

Cílové hodnoty LDL cholesterolu: Přání, realita a cesty ke zlepšení

RICHARD ČEŠKA
Praha, Česká republika



Problematika diagnostiky a především léčby poruch tukového metabolismu, hyperlipoproteinémií (HLP) a dyslipidemií (DLP) si vydobyla v posledních letech stabilní pozici v interně a především pak v preventivní kardiologii. V oblasti farmakoterapie HLP a DLP dochází v posledních letech k opravdu dramatickým změnám. Jaká jsou nejvýznamnější té-

mata v této oblasti?

- Potvrzení hypotézy „Čím níže, tím lépe“ (platí především pro primární cíl léčby HLP/DLP: LDL cholesterol)
- Snaha o dosahování „alespoň“ cílových hodnot při terapii
- V rozporu s tím přetrvávající situace s nedosahováním cílových hodnot podle platných doporučení
- Zdůraznění významu metabolického syndromu jako komplexního rizikového faktoru kardiovaskulárních onemocnění i nezbytnosti ovlivnění všech jeho složek
- Zavedení nové skupiny hypolipidemik, blokátorů vstřebávání cholesterolu do klinické praxe
- Objasnění vzniku myopatie po kombinaci statin – fibrát
- Zavádění nových molekul, které se budou pravděpodobně využívat v nejbližších letech právě v kombinaci se zavedenými hypolipidemiky

Tématu nedosahování cílových hodnot dokonce i u nemocných ve vysokém, nebo velmi vysokém riziku se věnuje i článek M. Gajdoše a Z. Krivošíkové, publikovaný v tomto čísle Kardiologie (1). Výsledky, které autoři

ve své zajímavé práci prezentují, působí možná trochu skepticky, na druhé straně nelze neuvést, že tato, někdy neradostná čísla nejsou rozhodně ojedinělá a podobných výsledků (s obdobně neuspokojivým dosažením cílových hodnot cholesterolu a LDL cholesterolu (LDL-C)) dosahovali i mnozí další autoři v Evropě i v Severní Americe. Na druhé straně by bylo chybou nevsímat si některých zjevných problémů, na které autoři upozorňovali a které vyplývají z jejich výsledků. U některých nemocných s těžkou, familiární HLP ani agresivní léčba nemusí vést nutně k dosažení cílové hodnoty. To je pravda, ale je jen obtížně (medicínsky, vědecky, v době „Medicíny založené na důkazech“ – EBM) zdůvodnitelné, proč jsou někteří pacienti léčeni dávkami statinů, které nemají prakticky žádné důkazy z intervenčních studií. To platí především o 10 mg simvastatinu, 10 mg a 20 mg pravastatinu (ve všech velkých intervenčních studiích s pravastatinem bylo použito uniformně 40 mg), 10 mg a 20 mg lovastatinu a 20 mg fluvastatinu. Sporným se může z hlediska EBM zdát i podávání (a to bylo v předložené studii skutečně masové) 20 mg simvastatinu, ale tady máme důkazy alespoň z části nemocných, zařazených do studie „4S“. Podívejme se ale na problematiku, kterou autoři ve své studii analyzovali trochu z obecnějšího hlediska.

Guidelines, cílové hodnoty a hypotéza „Čím níže, tím lépe“

V současné době se hovoří o tom, že máme stále více důkazů pro to, že čím více snížíme LDL-C, tím více snížíme výskyt kardiovaskulárních příhod, morbiditu i mortalitu. I když se opíráme především o studie z posledních let, například REVERSAL nebo PROVE IT (2, 3), měli bychom si uvědomit, že ke stejným závěrům dospěly již dávno publikované studie jako například „Cholestyraminová studie“ z roku 1984 nebo PostCABG trial. Diskuse o tom, kam až snižovat LDL-C, jaké hodnoty má smysl v klinické praxi dosahovat posunula opět dále rosuvastatinová studie ASTEROID (4), která prokázala regresi ate-

pozri strany 194 – 199

rosklerózy při dosažení LDL-C 1,6 mmol/l. Všechny tyto výsledky založené na EBM se pak snaží reflektovat nové verze doporučení pro léčbu HLP a pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění (KVO). Poslední doporučení, například „Národního cholesterolového programu“ v USA, podobně jako celá řada evropských doporučení již hovoří o racionálnosti dosažení cíle LDL-C pod 2 mmol/l nebo dokonce pod 1,8 mmol/l. V rozporu se vším, co bylo napsáno v předchozích řádcích ale rovněž přibývá evidence o tom, jak nízké procento nemocných dosahuje v každodenní praxi cílových hodnot. A to dokonce i hodnot platných dříve, cílů měkčích, tak jak to konečně popisují i autoři článku o nízkých dávkách statinů (1). Pokusme se zamyslet nad důvody, které vedou k nedosažení cílových hodnot možná trochu obecněji a více z filozofického než medicínského hlediska.

