým snížením LDL cholesterolu o 1 mmol/l dojde ke snížení kardiovaskulárního rizika o zhruba 21 %. A dle výsledků posledních nejnovějších klinických studií s PCSK-9 inhibitory (7) jsou tyto na první pohled nízké hodnoty bezpečné a profitující pro naše pacienty.

Ovšem ne u všech pacientů se lze striktně řídit hladinou LDL cholesterolu. Například u diabetiků či pacientů s metabolickým syndromem, či ještě lépe u pacientů s hypertriglyceridemií je hodnota LDL cholesterolu „de facto“ falešně nízká. Všimněme si, že proto není LDL ani součástí kritérií metabolického syndromu, ale je zde hladina triglyceridů a HDL cholesterolu. V tomto případě platí jako nejpřesnější marker kardiovaskulárního lipidového rizika hladina apolipoproteinu B. Ta by měla u pacientů v primární prevenci být do 1 mmol/l a u pacientů ve vysokém (pod 0,8 g/l) či dokonce velmi vysokém riziku pod 0,65 g/l.

Statiny jsou kompetitivními inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reduktázy, jejichž působením dojde k poklesu intracelulární koncentrace cholesterolu a následně ke zvýšenému vychytávání LDL cholesterolu z plazmy.

Kromě hlavního hypolipidemického účinku jsou známy i jiné účinky statinů. Jedná se především o zlepšení funkčních schopností endo-

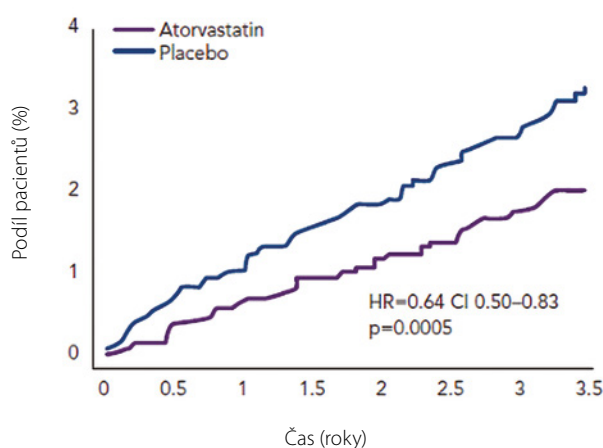
telu. Dysfunkce endotelu je v těsném vztahu s lokálním nedostatkem oxidu dusnatého (NO) uvolňovaného endotelem a zvýšenou produkcí superoxidových aniontů, které degradují NO. V experimentech bylo prokázáno, že statiny zvyšují produkci NO přibližně dvojnásobným zvýšením aktivity endotelální NO syntázy (8), čímž zesiluje relaxaci cévní stěny zprostředkovanou oxidem dusnatým.

Význam pro antiaterogenní účinky statinů má i stabilizace aterosklerotických plátů. Akutní příčinou příhod u pacientů s ICHS je nejčastěji ruptura nestabilního aterosklerotického plátu, kde hraje zásadní roli jeho infiltrace zánětlivými buňkami. Statin inhibuje infiltraci aterosklerotického plátu zánětlivými buňkami a také tlumí migraci a proliferaci buněk hladké svaloviny cév. Redukuje též akumulaci cholesterolu v makrofázích, čímž zabraňuje jejich aktivaci.

Pokles hladiny LDL cholesterolu odpovídá zhruba poklesu pozorovaného ve studii CURVES (9), kde došlo např. po podání atorvastatinu (ve stoupající dávce 10, 20, 40, 80 mg) k poklesu LDL cholesterolu o 38, 46, 51 a 54 %, celkový cholesterol se snížil o 28–42 %.

Velké klinické důkazy přináší studie ASCOT (10). Tato randomizovaná studie s 2 x 2 designem byla dvojitě slepá, multicentrická, primárně zaměřená na ověření antihypertenzní léčby. Zde se budeme zabývat větví LLA (Lipid Lowering Arm). Celkem 10 305 pacientů s hypertenzí a celkovým cholesterolem do 6,5 mmol/l bylo rozděleno do dvou skupin, užívali atorvastatin (10 mg), nebo placebo. Sledování trvalo v průměru 3,5 roku, studie musela být předčasně ukončena pro příliš velký pozitivní rozdíl mezi aktivně léčenou a placebovou skupinou. Výsledky je možno shrnout následovně: atorvastatin v dávce 10 mg snížil výskyt kardiovaskulárních příhod a cévních mozkových příhod u nemocných s dobře kontrolovanou hypertenzí a normálními nebo jen mírně zvýšenými hladinami cholesterolu. Ve studii použitá dávka je velmi reálná z hlediska každodenní praxe. Pozitivní výsledky byly prokazatelné ve všech podskupinách (diabetici, nediabetici, mladí pacienti, pacienti vyššího věku, metabolický syndrom...) (Graf 1).

Graf 1. Kumulativní výskyt nefatálního infarktu myokardu a ischemické choroby srdeční, ASCOT-LLA



Rizikovost								
Placebo	5,137	5,085	5,042	5,007	4,964	4,603	3,259	1,801
Atorvastatin	5,168	5,134	5,103	5,063	5,035	4,679	3,263	1,801

ASCOT-LLA = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm; HR = úroveň nebezpečí (Sever, et al. 2003)