

Novinky v kardiovaskulární prevenci: od guidelines k novým léčebným možnostem

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

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

Prevence kardiovaskulárních (KV) příhod nadále zůstává prioritou. Přes snížení KV mortality patří Česká republika nadále mezi země s vysokou úmrtností z KV příčin. Důvodů je více, nedůsledná kontrola rizikových faktorů představuje hlavní z nich. Možnosti ovlivnit riziko atherotrombotických komplikací se v posledních letech rozšiřují. V terapii dyslipidemie se objevují zcela nové postupy zahrnující inhibici PCSK9 nebo terapie využívající anti-sense technologie. Zatím víme o jejich příznivých účincích na hladiny aterogenních lipidů, ale máme i první data o vlivu na výskyt cévních příhod.

Klíčová slova: prevence, dyslipidemie, statiny, ezetimib, PCSK9 inhibitory.

News in cardiovascular prevention: from guidelines to novel treatment options

Cardiovascular (CV) prevention remains a top priority not only in our country. Despite a significant decrease of CV mortality the Czech Republic remains a country with a high CV mortality rate. There are more reasons, low attainment of treatment targets being the most important. Options for reduction of atherothrombotic complication risk have widened over recent years. Brand new approaches in the treatment of dyslipidemia including PCSK9 inhibition or therapies utilizing anti-sense technologies rapidly have emerged. We have already learned about their lipid-modifying efficacy but also the first evidence regarding their impact on the risk of vascular events

Key words: prevention, dyslipidemia, statins, ezetimibe, PCSK9 inhibitors.

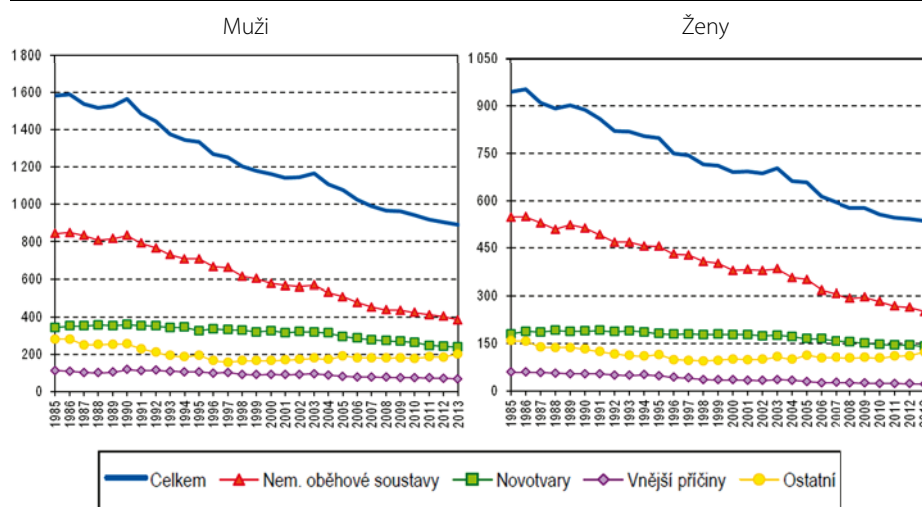
Interní Med. 2015; 17(5): 233–238

Úspěchy preventivní kardiologie opakovaně komentujeme na stránkách odborného tisku a vysvětlujeme jimi z větší části příznivé trendy kardiovaskulární a nakonec i celkové mortality pozorované v posledních desetiletích (obrázek 1).

Přesto nemůžeme být spokojeni. Podle poslední souhrnné evropské statistiky zaujímá Česko nadále patnáctou příčku v žebříčku kardiovaskulární mortality evropských zemí pro populaci mužů i žen a stále je tedy pro nás nedostižným vzorem například úspěch skandinávských zemí. Ty se zařadily po bok oblastí s tradičně nízkou úmrtností z oběhových příčin a snížily do současnosti mortalitu na KVO na úroveň méně než 250 zemřelých v důsledku ischemické choroby srdeční na 100 000 obyvatel (2). Studie EUROASPIRE ukázaly i u pacientů v sekundární prevenci, tedy u pacientů s nejvyšším rizikem kardiovaskulárních chorob, dosažení cílových hodnot cholesterolu a krevního tlaku u méně než poloviny pacientů (3).