Proč nedosahujeme cílových hodnot?

Na tuto otázku si musíme odpovědět především, abychom posléze dokázali hledat správné cesty k nápravě. Důvodů jistě najdeme hned několik. Sami autoři komentovaného článku nabídli několik vysvětlení.

Neznalost, nedostatečná informovanost. Možná bych nebyl při formulaci (zásadně správné) až tak tvrdý. Myslím, že jde o širší problém pohledu na problematiku HLP/DLP. Ta si zatím stále nedokázala, navzdory dramatické změně pohledu na ni (od libůstky podivínů, zabývajících se vzácnými poruchami metabolismu k akceptované disciplíně preventivní kardiologie) vybudovat tak silné postavení, jaké má například léčba hypertenze nebo diabetu. Často je vnímána jen jako důsledek neukázněnosti nemocného a farmakologická léčba pak je hodnocena jako plýtvání. Aniž bych chtěl zpochybnit nezbytnost nefarmakologických opatření při komplexním ovlivnění KV rizika, dovoluji si tvrdit, že zhubne-li pacient o 10 % své hmotnosti,lepší se mu nejen lipidogram, ale i hodnoty TK a glykovaného hemoglobinu. Kolik pacientů to v reálné praxi dokáže, si každý dokážeme představit. Pro řadu lékařů je ale řešením situace: TK 165/105, cholesterol 6,9, LDL-C 5,1, glykémie 13,4, předpis kombinační léčby hypertenze, nasazení antidiabetik (hůře inzulinu), a žádná, nebo poddávková léčba HLP.

Statin jsou nebezpečné léky, traduje se od cerivastatinové aféry. Všichni podáváme (a jistě správně a s dostatkem důkazů a s velkým profitem pro nemocné) antiagregační léčbu kyselinou acetylsalicylovou. Nežádoucí účinky této terapie jsou řádově častější (včetně fa-

tálních příhod!) než nežádoucí účinky statinů. Ve studiích s nejvyššími povolenými dávkami atorvastatinu a rosuvastatinu byla opakovaně prokázána bezpečnost této terapie. Profit z léčby nesrovnatelně převažuje nad riziky!

Ekonomické aspekty podle mého názoru prakticky nehrají roli, v našich zemích jsou statiny především díky příchodu generik nejlevnější v celé Evropě. Obvyklé dávky statinů (například simvastatin do 40 mg a atorvastatin do 20 mg) jsou nákladově obdobné jako stejně moderní antihypertenziva, antidiabetika. Spíše zde hraje roli „podcenění“ významu hypolipidemik oproti lékům jiných skupin. Nechci vytvářet zbytečná napětí, ale podívejme se na miliardy korun, vydané za léky bez sebemenších důkazů nebo s nesrovnatelně menší přesvědčivostí důkazů. Kolik peněz se vydalo, mimo oblast kardiologie, za léky, které pouze „byly slíbené“, aby nakonec přinesly například zvýšení kardiovaskulární morbidity či mortality a jejich indikace se významně zúžily.

Sám bych přidal ještě několik potenciálních příčin.

Podání statinu především pro nelipidové účinky. Řada kolegů podlehla velmi impresivní, přesvědčivé a zajímavé argumentaci o významu „pleiotropních“ účinků statinů. Ty nesporně existují, pravděpodobně mají i určitý kardioprotektivní význam, jejich účinek z hlediska redukce kardiovaskulárního rizika ve světle výsledků intervenčních studií však zdaleka nedosahuje významu účinku na snížení LDL-C. Ve skutečnosti však jsou někdy statiny podány právě především s představou jejich nelipidového působení a cílová hodnota LDL-C je trochu stranou hlavního zájmu (ve stylu: antiagregaci má (myšleno pacient), ACE inhibitor má, betablokátor má, statin má – udělali jsme maximum).

Naše země jsou historicky „fibrátové“. Fibráty jsou bohužel stále často podávány v léčbě izolované hypercholesterolemie nebo ke snížení LDL-C. Pokud jsou v těchto indikacích nahrazeny statinem, opět se ošetřující lékař někdy uspokojí faktem, že zvolil správnou, modernější lékovou skupinu a na cílovou hodnotu opět nehledí.

