

# Několik poznámek k doporučením pro diagnostiku a terapii dyslipidemií ESC/EAS 2016

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Doporučené postupy pro management dyslipidemií EAS a ESC publikované v srpnu 2016 představují rozsáhlý referenční dokument shrnující vývoj za pět let od publikace jejich první verze v roce 2011. Reflektují poznání učiněné v mnoha oblastech – od diagnostiky a stratifikace kardiovaskulárního rizika, přes stanovení léčebných cílů, vedení terapie, až k problematice dyslipidemií ve vybraných specifických skupinách pacientů. Nevynechávají ani otázky nežádoucích účinků léčby či aktuální otázku adherence. Následující text připomíná vybrané pasáže z obsáhlého dokumentu se stručným komentářem.

**Klíčová slova:** doporučení, dyslipidemie, hypolipidemika, cílové hodnoty, adherence.

## Some comments on the 2016 ESC/EAS guidelines for diagnosing and treating dyslipidaemias

The ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias published in August 2016 represent a large reference document summarizing the development over the five years since the first version was published in 2011. They reflect the knowledge achieved in many areas – from diagnosis and cardiovascular risk stratification to setting therapeutic goals and guiding management to the issue of dyslipidaemias in selected specific groups of patients. Also discussed are medication adverse effects or the current issue of adherence. The present article highlights selected sections from the comprehensive document by briefly commenting on them.

**Key words:** guidelines, dyslipidaemia, lipid-lowering drugs, target levels, adherence.

V loňském roce se doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií autorských kolektivů složených z expertů evropských společností dočkal po pěti letech velmi nutné revize (1). Vždyť další údaje o etablovaných i nových postupech v této oblasti se (podobně jako v ostatních oblastech medicíny) hromadí velmi rychle, a tak se pětileté období zdá spíše příliš dlouhé. Na 72 stránkách celého znění guidelines najdeme řadu novinek, ale i potvrzení platných postupů. Autoři citují celkem 485 literárních odkazů tvořících základní bázi pro vytvoření souhrnného dokumentu, jímž se budeme v klinické praxi řídit i u nás, neboť samostatná česká guidelines jistě nikdo neočekává, jakkoli komentář k nim ve formě stanoviska si jistě neodpustíme. „Lipidová“ doporučení následovala své příbuzné doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárního onemocnění s několika měsíčním odstupem,

a tak můžeme říci, že se úvodní obecné části obou dokumentů v zásadě překrývají a plně shodují (2).

## Co se v zásadě nemění?

Doporučení se ve své úvodní části věnují významu preventivních opatření a komentují metody a nutnost určení kardiovaskulárního rizika. Na prvních stránkách textu si připomeneme, že kardiovaskulární onemocnění i úmrtí patří mezi preventabilní, a že existují různé úrovně intervence. Ta plošná, celopopulační, je v rukou zdravotníků pouze zprostředkovaně a představuje ji podpora vnímání zdravého životního stylu jako něčeho, co je běžné a normální. Na opačném pólu spektra intervencí stojí individualizované poradenství a péče, kterou provádíme rutinně v ordinacích. Je zřejmé, že první jmenované postupy mají v konečném

důsledku největší vliv na vývoj zdravotních statistik, zatímco ty druhé jsou neúčinnější a nejdůležitější pro intervenci u konkrétního nemocného.

Za základ volby postupu nadále považují revidované doporučené postupy stanovení celkového kardiovaskulárního rizika. Zůstává rozdělení na čtyři kategorie rizika. Zajímavé je v této souvislosti například srovnání různých metod hodnocení rizika KV příhody a jejich výhod a nevýhod při použití v různých skupinách populace. Jistě je užitečné si takové základní pravdy připomenout, lépe tak pochopíme, proč Framinghamský kalkulátor nahradil v posledních doporučeních z USA mnohem širší model Pooled Cohorts Equation, i proč v Evropě nadále používáme systém SCORE (lepší databázi zatím nemáme). Neměnné zůstávají i základní principy intervence založené na režimových opatřeních,



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D., [michal.vrablik@vfn.cz](mailto:michal.vrablik@vfn.cz)  
Centrum preventivní kardiologie, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN  
U Nemocnice 1, 128 02 Praha