A nepříznivý trend se nedaří zvrátit ani v poslední době. Pohled na srovnání míry dosahování cílových hodnot sérových lipidů ve sledování pacientů s ICHS ve všech čtyřech provedených hodnoceních EUROASPIRE I-IV dokládá, že přes významné zlepšení zastoupení hypolipidemické farmakoterapie se nedaří dosáhnout uspokojivé kontroly ani v základním parametru – snížení hladin LDL-cholesterolu k cílovým hodnotám (tabulka 2) (4).

Obrázek 1. Trendy hlavních mortalitních příčin v České republice od roku 1970 (podle 1)



Otázkou zůstává, zdali nemůžeme nebo nechceme být úspěšnější? Máme snad nedostatek znalostí, doporučení, možností farmakoterapie nebo dostupné další péče? Není na vině nedostatečná adherence pacientů? Nebo snad nedostatečná adherence lékařů k doporučeným postupům a nevíra ve význam dosahování cílových hodnot?

Nedostatkem doporučených postupů jistě netrpíme

Guidelines pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění a s nimi související další doporučení v Evropě pravidelně aktualizuje Evropská

kardiologická společnost ve spolupráci s dalšími partnery. Vždy jde o komplexní dokumenty, z nichž v posledních letech na národní úrovni bývají publikovány praktické souhrny (např. 5). Většina z doporučených postupů navrhuje preventivní opatření podle výše odhadovaného celkového KV rizika. Poslední doporučení pro management dyslipidemií doporučují zvážit léčbu LDL cholesterolu v primární prevenci v případech, že celkové KV riziko je vysoké nebo velmi vysoké a/nebo tehdy, když u osob se středním rizikem dosahují koncentrace LDL cholesterolu $\geq 2,5$ mmol/l navzdory režimovým opatřením (6). Americký protějšek, doporučené

Tabulka 1. Dosahování cílů dle guidelines u pacientů s prokázanou ischemickou chorobou srdeční ve studii EUROASPIRE III (dle 6)

Doporučení	Procento pacientů dosahujících léčebných cílů (%)
krevní tlak < 140/90 mm Hg	50
LDL cholesterol < 2,5 mmol/l	55
U pacientů s diabetes mellitus 2. typu lačná glykemie < 7,0 mmol/l	27
glykovaný hemoglobin (HbA1c) < 6,5 %	35
odvykání kouření	48
pravidelná fyzická aktivita	34
BMI < 25 kg/m ²	18

Tabulka 2. Vývoj hodnot krevních lipidů v letech 1994–2012, EUROASPIRE IV, ČR

	1994–1995	1999–2000	2006–2007	2012–2013	p-hodnota*
TC (mmol/l)	5,40 (0,91)	5,70 (1,24)	4,62 (1,33)	4,36(1,01)	< 0,0001
TG (mmol/l)	1,97 (1,25)	1,72 (0,93)	1,93(2,14)	1,89 (1,14)	0,21
HDL-c (mmol/l)	1,20 (0,33)	1,24(0,40)	1,23 (0,30)	1,14 (0,25)	0,09
LDL-c (mmol/l)	3,40 (0,82)	3,68 (1,09)	2,55(0,91)	2,37 (0,80)	< 0,0001
hypolipidemia	28,7	56,8	88,5	94,1	< 0,0001
statiny	7,3	38,6	83,1	93,3	< 0,0001