Málo využíváme kombinační léčbu. Důvodem je opět nadměrná obava z rizika komplikací léčby, obava z podání příliš mnoha tablet (ta ale neplatí při trojkombinaci anti-hypertenziv?), ale pravděpodobně v této situaci vstupují do hry i faktory ekonomické a regulační.

Těžké familiární hypercholesterolemie (FH) je opravdu těžké léčit tak, abychom dosahovali přísných cílových hodnot, dokonce i za využití nejúčinnějších kombinací. Problematika FH je ale přeci jen specifická, pacientů je na Slovensku cca 10 000 a měli by být koncentrováni ve specifických centrech.

Cesty ke zlepšení současné situace. Jak dosáhnout nejpřísnějších cílových hodnot?

V první řadě je tedy na nás všech, abychom se rozhodli, že nám stojí za to cílových hodnot dosahovat. A to i za cenu agresivnější léčby, možná i za vyšší cenu finanční, ale s jednoznačným profitem pro nemocné a s cílem zlepšení kardiovaskulárního rizika, snížení kardiovaskulární morbidity a mortality v našich zemích.

Ke snížení LDL-C existují v současné době dvě cesty. První je zvyšování dávky statinů, nebo využití statinů s maximálním potenciálem ke snížení LDL-C. Právě zde je jistě patrná velká rezerva (1). Faktem je to, že lovastatin je lékem historicky nejstarším, u fluvastatinu i pravastatinu oceňujeme spíše jejich bezpečnostní profil a snadnost využití v kombinaci než jejich účinek na lipidy. Simvastatin má dostatečnou oporu ve výsledcích intervenčních studií a rovněž jeho hypolipidemický účinek (především 40 mg) je mohutný. Nezpochybnitelná je však dominance rosuvastatinu a atorvastatinu. Rovněž v dávkách asi není vždy nezbytné používat dávky maximální a u mnoha pacientů zařazených do projektu ORBITS (1) by stačilo převést nemocného na účinnější statin v základní nebo střední dávce, nebo základní dávku neúčinnějšího statinu zvýšit na střední (jen zřídka asi maximální).

Druhou cestou, kterou považují za velmi moderní, i když nákladnější, je využití kombinací léčby (5) dvěma nebo dokonce více hypolipidemiky současně. V cestě k maximálnímu ovlivnění LDL-C budeme stále více využívat kombinace statinu s ezetimibem (6). Víím, že léčba pryskyřicí je komplikovaná s ohledem na vysoký výskyt nežádoucích účinků, přesto bychom na pryskyřice v kombinaci se statinem zapomínat neměli. Lze použít i trojkombinaci statin, ezetimib + pryskyřice. Na trhu bude jistě i v Evropě colesevelam, pryskyřice v dobře tolerovaných tabletách. V kombinaci budeme v budoucnu i k prohloubení účinku na LDL-C (ale současně i ke zvýšení HDL-C) využívat snad opět niacin, především tablety v retardované formě, která má méně nežádoucích účinků. Kombinace statin + niacin má i důkazy z inter-

venčních studií. Kombinace statin + fibrát je účinná, bezpečná a lze ji využít u nemocných s metabolickým syndromem, diabetickou dyslipidémií a smíšenou HLP.

Nedosahujeme cílových hodnot cholesterolu ani LDL-C určených mezinárodními ani národními „guidelines“. Není to specifikum našich zemí a dokonce to není ani specifikum léčby HLP/DLP. Sám jsem uváděl několikrát, že léčba hypertenze je často preferována před terapií HLP. Ale podívejme se, kolik hypertoniků má dobře kontrolovanou hypertenzi. Jestliže se shodujeme na prospěšnosti dosahovat cílových hodnot, máme už v současnosti celou řadu možností, jak situaci zlepšit. A již v brzké budoucnosti se naše možnosti jistě rozšíří.

Literatura

1. Gajdoš M, Krivošíková Z. Nízke dávkovania statínov sú hlavnou príčinou nedosahovania cieľových hodnôt u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. *Cardiol* 2006;15(4):194–199.
2. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. A randomised controlled trial. *JAMA* 2004;291:1071–1080.
3. Cannon CP, Braunwald E, McCabe HC, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *NEJM* 2004; 350:1495–1504.
4. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al; for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: The ASTEROID trial. *JAMA*. 2006;295.
5. Kastelein J. What future for combination therapies? *IJCP* 2003;(Suppl. 134):45–50.
6. Ballantyne M, Abate N, Yuan Z, et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) Study. *Am Heart J* 2005;149:464–473.

Doc. MUDr. Richard Češka, CSc.
Centrum preventivní kardiologie
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha