

simvastatinem (40 mg) byl porovnán s monoterapií 40 mg simvastatinu ve studii IMPROVE-IT (23). Studie zkoumala po dobu svého 7letého trvání přes 18 000 osob po prodělaném akutním koronárním syndromu a přinesla jasný důkaz pro prospěšnost snižování hladiny LDL-cholesterolu nejen na riziko sledovaných cévních příhod včetně CMP. Primární složený cíl studie IMPROVE-IT zahrnoval úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarkt myokardu nevedoucí k úmrtí, nefatální CMP a hospitalizaci pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizaci vyskytující se nejméně 30 dní po randomizaci. K manifestaci primárního cíle došlo u 32,7 % probandů léčených kombinací léčbou ve srovnání s 34,7 % probandů léčených monoterapií simvastatinem (poměr rizik [HR] 0,936; $p = 0,016$). Je nutno poznamenat, že v konzervativněji léčené větvi došlo k poklesu střední hladiny LDL-cholesterolu k hodnotě 1,8 mmol/l a v intenzivně léčené větvi k 1,4 mmol/l. I takto intenzivní další pokles hladiny LDL-cholesterolu přinesl pacientům prospěch, což je v souladu s předchozími intervenčními studiemi, které dokumentovaly pokles rizika aterosklerotických příhod přibližně o 20 % na každý 1 mmol/l poklesu hladiny LDL-cholesterolu. Největší prospěch z intenzivní intervence byl sledován u pacientů s nejvyšším vaskulárním rizikem vč. diabetiků, u nichž bylo sníženo riziko ischemické CMP o 39 %. U nejrizikovějších pacientů s recidivujícími vaskulárními příhodami byl sledován prospěch s léčby i hladinám LDL-cholesterolu kolem 1 mmol/l. Dle výsledků studie IMPROVE-IT se ezetimib etabloval mezi doporučené léky, mj. i v prevenci CMP, indikovaným u osob se zvýšeným rizikem CMP, které nedosahují cílové hodnoty celkového a LDL-cholesterolu při maximální tolerované dávce statinu. Na základě výsledků studie IMPROVE-IT došlo k dalšímu snížení cílové hladiny LDL-cholesterolu v sekundární prevenci pod 1,4 mmol/l a byla stanovena kategorie pacientů s „extrémním“ kardiovaskulárním rizikem, kteří profitují z hladin LDL cholesterolu k hodnotám 1 mmol/l.

Ještě novějšími hypolipidemiky jsou monoklonální protilátky – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9i) – evolokumab a alirokumab, podávané podkožní injekcí 1x za 2 nebo 4 týdny. Účinek na snížení hladiny LDL-cholesterolu je významných 50–70 % ještě nad rámec dosažitelný farmakoterapií statiny ± ezetimibem. Pro tyto léky jsou již k dispozici výsledky morbi-mortalitních studií hodnotících vliv na riziko první i další CMP. Studie ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab) i FOURIER (evolokumab) s uvedeným významným snížením hladiny LDL-cholesterolu za použití těchto terapií přinesly jednoznačné důkazy o účinném snížení rizika ischemické CMP o 27, resp. 21 %. Riziko hemorragických příhod nebylo zvýšeno a prospěch z léčby nebyl závislý na vstupní hladině LDL-cholesterolu (24, 25). Ve studii FOURIER u osob s anamnézou CMP před zařazením do studie dosáhl pokles recidiv CMP 15 %.

Mechanismus účinku inclisiranu spočívá v blokádě translace proteinu PCSK9, tzn. zabránění jeho vzniku. Tímto mechanismem působí jako vlastní PCSK9i, podáván je 1x za 6 měsíců. Program klinického hodnocení inclisiranu je nazván ORION. Při léčbě osob s aterosklerotickým vasku-

Tab. 4. Cílové hladiny lipidogramu po CMP a prostředky k jejich dosažení (podle 28, 29)

Cílová hladina LDL-cholesterolu	Léčebné možnosti
< 1,4 mmol/l a snížení o ≥ 50 % u všech pacientů	Režimová opatření (dieta, pohyb, nekouření)
< 1,0 mmol/l u recurence příhody při maximální farmakoterapii do 2 let	Statiny v maximálně tolerované dávce (preferenze rosuvastatin, atorvastatin)
	Ezetimib (přidaný ke statinu)
	PCSK9i (přidaný ke statinu ± ezetimibu)
	? inclisiran (přidaný ke statinu ± ezetimibu) po získání úhrady

lárním onemocněním a terapií maximální tolerovanou dávkou statinu došlo k 50% snížení hladiny LDL-cholesterolu. I když se jednalo o menší vzorek pacientů, trend v poklesu vaskulárních příhod byl povzbudivý. Primárního kardiovaskulárního cílového ukazatele (kardiovaskulární úmrtí, infarkt myokardu nebo srdeční zástava) byl nižší ve skupině inclisiranu než ve skupině placebo – 63 (7,8 %) vs. 83 (10,3 %) osob. Největší rozdíl byl zaznamenán v případě fatálního infarktu myokardu či fatální cévní mozkové příhody – jejich výskyt byl ve skupině s inclisiranem v porovnání se skupinou s placebem poloviční, konkrétně u 12 (1,5 %) vs. u 30 (3,7 %) osob. Tyto výsledky byly hodnoceny velmi příznivě, protože trend ke snižování počtu příhod je pozitivní, ale čekáme na další výsledky větších studií, které mají potenciál dosáhnout statistické významnosti. Ve studiích byli zařazeni i pacienti po CMP, ale jejich počet je zatím malý.

Cílové hodnoty lipidogramu v sekundární prevenci CMP a prostředky k jejich dosažení

Na základě provedných klinických studií byla stanovena cílová hladina LDL-cholesterolu pro pacienty po CMP, která je identická jako pro osoby s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem – 1,4 mmol/l a nižší, při současném snížení hladiny LDL-cholesterolu o minimálně 50 % v porovnání se vstupní hodnotou (28, 29). Terapie hyperlipoproteinemie v prevenci CMP jako samostatné jednotky dostává v doporučených postupech překvapivě svůj odstavec až v r. 2019. Prostředky jsou identické jako u ostatních aterosklerotických vaskulárních onemocnění a jsou shrnuty v tabulce 4. Základem je nefarmakologická léčba, vždy je nutná farmakoterapie statinem v maximální tolerované dávce s ev. přidáním ezetimibu, PCSK9i dle dosažení cílových hodnot. Všechny tyto farmakoterapie mají nejvyšší třídu doporučení (28, 29).

Závěr

Pečlivá kontrola arteriální hypertenze a hypolipidemická farmakoterapie k cílovým hladinám LDL-cholesterolu jsou přínosné v primární i sekundární prevenci CMP. Správně vedenou prevencí aterosklerotických vaskulárních onemocnění dle aktuálně platných odborných doporučení můžeme přispět ke snížení počtu příhod, zlepšení kvality a prodloužení života našich pacientů.

LITERATURA

1. Donkor ES. Stroke in the 21st Century: A Snapshot of the Burden, Epidemiology, and Quality of Life. *Stroke Res Treat.* 2018; 2018: 3238165. doi: 10.1155/2018/3238165

2. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of