TC – celkový cholesterol, TG – triglyceridy, HDL-c – HDL cholesterol, LDL-c – LDL cholesterol, *statistická signifikance pro rozdíl mezi roky 1994–1995 a 2012–2013, čísla v závorkách uvádějí směrodatnou odchylku

postupy ze sklonku roku 2013 z pera ACC/AHA, navrhuji statiny v primární prevenci u osob s rizikem vzniku aterosklerotické KV příhody 7,5% bez ohledu na koncentrace LDL cholesterolu (což odpovídá 2,5% riziku kardiovaskulární mortality v příštích deseti letech podle tabulek SCORE) (7). Důsledkem amerických doporučení může být vysoký počet osob v populaci, u kterých bude doporučena celoživotní léčba statiny od věku 40 let a dále. Tato také přinesla nový model pro odhad celkového KV rizika, založený nejen na framinghamské, ale i dalších studiích (tzv. pooled cohorts equation). Z dostupných dokumentů nelze vyhodnotit, jak tento model funguje ve srovnání s evropským modelem SCORE. U podobných modelů je klíčové, aby populace, z níž model vychází, byla co nejpodobnější populaci v klinické praxi. Pro evropskou populaci proto doporučujeme i nadále používat tabulky SCORE nebo jejich národní verze.

Další odlišností evropské a americké praxe je přístup k léčbě: v USA rozeznávají pouze dvě možnosti: velmi intenzivní a méně intenzivní léčbu statiny, přičemž konečná volba léčebné strategie je často ponechána na klinickém úsudku lékaře. Nejsou doporučovány žádné cílové hodnoty LDL cholesterolu, ačkoli možnost stanovit si cílové hodnoty léčby je akceptována. Lze zcela jistě namítat, že léčebné cíle jsou arbitrární: často jsou založeny na extrapolaci dostupných dat a zhodnocení širších poznatků a vědeckých výsledků. Léčebné cíle jsou široce

využívány v různých klinických situacích, jako je například léčba hypertenze nebo diabetu 2. typu, a pro každodenní klinickou praxi jsou nejdůležitější pomůckou, usnadňující komunikaci pacienta s lékařem a zlepšující compliance. Navíc, obecně vzato, snižování rizika lze individualizovat u každého pacienta, a to mnohem přesněji, pokud jsou definovány cílové hodnoty. V části věnující se monitoringu statinové léčby dokument ACC/AHA uvádí, že očekávané snížení LDL cholesterolu o 50 % při intenzivní léčbě statiny lze použít jako kontrolu adherence; u pacientů s vysokým rizikem to může být také důvod ke zvýšení dávky statinu nebo ke zvážení přidatné léčby. Tyto možnosti jsou ponechány na individuálním zvážení lékaře. Také v doporučeních EAS/ESC je 50% snížení koncentrací LDL cholesterolu oproti výchozímu stavu považováno za optimální cíl u pacientů s velmi vysokým rizikem, u nichž nelze dosáhnout cílových hodnot LDL < 1,8 mmol/l. Srovnáme-li americké a evropské doporučené postupy, lze říci, že evropské mají obecně širší přístup k dyslipidemiím, zatímco americké jsou zaměřeny na léčbu statiny v KV prevenci. Proto jsou také v evropských doporučených postupech ve srovnání s americkými podrobněji rozebírány přístupy ke zvláštním skupinám pacientů (s familiární hypercholesterolemií, kombinovanou hyperlipidemií a diabetem a s cévní mozkovou příhodou). Více do hloubky se řeší léčba i jinými léky, než jsou statiny.

Oba dokumenty doporučených postupů se liší ve svém přístupu ke snížení koncentrací cholesterolu: to by však nemělo zastřít jejich společný důraz na význam snižování koncentrací LDL cholesterolu v kardiovaskulární prevenci, a jejich velmi podobný názor to, které vysoce rizikové skupiny by měly být léčeny. Příklady podobností a rozdílů ve farmakoterapii mezi těmito dvěma dokumenty jsou uvedeny v následující tabulce 3.

Na nedostatek guidelines si tedy rozhodně nemůžeme stěžovat. Příčin nedostatečného využití preventivních postupů známe více a jejich analýzou se podrobně zabýval Štulc se spoluautory ve své publikaci z loňského roku, kde příčiny nedostatečného využití posledních poznatků a dodržování doporučení v klinické praxi rozdělil do několika základních okruhů (tabulka 4) (9).