Cit. zkr: Med. praxi 2017; 14(2): 58–60  
Článek přijat redakcí: 30. 1. 2017  
Článek přijat k publikaci: 7. 2. 2017

na které v indikovaných případech navazuje farmakologická léčba. I přes řadu mediálních zpráv v posledním roce o zásadní změně přístupu k dietním doporučením při léčbě dyslipidemií, nic takového v doporučeních nenajdeme. Platí to, co bylo pravdou i před pěti lety při publikaci předcházející verze guidelines (a jistě i před tím). Z hlediska diety lze za nejdůležitější faktor při určení výsledné hladiny LDL-cholesterolu označit nasycené tuky a nikoli vlastní konzumaci cholesterolu. Nasycené mastné kyseliny (většinou, ale nikoli výlučně, živočišného původu) vedou k down-regulaci receptorů pro LDL částice a tímto mechanismem zvyšují hladiny sérového LDL-c. I proto omezení konzumace živočišných (nasycených) tuků zůstává mezi režimovými opatřeními na prvním místě. Další doporučení v oblasti diety a režimu nedoznala zásadnějších změn. Za zmínku možná stojí snížení limitu pro konzumaci alkoholu na úroveň 10 g alkoholu denně pro ženy a 20 g denně pro muže. Tento posun odráží výsledky některých studií z poslední doby, které demonstrovaly, že nejnižší kardiovaskulární i celkové riziko úmrtí bylo pozorováno u abstinentů (3).

Postavení jednotlivých tříd lipidů ponechávají autoři doporučení beze změny. Celkový cholesterol tak zůstává hlavním parametrem pro určení kardiovaskulárního rizika, zatímco hladiny LDL-c představují hlavní léčebný cíl. Hladiny triglyceridů a HDL-c jsou modifikátory rizika bez stanovené cílové hladiny pro léčbu. Zatímco význam hypertriglyceridemie (zejména postprandiální) vzrůstá, význam HDL-cholesterolemie se spíše zmenšuje. Přestože tedy v doporučeních najdeme tabulku SCORE se zohledněním HDL-c, která naznačuje významný vliv tohoto parametru na výsledné celkové KV riziko, musíme připomenout, že máme data dokládající nulovou přidanou hodnotu HDL-c při hodnocení KV rizika pomocí modelu SCORE (4). Na druhé straně hladiny non-HDL-cholesterolu a koncentrace apolipoproteinu B nadále budou sekundárními léčebnými cíli – oba tyto parametry se zvláštní významností v kontextu inzulinové rezistence a diabetu 2. typu.

Ve stati o tom, co se nemění, musíme připomenout i některé stálé farmakoterapeutických postupů. Vzhledem k tomu, že primárním cílem léčby nadále zůstává LDL-cholesterol, není divu, že na prvním místě pro většinu klinických situací zůstávají statiny. V doporučeních najde-

me i zmínku o pryskyřicích, jako další možnosti snížení jeho koncentrací, ale musíme realisticky poznamenat, že při absenci moderních vysoce polymerních lékových forem pryskyřic na našem trhu je jejich pozice u nás spíše okrajová. O dalších možnostech ovlivnění hladin LDL-c se zmíníme v odstavci o novinkách, které přinesly doporučené postupy. Farmakoterapie smíšené dyslipidemie nebo hypertriglyceridemie zůstává dominantou (feno)fibrátu, jehož místo v algoritmu léčby nedoznalo změn. Najdeme jej většinou v kombinaci se statiny při nedostatečné kontrole hypertriglyceridemie a/nebo trvalé neuspokojivé kontrole non-HDL cholesterolu při monoterapii statinem. Samostatnou indikací pro fibrát je nadále významná hypertriglyceridemie. Doporučení znovu připomínají prokázané účinky fenofibrátu na průběh mikrovaskulárních komplikací diabetu, které se ale stále v ČR nestaly jeho samostatnou indikací. V kontextu hypertriglyceridemie zmiňme ještě gramové dávky omega-3 mastných kyselin, které takovou situaci mohou pomoci řešit. Opět v Česku musíme konstatovat absenci preskripční formy této léčby a z toho vyplývající omezené použití omega-3 mastných kyselin v managementu významných hypertriglyceridemií.

Stručně zamyšlení nad tím, co v doporučeních nové není zakončíme připomenutím, že se nemění frekvence kontrol a ani rozsah laboratorního testování. Rutinní hodnocení transamináz, i stanovení CK není indikováno a vyhrazuje jej pro symptomatické nemocné nebo osoby s klinickou indikací k těmto vyšetřením. Samozřejmě zůstávají součástí vyšetření před zahájením léčby, při změně dávky či potřebě konkomitantní medikace.

## Co se v doporučených postupech změnilo?

Změny se dotýkají řady oblastí, jimž doporučení věnují pozornost. Některé můžeme považovat za kosmetické úpravy, jiné mění přístup více. Jistě následující výčet nebude kompletní, ale připomeneme si alespoň ty nejdůležitější z novinek.

## Novinka 1: stratifikace rizika

Jak je uvedeno výše, doporučení nadále rozeznávají čtyři úrovně rizika. Přesto v této oblasti najdeme novinky. Přesnějšího vymezení se dočkal pojem subklinického aterosklerotického postižení hodnoceného duplexním ultrazvukem periferních tepen. Za ekvivalent velmi vysokého rizika máme považovat přítomnost významného plátu a nikoli pouhé rozšíření tloušťky komplexu intima-medie. Na druhé straně „významný“ plát nedefinují doporučení jako přítomnost významné stenózy a ponechávají toto na individuálním zhodnocení konkrétní situace pacienta. Další novinkou v oblasti stratifikace rizika, která stojí za povšimnutí, je změna postavení diabetiků. Ti již nejsou všichni automaticky klasifikováni jako velmi vysoce riziková, ale nově je můžeme najít v kategorii vysokého rizika (zejména mladší pacienti s diabetem 1. i 2. typu bez známek orgánového postižení s krátkou anamnézou trvání diabetu). Text guidelines připouští, že zejména diabetik 1. typu po stanovení diagnózy může mít KV riziko jenom středně zvýšené. Tyto úvahy jsou velmi důležité, neboť na jejich základě stanovíme léčebné cíle a povedeme terapii.

## Novinka 2: změna cílových hodnot

V každé revizi doporučených postupů vždy největší očekávání a diskuze budí sekce cílových hodnot a ani poslední „lipidová“ doporučení nebyla výjimkou. Tabulka 1 uvádí aktualizované cílové hodnoty lipidogramu podle kategorií rizika s doplněnými rizikovými hladinami TG a HDL-c.

Za zcela nové musíme považovat zdánlivě zcela nepatrnou stylistickou změnu ve znění doporučení pro primární léčebný cíl – LDL-cholesterol. Zatímco doporučené postupy z roku 2011 doporučovaly snížení koncentrací LDL-c < 2,6, resp. < 1,8 mmol/l anebo alespoň 50% redukci vstupní hladiny podle kategorie rizika, nová doporučení říkají, že by obě podmínky měly být splněny současně. V praxi se tedy cílové hodnoty posouvají zejména u těch, kteří před léčbou mají hladiny LDL-c nepřilíživě vzdálené od stanovených léčebných cílů. U pacienta s hodnotou LDL-c před

**Tab. 1.** Cílové hodnoty sérových lipidů a apoproteinů podle doporučení EAS/ESC 2016

	Nízké riziko	Středně zvýšené až vysoké riziko	Velmi vysoké riziko
LDL-c (mmol/l)	< 3,0	< 2,6 a snížení o 50 % (vstupně 2,6–5,2 mmol/l)	< 1,8 a snížení o 50 % (vstupně 1,8–3,6 mmol)
Non-HDL-c (mmol/l)	< 3,8	< 3,4	< 2,6
apoB (g/l)	-	< 1	< 0,8

léčbou 2 mmol/l v kontextu velmi vysokého KV rizika nám nová doporučení určují vést terapii k dosažení hodnoty LDL-c 1 mmol/l (tj. 50 % hladiny před léčbou). Toto převedení konceptu „čím nižší LDL-cholesterol, tím lépe“ vyvolalo velkou diskuzi, ale faktem zůstává, že máme stále více důkazů o tom, že razantní snižování hladin LDL-c funguje a oddaluje riziko aterosklerotických komplikací více než konzervativnější postupy.

### Novinka 3: nové hodnocení zavedených léčiv

Tato novinka se zásadně dotýká pouze jediného ze zavedených hypolipidemik – blokátoru intestinální absorpce cholesterolu – ezetimibu. Ten se před publikací doporučených postupů dočkal prvních důkazů dokumentujících jeho účinek na prognózu pacientů po akutním koronárním syndromu. Na základě výsledků studie IMPROVE-IT by ezetimib měl být zařazen do terapie v případě, že se nedaří dosáhnout cílové hladiny LDL-c monoterapií nejvyšší nebo nejvyšší tolerovanou dávkou statinu. Toto hodnocení podporují nejen výsledky studie IMPROVE-IT (s malým, leč statisticky přece jen významným výsledkem pro celou sledovanou populaci a s ještě významnějším přínosem v podskupině charakterizované nejvyšším KV rizikem v rámci hodnocené kohorty) (5), ale i studiemi v populacích renálních pacientů (SHARP) (6) nebo v regresní studii hodnocené intravaskulárním ultrazvukem (PRECISE-IVUS) (7).

### Novinka 4: nová léčiva v doporučených postupech

Poprvé se do dílky guidelines dostává i zcela nová skupina léčiv – inhibitory proprotein konvertázy subtilisin-kexin 9 (PCSK9). Do monoklonálních protilátek blokujících interakci PCSK9 s LDL-receptorem a tak zásadně prodlužujícím „životnost“ LDL-receptorového proteinu se vkládají značné naděje. Není divu. Ovlivnění

lipidogramu je komplexní a snížení koncentrací aterogenních lipoproteinů (včetně obtížně ovlivnitelného Lp(a)) se pohybuje v řádech desítek procent. Dosahování cílových hodnot i v populacích s vysokými vstupními hodnotami (typicky pacienti s familiární hypercholesterolemií) se pohybuje většinou nad 80 % léčených. Přitom bezpečnostní profil léčby se zatím jeví jako výjimečně dobrý. Musíme si připomínat, že nemáme dlouhodobé zkušenosti, ale nadruhé straně už jsme dostali první údaje o příznivém vlivu PCSK9 inhibitorů na prognózu pacientů, které přinesla studie FOURIER. Přes tyto oprávněné výhrady se v doporučeních poprvé objevuje skupina inhibitorů PCSK9 jako léčebná možnost, která může být zvážena u pacientů, u nichž léčba statinem v maximální (tolerované) dávce v kombinaci s ezetimibem nevede k dosažení léčebných cílů.

### Novinka 5: léčba ve specifických skupinách pacientů

V této sekci doporučení najdeme řadu obvyklých skupin pacientů, kteří zasluhují zvláštní zmínku o vedení terapie dyslipidemií (a nedošlo u nich k žádným podstatným změnám, jako například terapie DLP u žen, diabetiků, pacientů s renálním onemocněním či periferní aterosklerózou). Nově je větší pozornost věnována HIV pozitivním pacientům, neboť protivirová léčba vede u řady nemocných k rozvoji inzulínové rezistence s nutností podávání hypolipidemické léčby. Protivirová léčba ale má řadu lékových interakcí, a proto pro její volbu nabízejí doporučené postupy přehlednou tabulku. Na opačném pólu stojí v guidelines pacienti se srdečním selháním, stenózou aortální chlopně, nemocní s autoimunitními onemocněními či pacienti s renálním selháním léčení dialýzou. V těchto skupinách není hypolipidemická farmakoterapie paušálně indikována a musí být zvážena individuálně – vyjmenované stavy

nejdou samy o sobě indikací k podávání hypolipidemik.

### Novinka 6: zaměřeno na adherenci

I doporučení pro management dyslipidemií přisuzují tématu adherence významné místo, a tak se poprvé se sekci jí věnované setkáváme v závěru dokumentu. A není rozhodně nejstručnější. Rozebírá způsoby komunikace s nemocným, připomíná nezbytnost zapojení pacienta i jeho okolí do léčby, nutnost volby realistických, monitorovatelných a postupných cílů. Samostatnou podkapitolou jsou tipy na vedení (často nezbytné) polyfarmakoterapie. S adherencí bezprostředně souvisí odkaz na management nežádoucích účinků léčby, jejich identifikaci, monitoraci a zvládání. Nejčastější nežádoucí účinky hypolipidemické léčby – svalové obtíže – se dočkaly nejen samostatného dokumentu z dílny evropských společností, ale máme k dispozici i obdobný, prakticky zaměřený společný postup formulovaný Českou společností pro aterosklerózu a její partnerskou Slovenskou asociací aterosklerózy, na který v detailu odkazují (8).

### Závěrem

Doporučené postupy nadále budí oprávněnou pozornost. Shrnují současné poznání tématu a představují návod pro postup v typických situacích. Rozhodně nejde o zákony, od nichž se nelze odchýlit; stále si musíme připomínat, že průměrný pacient neexistuje a v našich podmínkách si „luxus“ individualizované péče rozhodně můžeme dovolit. Přesto mají doporučení význam. Shrnují důležité změny, naznačují další vývoj a připomínají starší, ale stále platné postupy. Nové doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií Evropské společnosti pro aterosklerózu a Evropské kardiologické společnosti jistě budou i nadále stimulovat diskuzi, ale i tím vlastně svou funkci plní.

### LITERATURA

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS 2016 guidelines for the management of dyslipidemias. European Heart Journal 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw272.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
3. Holmes MV, Dale CE, Zuccolo L, et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ. 2014 Jul 10;349:g4164. doi: 10.1136/bmj.g4164

4. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30,824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. Eur Heart J. 2015; 36(36): 2446–2453.
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–2397.
6. Sharp Collaborative Group. Study of Heart and Renal Protection (SHARP): randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438

- patients with chronic kidney disease. Am Heart J 2010; 160: 785–794.
7. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 495–507.
8. Pella D, Gvozdičková A, Lietava J, et al. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. Atherosclerosis 2016; 1: 7–13.