

dávky rosuvastatinu/atorvastatinu netoleruje, může být na jakékoliv nižší dávce statinu, která je pro něj maximální z hlediska jeho tolerance. V případě intolerance atorvastatinu i rosuvastatinu může pacient užívat jiný statin (fluvastatin, simvastatin) v maximálně tolerované dávce, optimálně v kombinaci s ezetimibem.

### Využití ezetimibu v hypolipidemické terapii

Ezetimib nemusí být nezbytnou součástí terapie, pokud je v dokumentaci medicínsky zdůvodněno, proč není použit. Mohou to být jeho nežádoucí účinky, ale také třeba situace, kdy je hladina LDL-ch o více než 50 % nad jeho cílovou hodnotou. Tou je u pacientů v sekundární prevenci většinou hodnota 1,4 mmol/l. Pokud je pacient již léčen statiny, pak lze považovat za medicínský důvod nepoužití ezetimibu hladinu LDL-ch o více než 20 % vyšší, než je hladina cílová. Oporu má toto konstatování ve skutečnosti, že přidání ezetimibu ke statinům vede obvykle ke snížení LDL-ch jen o asi 20 %.

### Statinová intolerance

Intolerance statinů u jakéhokoliv pacienta není indikací k podávání PCSK9-i. Tyto léky lze při intoleranci statinů indikovat pouze u pacientů s FH, nebo u pacientů v sekundární prevenci AS KVO. Intolerance statinů je relativně široký pojem a také individuální záležitost. V textu preskripčního omezení SÚKL není definice statinové intolerance jednoznačně formulována. Je tam uvedeno, že „vysoce intenzivní hypolipidemická terapie je terapie maximálně tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu,“ ale statinová intolerance je definována jako „intolerance jakýchkoliv dvou po sobě jdoucích statinů“. Z toho vyplývá, že za statinovou intoleranci by bylo také možné považovat intoleranci buď atorvastatinu nebo rosuvastatinu, a následně nějakého jiného statinu (simvastatin, fluvastatin). Protože jsou ale statiny základními léky, které zásadně zlepšují prognózu pacientů ve vysokém riziku AS KVO, je důležité nevysazovat je zbytečně, a při posuzování statinové intolerance odlišit alespoň 2 situace:

- Pacient bere dlouhodobě statiny a v průběhu terapie se objeví nějaké obtíže, které se statiny nemusejí kauzálně souviset. V tom případě je jisté medicínsky zdůvodnitelné, že po vysazení statinu a odeznění obtíží původní statin znovu ve stejné dávce nasadíme. Pokud se již obtíže znovu neprojeví, je zřejmé, že obtíže s užíváním statinů nesouvisely a pacient může statin nadále užívat.
- Pacient dosud statiny nebral a po nasazení statinu má typické myalgie, svalovou slabost a/nebo vzestup CK na více než 4x horní hranice, které po vysazení statinu ustoupí. V tomto případě jde s vysokou pravděpodobností o statinovou intoleranci, pacienti v této situaci opakovaně nasazení stejného statinu odmítají a je obtížné (a eticky asi nevhodné) nutit je do opětovného nasazení téhož statinu ve stejné dávce. Pokud ale byl statin primárně nasazen ve vysoké dávce, je možné stejný statin znovu nasadit v dávce menší, která může být tolerována. U atorvastatinu i rosuvastatinu lze také vyzkoušet tzv. „alternativní“ dávkování, např. 5 mg ob den nebo 2x týdně. Tyto dávky mohou být dobře tolerovány i u pacientů, kteří standardní dávkování nesnášeli, a hypolipidemický efekt může být často překvapivě dobrý. Postup při zkoušení statinů by měl být vždy

zaznamenán ve zdravotnické dokumentaci pacienta pro případ revize ze strany zdravotních pojišťoven.

Hledání nějakého tolerovaného statinu, byť ve velmi malé dávce, může být pro pacienta důležité z hlediska možnosti dosažení cílových hodnot LDL-ch. PCSK9-i samy o sobě sníží LDL-ch obvykle o asi 50–60 % a jejich nasazení v monoterapii bez statinů u pacientů, kteří mají velmi vysoký výchozí LDL-ch, většinou nebude stačit k dosažení cílového LDL-ch. Navíc dosažení cílového LDL-ch může být u některých pacientů důležité i pro to, aby terapie PCSK9-i mohla dlouhodobě pokračovat (viz níže odstavec Podmínky pro dlouhodobou terapii PCSK9-i). U pacientů s velmi vysokou hladinou LDL-ch, netolerujících atorvastatin ani rosuvastatin, proto může být užitečné vyzkoušet také alespoň fluvastatin, který má odlišný metabolismus.

### Podmínky pro dlouhodobou terapii PCSK9-i

V úhradových podmínkách je limitace i pro pokračování terapie u pacientů, kterým již byly PCSK9-i nasazeny. První kontrola v centru se zhodnocením efektu musí být nejpozději do 12 týdnů od zahájení terapie. Text preskripčního omezení dále uvádí, že „další úhrada terapie PCSK9-i je ukončena při prokazatelné nespolupráci pacienta, či neúčinnosti léčby spočívající v nedostatečném snížení LDL-ch o alespoň 40 % ve 24. týdnu terapie při současném nedosažení cílové hodnoty LDL-ch“.

Z výše uvedené formulace textu vyplývá, že je vždy třeba splnit alespoň jednu z podmínek – tedy buď pokles LDL-ch o nejméně 40 %, nebo dosáhnout cílového LDL-ch. U malé části pacientů, u kterých pokles LDL-ch nedosahuje požadovaných 40 %, je tak pro pokračování terapie nutné dosažení cílového LDL-ch. K tomu je ale většinou nutné, aby pacient užíval alespoň minimální (alternativní) dávkování některého ze statinů, ev. v kombinaci s ezetimibem, nebo alespoň ezetimib v monoterapii.

### Odesílání pacientů do center pro terapii PCSK9-inhibitory

Pacienty, kteří by mohli splňovat indikační kritéria, je třeba objednat k vyšetření do některého z center pro terapii PCSK9-i, které rozhodne, zda lze tuto terapii zahájit. K tomu je třeba dodat i potřebnou dokumentaci: u pacientů v sekundární prevenci zprávu z hospitalizace pro kardiiovaskulární příhodu či revaskularizaci, výsledek ambulantního vyšetření dokladující přítomnost manifestní aterosklerózy, UZ průkaz významné stenózy na podkladě aterosklerózy, CT nebo MR mozku u pacienta s CMP, apod. Pouhé písemné konstatování, že pacient má ICHS, periferní aterosklerózu, nebo že prodělal desobliteraci nebo CMP, není pro případ revize ze strany zdravotních pojišťoven dostačujícím dokladem. U pacientů s podezřením na FH pak doložit alespoň hodnotu LDL-ch před zahájením terapie hypolipidemiky, která je nutná pro skórovací systém diagnostiky FH. Dodány by měly být i laboratorní výsledky několika posledních vyšetření LDL-ch při nezměněné hypolipidemické terapii. V případě intolerance statinů je důležité uvést informace o tom, které statiny a v jakých dávkách nebyly tolerovány a jaké byly jejich nežádoucí účinky. Cílem je, aby v centru již nemusely být znovu zkoušeny statiny,