

Doporučené diagnostické a terapeutické postupy
pro všeobecné praktické lékaře



DYSLIPIDÉMIE

Autoři:

Prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FEFIM
Česká internistická společnost ČLS JEP

MUDr. Otto Herber
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Michal Prokeš
Pharma Agency

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.
Česká společnost pro aterosklerózu

NOVELIZACE 2021



Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře
Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Sokolská 31, Praha 2

DYSLIPIDÉMIE

Doporučený diagnostický a terapeutický postup pro všeobecné praktické lékaře 2021

Autoři:

Prof. MUDr. Richard Česka, CSc., FEFIM

Česká internistická společnost ČLS JEP

MUDr. Otto Herber

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Michal Prokeš

Pharma Agency

prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Česká společnost pro aterosklerózu

Oponenti:

doc. MUDr. Svatopluk Býma, CSc.

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Zdeněk Hamouz

Sdružení praktických lékařů ČR

MUDr. Igor Karen

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

MUDr. Dana Moravčíková

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

OBSAH

Úvod	3
Základní principy guidelines 2019	3
Základní principy nových guidelines	3
Kategorie rizika	4
Koncentrace apolipoproteinu B	6
Cílové hodnoty	6
Terapie	7
Vybrané praktické aspekty	7
Novinky v diagnostice	8
Terapeutický algoritmus	8
Závěr	8
Literatura	12

ÚVOD

Od publikace a implementace poslední verze „Doporučení pro léčbu DLP“ uplynula doba zhruba tři až čtyř let, což je doba pro nová guidelines poměrně krátká. Proč tomu tak je?

Prvním důvodem je nepopíratelný progres ve vědě a výzkumu v oblasti **aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO)**, která jsou zásadně propojena s metabolizmem lipidů, s dyslipidemiemi (DLP) jako takovými a především se zvýšenou koncentrací LDL-cholesterolu (LDL-C).

Druhým je publikace výsledků zásadních kontrolovaných, dvojitě zaslepených studií s novými skupinami léků, především s inhibitory PCSK9 (PCSK9-i). Tato nová léčba (nazývaná někdy jako „biologická léčba hypercholesterolémie“, nebo laicky „injekcemi proti cholesterolu“) se dostává do reálné klinické praxe. I když je to léčba „centrová“, odeslat nemocného do centra může velmi snadno i všeobecný praktický lékař.

Dalším důvodem pro inovaci doporučeného postupu je změna cílových hodnot, ale také rozšiřující se možnost těchto hodnot dosahovat, využitím kombinační léčby (především s ezetimibem, respektive kombinací statin + ezetimib).

Pro nás jako autory i pro čtenáře je důležité, že nebudeme opakovat zásadní známá fakta o rizikovitosti DLP z hlediska aterogeneze a zaměříme se hlavně na skutečné novinky v evropských doporučeních ESC a EAS z roku 2019.

ZÁKLADNÍ PRINCIPY GUIDELINES 2019

Celý text zdůrazňuje známý, ale často přehlížený a zejména mediálně podceněný fakt, že kardiovaskulární onemocnění představují nejvýznamnější příčinu úmrtí v celém světě. Poprvé se zcela jednoznačně a nespochybnitelně hovoří o aterosklerózou podmíněném nebo **aterosklerotickém kardiovaskulárním onemocnění (ASKVO, resp. ASCVD)**. Tento termín tedy nahrazuje širší, avšak méně přesný termín kardiovaskulární onemocnění (KVO).

ZÁKLADNÍ PRINCIPY NOVÝCH GUIDELINES

V souvislosti s hlavními principy je třeba zdůraznit význam redukce LDL-C při odhadu a snížení rizika ASKVO, jak je uvedeno v tabulce č. 1.