Novinek není mnoho, ale přece

Přestože zásadních změn a převratných výsledků v oblasti kardiovaskulární prevence mimo lipidologii není v poslední době mnoho, máme „horké“ zprávy o vlivu nejnovějších léčiv k terapii hyperglykemie na výskyt cévních příhod. A ty jistě zasluhují komentář nejen proto, že diabetiků v české populaci stále přibývá, ale zejména z toho důvodu, že od publikace studie UKPDS dokumentující příznivý vliv metforminu na riziko makrovaskulárních komplikací se žádné farmakoterapii snižující glykemii nepodařilo prokázat přesvědčivý vliv na riziko makrovaskulárních komplikací diabetu (10). Jedinou výjimku v tomto směru představuje pioglitazonová studie PROACTIVE, které se podařilo demonstrovat významné snížení (o 18%) rizika velkých cévních příhod u vysoce rizikových diabetiků (11). Proto jsme sledovali s napětím výsledky sledování vlivu zatím poslední skupiny léčiv užívané ke snížení glykemie – inhibitorů SGLT2 transportéru v renálních tubulech, gliflozinů, na kardiovaskulární riziko. Výsledky první ze studií hodnotících účinnost a bezpečnost empagliflozinu u více než 7 000 diabetiků v sekundární prevenci (studie Empa-reg outcome) prezentované počátkem září 2015 na sjezdu EASD překvapily všechny. Empagliflozin během přibližně 3 let sledování zlepšil metabolickou kompenzaci, snížil krevní tlak a podle očekávání vedl i k mírnému poklesu hmotnosti. Analýza primárního sledovaného cíle složeného z úmrtí z kardiovaskulárních příčin a nefatálních infarktů myokardu či cévních mozkových příhod ukázala významné snížení o 16% u léčených aktivní léčbou.

Tabulka 3. Podobnosti a rozdíly ve farmakoterapii mezi Doporučenými postupy ESC/EAS z roku 2011 pro management dyslipidemií a Doporučenými postupy ACC/AHA pro snižování aterosklerotického kardiovaskulárního rizika

	ESC/EAS	ACC/AHA
Sekundární prevence	Cílové hodnoty LDL-c < 1,8 mmol/l nebo snížení min. o 50%. Pokud nelze cíle dosáhnout statiny, měla by být zvážena kombinační léčba.	Intenzivní léčba statiny. Pokud není dosaženo 50% snížení hodnot, měla by být zvážena kombinační léčba.
Intolerance statinů v sekundární prevenci	Snížení dávky statinů, zvážení kombinační léčby.	Střední nebo nízké dávky statinů, zvážení kombinační léčby.
Hodnoty LDL-c > 4,9 mmol/l v primární prevenci	Cílové hodnoty LDL-c < 2,5 (u velmi vysoce rizikových LDL-c < 1,8) mmol/l. Pokud cíle nelze dosáhnout, je pro maximální snížení LDL cholesterolu doporučena vhodná kombinační léčba v tolerovaných dávkách.	Intenzivní léčba statiny s cílem dosáhnout min. 50% snížení LDL cholesterolu. Pokud tohoto snížení nelze dosáhnout, zvážit přídatnou léčbu.
Primární prevence u diabetu	Diabetes s dalšími rizikovými faktory nebo orgánovým postižením: cílové hodnoty LDL-c ≤ 1,8 mmol/l, nebo min. 50% snížení. Diabetes bez komplikací: cílové hodnoty LDL cholesterolu < 2,5 mmol/l.	Diabetes s vysokým rizikem: Intenzivní léčba statiny. Diabetes s nízkým rizikem: Méně intenzivní léčba statiny.
Primární prevence u pacientů s vysokým rizikem	Riziko fatální KV příhody ≥ 5% podle SCORE: cílové hodnoty < 2,5 mmol/l.	Celkové riziko KV příhody > 7,5%: méně intenzivní až intenzivní léčba statiny. Riziko KV příhody 5–7,5%: méně intenzivní léčba statiny.

Ještě překvapivější výsledek poskytla analýza výskytu úmrtí z kardiovaskulárních příčin, která ukázala snížení tohoto ukazatele o více než třetinu u aktivně léčených. S ohledem na výsledky předcházejících studií včetně těch s nejmodernějšími léčivy to musíme považovat za průlom a budeme s napětím očekávat, zdali se výsledky potvrdí i v dalších rozsáhlejších projektech s dalšími glifloziny (12, 13).

Lipidologie opět v čele preventivní kardiologie

Léčba poruch metabolismu plazmatických lipidů a lipoproteinů dlouhodobě patří mezi živě diskutovaná témata v kardiologii. Zájem o tuto tematiku podporují pravidelně nová pozorování příznivých i méně žádoucích vlivů různých strategií ovlivnění dyslipidemie. Příliv nových informací a zejména fakt, že snížení koncentrací aterogenních lipoproteinů představuje nadále jedno z nejúčinnějších opatření v prevenci a léčbě aterosklerotických cévních příhod, zdůvodňují trvalý zájem odborníků a přitahují i pozornost laické veřejnosti. V poslední době se oblast lipidologie dostává ještě více do popředí, protože po delší odmlce snad získáme nové možnosti ovlivnění metabolismu plazmatických lipoproteinů i prostředky ke zlepšení výsledků léčby, a tak posuneme současné hranice snižování rizika aterosklerotických vaskulárních příhod opět o kus níže.

Ezetimib se dočkal zcela nových dat

Dlouho používaný inhibitor absorpce cholesterolu ze střeva ezetimib se konečně dočkal a na sklonku roku 2014 ukončením studie IMPROVE-IT konečně dokázal, že jeho podávání současně se statiny snižuje dále

Tabulka 4. Příčiny nedostatečného využití aktuálních poznatků a dodržování doporučených postupů v klinické praxi

Relevantnost vědeckých výsledků pro klinickou praxi, pokud jsou vnímány jako sporné
Nedostatek času
- na celoživotní vzdělávání - na adekvátní rozhovor s pacientem, který umožní dostatečné vysvětlení problematiky a odpovědi na dotazy pacienta
Předchozí zkušenosti lékaře mohou být protichůdné s novými postupy
Problémy ve vztahu k pacientovi
- nedostatečné porozumění problematice nemoci - obtíže s dodržováním (nákladné a únavné) terapie
Ekonomické faktory – praktikování medicíny založené na důkazech může představovat nárůst nákladů pro pacienty a poskytovatele zdravotní péče

riziko u pacientů po prodělaném akutním koronárním syndromu. Studie sledovala více než 18 000 nemocných randomizovaných k léčbě simvastatinem v dávce 40 mg denně nebo ke kombinaci simvastatinu 40 mg + ezetimib 10 mg denně. Nemocní, kteří nedosáhli při této léčbě hladin LDL-cholesterolu < 2,0 mmol/l, byli titrováni k dávce simvastatinu 80 mg denně. Během studie investigátoři zaznamenali 5 250 kardiovaskulárních příhod. Průměrná hladina LDL-cholesterolu dosažená na konci studie u léčených samotným simvastatinem byla 1,8 mmol/l a u pacientů léčených kombinací 1,38 mmol/l.

Primárním sledovaným ukazatelem byla kombinace úmrtí z kardiovaskulárních příčin, infarktu myokardu, nestabilní anginy pectoris, koronární revaskularizace a cévní mozkové příhody. Ve skupině léčené monoterapií bylo zaznamenáno o 170 příhod více než mezi pacienty léčenými kombinací (34,7% vs. 32,7%, $p = 0,016$), což odpovídá poklesu rizika o 6,4% ve prospěch kombinace simvastatin + ezetimib. Celková mortalita ve studii nebyla ovlivněna. K zabránění jedné příhody (NNT)

bylo nutno léčit 50 pacientů po dobu 6 let (medián sledování ve studii). 42% pacientů shodně v obou léčebných ramenech přerušilo léčbu před ukončením studie (14). Zajímavý byl nálezn významně většího snížení rizika u diabetiků 2. typu a nemocných starších 65 let. Diabetická populace byla nakonec analyzována samostatně a máme opět další zajímavé výsledky. U diabetiků došlo k signifikantnímu ($p < 0,023$) snížení počtu příhod o 14% (HR 0,86; CI 0,87; 0,94), zatímco u nediabetiků nebyl pokles kardiovaskulárních příhod statisticky významný – snížení o 2% (HR 0,98; CI 0,91; 1,04). Snížení počtu kardiovaskulárních příhod u diabetiků bylo dáno především poklesem výskytu infarktů myokardu a ischemických CMP. Diabetik 2. typu se tedy zdá být ideálním kandidátem podávání ezetimibu (15).

Ukončení studie IMPROVE-IT a její výsledky jsou velmi důležitým mezníkem nejen pro ezetimib, který dosud čekal na potvrzení svého místa v ovlivnění dyslipidemie a především vaskulárního rizika, ale i z hlediska základní teze managementu dyslipidemie: čím nižší LDL-

Tabulka 5. Mechanizmy účinku a cílové molekuly cílené terapie DLP

Účinek	Cílové molekuly
antisense terapie	apo B (mipomersen) apo CIII apo (a) PCSK9 CETP
monoklonální protilátka	anti-PCSK9 (evolocumab, alirocumab, bokocizumab) anti-IL 12 anti-IL 6 anti-VEGF
genová terapie	alipogene tiparvovec – léčba LPL deficeience
vakcinace proti ateroskleróze	AFFITOPE antiPCSK9 vakcína

apo B – apolipoprotein B; apo CIII – apolipoprotein CIII; apo (a) – apolipoprotein (a); PCSK9 – proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; IL 12 – interleukin 12; IL 6 – interleukin 6; VEGF – vaskulární endoteliální růstový faktor; LPL – lipoproteinová lipáza

cholesterol, čím nižší riziko aterosklerotických příhod (tedy známé „čím níže, tím lépe“). Dosahování hodnot LDL-cholesterolu dokonce pod 1,5 mmol/l u nemocných s velmi vysokým rizikem nejen neškodí, ale prospívá. Navíc máme poprvé k dispozici výsledky pro léčbu, která prokázala aditivní efekt při terapii statinem vedené k dosažení v současnosti platných cílových hodnot LDL-c.

Moderní léčba dyslipidemií

V oblasti ovlivnění lipoproteinového metabolismu se v posledních letech začala uplatňovat cílená terapie založená na biotechnologickém přístupu. Množství možností se rozšiřuje a nemine měsíc, abychom se nedozvěděli výsledek další z řady probíhajících studií v této oblasti. Vybrané možnosti cílené terapie DLP uvádí tabulka 5 (podle 16).

Shrnuté možnosti se nacházejí v různé fázi klinických zkoušek. Nejvíce pozornosti v poslední době poutá výzkum monoklonálních protilátek proti proprotein konvertáze subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9) běžně nazývaných PCSK9 inhibitory, kterým se budeme věnovat v následující části textu.

Inhibice PCSK9: slibný směr snižování LDL-cholesterolu i KV rizika

Proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9) je protein účastnící se intracelulární i extracelulární regulace exprese LDL receptoru. Jednou z funkcí PCSK9 je tvorba komplexu PCSK9 s LDL receptorem a jeho internalizace v endozomu. Vazba PCSK9 na LDL receptor v buňce brání normálnímu průběhu recyklace receptoru a jeho zpětnému vystavení na plazmatické membráně – tento děj se bez přítomnosti PCSK9 může opakovat až 150krát. Komplex LDL receptor-PCSK9 je naopak intracelulárně přemístěn do lysozomu, kde podléhá degradaci. Počet LDL receptorů na povrchu buněk je tak snižován v závislosti na přítomnosti PCSK9 (17).

Protilátky proti PCSK9 prokázaly svou schopnost zvýšit expresi LDL receptoru a v konečném důsledku snížit hladiny LDL cholesterolu o desítky procent. Ve třetí fázi klinického vývoje jsou tři zástupci: alirocumab, evolocumab a bokocizumab.

Alirocumab je podáván subkutánně jedenkrát za dva týdny v dávce 75 nebo 150 mg. Je testován v programu klinických studií ODYSSEY testujících nejrozličnější populace pacientů. Jako příklad výrazné LDL-c snižující schopnosti poslouží výsledky studie u pacientů s familiární hypercholesterolemií, v níž koncentrace LDL cholesterolu klesla o 36–58 % jak v monoterapii, tak v kombinaci se statinem (18). Výsledky studie sledující vliv alirocumabu na výskyt kardiovaskulárních (ODYSSEY Outcomes) příhod očekáváme v roce 2018.

Evolocumab je testován v dalším komplexním výzkumném projektu s názvem PROFICIO, který zahrnuje přidání evolocumabu do kombinace se statinem (LAPLACE-2), podávání v monoterapii při intoleranci statinů (GAUSS), také u heterozygotů familiární hypercholesterolemie (RUTHERFORD-2) a/nebo homozygotů familiární hypercholesterolemie (TESLA a TAUSIG). Podobně jako alirocumab i evolocumab prokázal v ukončených studiích (např. RUTHERFORD, LAPLACE) významné snížení hladin sérových lipidů, včetně jinak obtížně ovlivnitelného aterogenního lipoproteinu (a) (pokles o 20–30 %) (19). Jakkoli jsou výsledky ukončených projektů slibné, musíme vyčkat, až evolocumab získá důkazy ze studie FOURIER, která testováním více než 22 000 pacientů po dobu 5 let snad jednoznačně potvrdí místo této nové léčby v prevenci a léčbě aterosklerotických cévních příhod.

Bokocizumab je testován v hodnoceních programu SPIRE. Také v rámci této série klinických studií nás bude nejvíce zajímat výsledek morbiditně-mortalitních studií, kde jsou primárním sledovaným cílem kardiovaskulární mortalita a kardiovaskulární příhody. Výsledky

s bokocizumabem můžeme očekávat v roce 2017 (20).

Monoklonální protilátky proti PCSK9 nebo také PCSK9 inhibitory mají několik zajímavých společných vlastností. Především jsou obecně velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako v placebových větvích výše citovaných studií. Problémem není ani subkutánní forma podání, naopak, zdá se, že řada pacientů by dokonce preferovala možnost aplikace v intervalu 1x za 14–30 dnů před každodenním podáváním tablet. PCSK9 inhibitory mají také pozoruhodně uniformní a výrazný účinek na snižování hladin LDL-cholesterolu. Ve studiích jsou většinou přidávány ke standardní terapii včetně maximální nebo maximálně tolerované LDL-c snižující léčbě. Další společnou vlastností monoklonálních protilátek proti PCSK9 je významné snížení plazmatické koncentrace Lp(a) provádějící jejich podávání. Mechanismus tohoto účinku nebyl vysvětlen, ale poklesy hladin Lp(a) o více než třetinu výchozích hodnot budou jistě důležitou součástí mozaiky vaskuloprotektivních vlastností těchto nových terapií. Opět při srovnání výsledků testování různých strategií sledujeme pozoruhodně konzistentní míru účinku, který přetrvává dlouhodobě. Navíc není patrná významná interindividuální variabilita a naprostá většina léčených odpovídá na léčbu dobře.

Kromě dokumentace vlivů inhibice PCSK9 na hladiny aterogenních lipidů máme k dispozici také první pozorování možného působení těchto terapií na snížení KV rizika. V předem plánovaných souhrnných analýzách studií s evolocumabem (OSLER) a alirocumabem (ODYSSEY LONG TERM) bylo pozorováno téměř 50% snížení výskytu vaskulárních příhod při aktivní léčbě ve srovnání s placebovými větvemi studií (21, 22).

Vliv terapie PCSK9 inhibitory na výskyt cévních příhod

Tato pozorování pocházející ze studií primárně zaměřených na analýzu bezpečnosti testovaných terapií nesmíme zaměnit za průkaz faktu, že tato léčba snižuje kardiovaskulární riziko. Jde však o důležitý „výsledek v mezičase“, kdy čekáme na definitivní potvrzení místa PCSK9 inhibitorů v probíhajících obrovských studiích sledujících klinické cílové ukazatele. Výsledky uzavřených prací také nebudeme interpretovat tak, že nové terapie mohou nahradit etablovaný přístup k léčbě dyslipidemie a ovlivnění KV rizika založené v první řadě na statinech.

Závěr

Preventivní kardiologie zaznamenala řadu úspěchů a představuje jeden z hlavních směrů ke snížení kardiovaskulární morbidity a mortality a v konečném důsledku i prodloužení života. Způsobů ovlivnění kardiovaskulárního rizika je tak mnoho, jak mnoho je rizikových faktorů. Stále platí, že jeden z nejefektivnějších způsobů prevence kardiovaskulárních příhod spočívá v intervenci dyslipidemie a léčbě k dosažení velmi nízkých cílových hladin LDL-cholesterolu. Máme důvody a pádné důkazy usilovat o jejich dosažení s použitím kombinační léčby založené na statinech případně v kombinaci s ezetimibem. Nové možnosti založené na cílené léčbě s použitím monoklonálních protilátek proti PCSK9 sice budou dostupné pro vysoce selektovanou populaci pacientů, ale představují slibnou možnost dalšího zlepšení rizikového profilu a věříme, že i prognózy našich pacientů.

Literatura

1. Zdravotnická statistika. Zemřeli 2013. Dostupné na www.uzis.cz.
2. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe- epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015.
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009; 373: 929–940.
4. Mayer O, Bruthans J, EUROASPIRE study group. Nakolik jsme schopni dosáhnout současně platných cílových hodnot LDL-cholesterolu v sekundární prevenci ischemické choroby srdeční? *Vnitř Lek* 2015; 61: 439–446.
5. Soška V, Vavřková H, Vrablík M, et al. Stanovisko výboru ČSAT k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2011. *DMEV* 2013; 16: 24–29.
6. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis* 2011; 217(1): 3–46.
7. Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437741.48606.98.
8. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013, doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
9. Stulc T, Šnejdrová M, Češka R. Prevence kardiovaskulárních onemocnění v běžné klinické praxi: lze dosáhnout zlepšení? *Vnitř Lek*. 2014; 60(11): 931–936.
10. UK Prospective 9. Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
11. Wilcox R, Kupfer S, Erdmann E, PROactive Study investigators. Effects of pioglitazone on major adverse cardiovascular events in high-risk patients with type 2 diabetes: results from PROspective pioglitazone Clinical Trial In macro Vascular Events (PROactive 10). *Am Heart J*. 2008; 155(4): 712–717.
12. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.
13. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print].
14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *The New England journal of medicine*. 2015; 372(25): 2387–2397.
15. Soška V. Komentář k novým analýzám výsledků studie IMPROVE-IT. Hypertenze a KV prevence 2015, v tisku.
16. Sahebkar A, Watts GF. New LDL-cholesterol lowering therapies: pharmacology, clinical trials, and relevance to acute coronary syndromes. *Clin Ther* 2013; 35: 1082–1098.
17. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50(suppl): S172–S177.
18. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, et al. Effect of monoclonal antibody to PCSK9 on plasma LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2012; 366: 1108–1118.
19. Stein EA, Wasserman SM, Dias C, et al. AMG-145. *Drugs of the Future* 2013; 38: 451–459.
20. Reichert JM. Antibodies to watch in 2014. *MAbs* 2014; 6: 5–14.
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1500–1509.
22. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015.

Článek přijat redakcí: 26. 9. 2015

Článek přijat k publikaci: 21. 10. 2015

doc. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Centrum preventivní kardiologie,
3. interní klinika, 1. LF UK a VFN, Praha
U Nemocnice 1, 128 08 Praha 2
michal.vrablik@vfn.cz