Tabulka č. 1: Hlavní principy nových „lipidových guidelines“

HLAVNÍ PRINCIPY	
Hodnocení rizika	Zvýšená hladina LDL-C je příčinou ASCVD; podíl redukce rizika závisí na absolutní redukci hladiny LDL-C
Kategorie rizika	Velmi vysoké, vysoké, střední a nízké riziko
Použití PCSK9 inhibitorů	Doporučeno: u velmi vysokého rizika v primární prevenci (s FH + rizikový faktor) a sekundární prevenci, s použitím statinu + ezetimibu Zvážit: u velmi vysokého rizika v primární prevenci bez FH, s použitím statinu + ezetimibu
AKS	AKS statin-naivní: přehodnocení léčby pro dosažení cíle 4–6 týdnů po nasazení statinu + ezetimibu AKS na maximální tolerované dávce statinu + ezetimibu: iniciovat PCSK9i časně (ještě za hospitalizace)

Guidance on the best treatment strategy for different patient profiles is provided through several example cases. This is based on total CV risk, baseline LDL-C level and current LLT (see next slide for further details).

Adapted from: 1. Catapano AL, et al. Eur Heart J. 2016;37:2999-3058. 2. Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz465. - Epub ahead of print.

KATEGORIE RIZIKA

Pokud jde o kategorie rizika, doporučení ponechává čtyři kategorie rizika. Zařazení pacientů do jednotlivých kategorií pak velmi podrobně popisuje tabulka č. 2.

Tabulka č. 2: Zařazení pacientů do skupiny KV rizika

2019 ESC/EAS GUIDELINES: KATEGORIE DLE KV RIZIKA

Velmi vysoké riziko	Vysoké riziko	Střední riziko	Nízké riziko
- Klinicky nebo zobrazovací metodou prokázanou aterosklerot. KV onemocněním (ASKVO. Prokázané ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestab. AP), stabilní AP, koronární revaskularizace (PCI, CABG a jiné arteriální revaskularizace), CMP a TIA, a ICHDK. Zobrazovací metodou jednoznačně prokázaný nález ASKVO musí predikovat klinickou příhodu, jako je plát na koronární anglografii nebo CT (vícečetné postižení koronárních tepen, 2 velké epikardiální tepny se stenózou >50%), nebo USG karotid - DM s orgánovým postižením,* anebo přítomnost nejméně 3 velkých riz. faktorů, aneb časné vzniklý DM I. typu s dobou trvání >20 let - Závažná CKD (eGFR >30 ml/min/1,73 m²) - SCORE ≥10% pro 10leté riziko fatální KV příhody - FH s ASKVO nebo jiným velkým rizikovým faktorem	Lidé s: - Významně zvýšeným jedním rizikovým faktorem, zejména TC >8 mmol/l, LDL-C >4,9 mmol/l, nebo TK ≥180/110 mmHg - Pacienti s FH bez dalších velkých rizikových faktorů - Pacienti s DM bez orgánového poškození, s dobou trvání DM ≥10 let nebo s dalším rizikovým faktorem - Středně závažná CKD (eGFR 30–59 l/min/1,73 m²) - SCORE ≥5% and <10% pro 10leté riziko fatální KV příhody	- Mladí pacienti (s DM I. typu do 35 let věku; DM II. typu do 50 let věku) s trváním diabetu <10 let, bez dalších rizikových faktorů - SCORE ≥1% and <5% pro 10leté riziko fatální KV příhody	SCORE <1% pro 10leté riziko fatální KV příhody

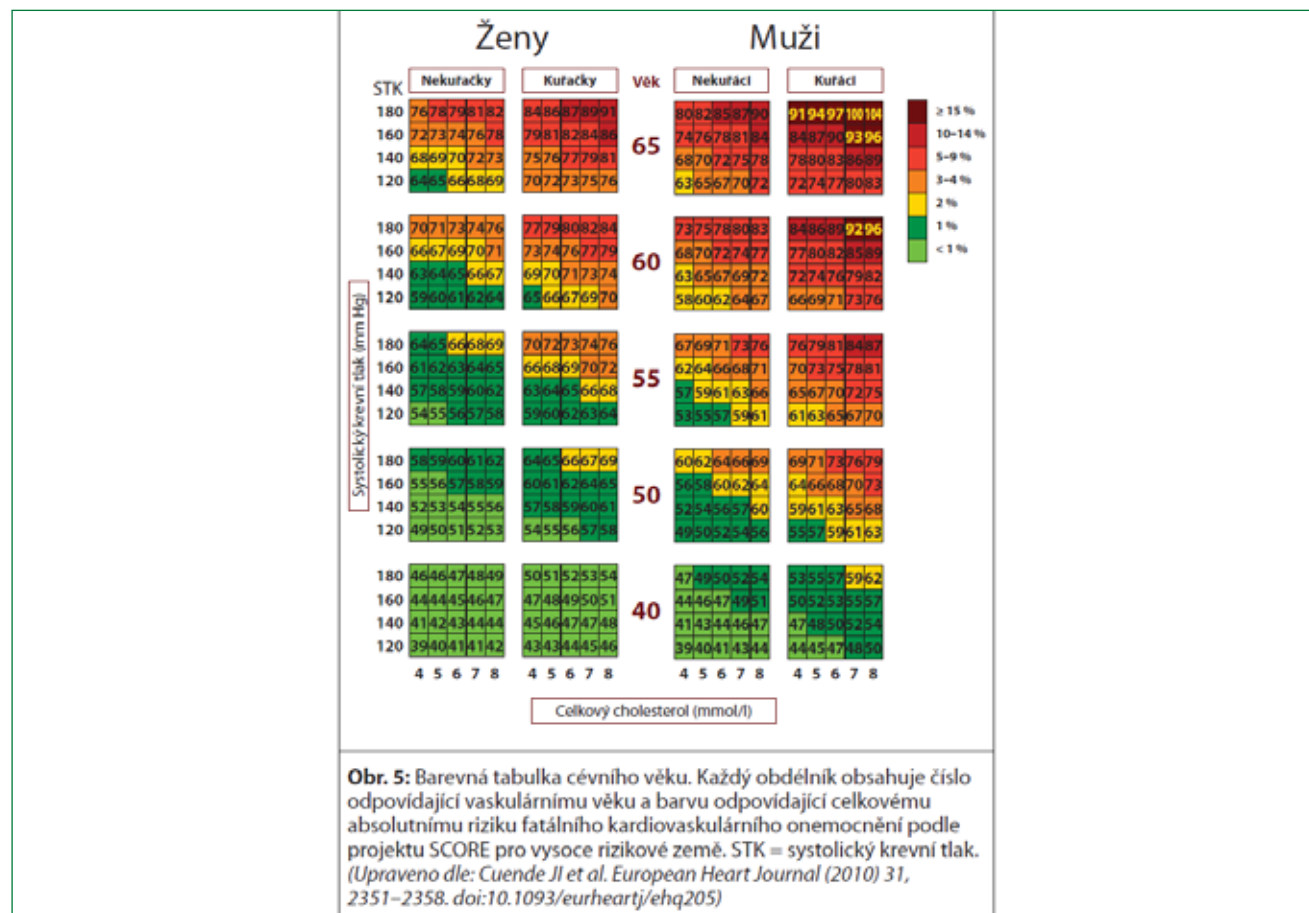
Koncept globálního kardiovaskulárního rizika jistě není nový a současné doporučení pouze potvrzuje význam zhodnocení celkového KV rizika. Je neustále potřeba zdůrazňovat komplexní přístup k nemocným. Hodnota cholesterolu a možná i krevního tlaku a glykémie, která je pro někoho ještě akceptovatelná, může být pro druhého vysoce riziková! Stále platí stará pravda, že neléčíme čísla, ale konkrétního člověka. Jakkoliv se při velmi zjednodušeném pohledu může zdát, že jde o prosté „dosahování cílových hodnot“, léčba nemocného v riziku ASKVO musí být racionální a vedená na základě zhodnocení globálního rizika. Při odhadu rizika využíváme stále výpočty podle SCORE, včetně inovovaných tabulek. Nově přibyla kategorie kardiovaskulárního rizika dle věku do 70 let a již se neuvádí nejvyšší kategorie celkového cholesterolu (T-C) 8 mmol/l. Pacienti s takto vysokými hodnotami T-C se většinou díky hladině LDL cholesterolu na 4,9 mmol/l ocitají v pásmu vysokého KV rizika. Navíc u takových osob musíme vždy vyloučit přítomnost familiární hypercholesterolemie jako nejčastější vrozené metabolické poruchy vůbec.

Tabulka č. 3: SCORE – riziko fatální KV příhody v příštích 10 letech



Hodnocení rizika KV příhody pomocí SCORE může, zejména u mladších osob, skutečné riziko podhodnocovat. Proto guidelines opět připomínají koncept **vaskulárního věku**. Vaskulární věk dané osoby je definován jako věk, který by měl člověk se stejným vypočteným kardiovaskulárním rizikem, ale jehož rizikové faktory by byly všechny v normálním rozmezí, tj. s rizikem pouze kvůli věku a pohlaví. Zvažovanými rizikovými faktory jsou stejné parametry jako při standardním hodnocení pomocí tabulek SCORE, tab. č. 4.

Tabulka č. 4: Modifikovaná tabulka SCORE pro přímé odečtení vaskulárního věku



Jak vidíme z tabulky č. 4, 50letý kuřák s celkovým cholesterolem 6 mmol/l a systolickým krevním tlakem 160 mmHg má odhadované stáří tepenné stěny 68 let. Vaskulární věk využijeme zejména při edukaci pacientů, kteří lépe pochopí nutnost intervence. Koncept vaskulárního věku také prokazatelně zlepšuje dlouhodobou adherenci. Doporučení nadále kladou důraz na LDL princip, který považuje LDL-C za kauzální rizikový faktor. Z této premisy docela logicky vyplývá princip „čím níže, tím lépe“ – myšleno pro LDL-C. **Novým pohledem jsou však „LDL-hypotézy“ další: „Čím dříve, tím lépe. Čím déle, tím lépe.** Čím agresivněji, tím lépe.“ Kromě LDL-C je větší pozornost věnována lipoproteinu(a)-Lp(a). Jeho normální hodnota je 30 mg/dl a za rizikovou je považována hladina nad 50 mg/l. Evropská doporučení v roce 2019 poprvé navrhuji vyšetření koncentrace Lp(a) u každého jednou za život (hladiny Lp(a) se prakticky nemění). Zejména by ale Lp(a) měl být vyšetřován v rodinách s předčasnou manifestací ASKVO, také u nemocných s familiární hypercholesterolemií (FH) a rovněž u nemocných, kde je klasifikace rizika při využití základních parametrů na hranici mezi dvěma stupni. Zjištěná koncentrace Lp(a) pak může vést k přehodnocení kategorie rizika směrem k intenzivnější či méně intenzivní léčbě. U nemocných s aterogenní DLP a u diabetiků je doporučováno vyšetřování non-HDL-C. Jeho cílovou hodnotu zjistíme připočtením 0,8 mmol/l k hodnotě LDL-C pro dané rizikové kategorie, které uvádíme v tab. č. 5.

KONCENTRACE APOLIPOPROTEINU B

V nových doporučeních je rovněž stanovení koncentrace apolipoproteinu B považováno za vhodné. Opět především u nemocných s aterogenní DLP a u nemocných s DM aj., viz tab. č. 5.

Tabulka č. 5: Pacienti u kterých je doporučeno stanovení hladiny apolipoproteinu B

Nízká hladina LDL-C
Hypertriglyceridemie
Smíšená dyslipidemie
Diabetes mellitus
Metabolický syndrom

CÍLOVÉ HODNOTY

Cílové hodnoty LDL-C a změny mezi lety 2016 a 2019 jsou patrné v tabulce č. 6.

Tabulka č. 6: Cílové hodnoty LDL-C podle stupně rizika.

DOPORUČENÝ TERAPEUTICKÝ CÍL PRO HYPOLIPIDEMICKOU TERAPII: 2016 VS 2019

Kategorie rizika	LDL cíl (začínající bez léčebné intervence LDL-C)	
	2016	2019
Velmi vysoké riziko	<1,8 mmol/l nebo >50 % ↓ když je LDL-C 1,8–3,5 mmol/l	<1,4 mmol/l a >50% ↓
Vysoké riziko	<2,6 mmol/l nebo >50 % ↓ když je LDL-C 2,6–5,2 mmol/l	<1,8 mmol/l a >50% ↓
Střední riziko	<3,0 mmol/l	<2,6 mmol/l
Nízké riziko	<3,0 mmol/l	<3,0 mmol/l

Pro pacienty s ASKVO a s druhou příhodou v průběhu dvou let při současném užívání maximální tolerované dávky statinu a ezetimibu, je doporučena cílová hladina LDL-C <1,0 mmol/l

Adapted from: Catapano AL, et al. Eur Heart J 2016;37:2999-3058. Mach F, et al. Eur Heart J 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz455. Epub ahead of print.

Amgen Proprietary - Confidential

V tabulce jsou uvedeny pro srovnání i cílové hodnoty, které platily do roku 2019. Nicméně zásadní jsou již dnes hodnoty z nových guidelines. Zajímavostí je nově zavedená kategorie „extrémního rizika“, tedy rizika nemocných, kteří prodělali druhou příhodu během dvou let navzdory maximální hypolipidemické léčbě. Troufáme si na tomto místě parafrázovat výrok prof. Tonyho Gotta jr.: „Jestliže dostal infarkt, měl zvýšený cholesterol, bez ohledu na jeho konkrétní hodnotu, v každém případě musíme lipidy maximálně snížit.“

Je třeba rovněž zmínit, že nové cílové hodnoty nejsou nějakou „dohodou odborníků“. Jsou podloženy výsledky studií, které v posledních letech jednoznačně prokázaly, že snižování LDL-C je skutečně pro naše nemocné mimořádně prospěšné, jak je uvedeno v tab. č. 7.

Tabulka č. 7: Nejvýznamnější důkazy ze studií

DŮKAZY PRO PROSPĚŠNOST SNIŽOVÁNÍ LDL-C K 1,4 MMOL/L			
Zdroj důkazu	Průměrná redukce LDL-C; mmol/l	Sledované ukazatele	RR (95% CI) [na mmol/l]
CTT meta-analýza ¹ (vysoce intenzivní vs standardní statin; subpopulace <2,0 mmol/l)	1,71 vs 1,32	IM, smrt z koronárních příčin, CMP, koronár. revaskularizace	0,71 (0,56–0,91)
IMPROVE-IT ² (ezetimib plus statin vs statin)	1,55 vs 1,40	KV smrt, IM, CMP, nestab. AP, koronár. revaskular.	0,94 (0,89–0,99)
FOURIER ³ (evolokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimibe vs vysoká dávka statinu ± ezetimibe)	2,37 vs 0,78	KV smrt, IM, CMP, nestab. AP, koronár. revaskular.	0,85 (0,79–0,92)
ODYSSEY OUTCOMES ⁴ (alirokumab plus vysoká dávka statinu ± ezetimibe vs vysoká dávka statinu ± ezetimibe)	2,37 vs 1,37	IM, smrt z koronárních příčin, CMP, nestab. AP	0,85 (0,78–0,93)

1. CTT Collaboration. Lancet 2010;376:1670–81. 2. Cannon CP, et al. N Engl J Med 2015;372:2387–97.
3. Sabatine MS, et al. N Engl J Med 2017;376:1713–22. 4. Schwartz GG, et al. N Engl J Med 2018;379:2097–107. Amgen Proprietary - Confidential

Uvedenou změnu cílových hodnot (v sekundární prevenci, u velmi vysokého rizika a u extrémně vysokého rizika kterým je pacient s 2. příhodou v průběhu 2 let při užívání maximální dávky statinu a ezetimibu), je třeba asi považovat obecně za nejvýznamnější změnu proti starším guidelines. Na druhé straně je agresivita snižování LDL-C patrná rovněž v celém dokumentu. Ta je patrná i na doporučení: LDL-C snížit o 50 % a (dříve bylo nebo!) dosažení cílové hodnoty v sekundární prevenci i pro velmi vysoké a vysoké riziko.

Pakliže máme vyzdvihnout ještě jeden bod z doporučení, je to změna pohledu na PCSK9-i. Možná to někomu přijde jako slovíčkaření, ale v minulém doporučení byly tyto léky vždy „ke zvážení“, v současném doporučení jsou jednoznačně „doporučeny“ nebo „indikovány“.

TERAPIE

I na poli diety a pohybu, samozřejmě rovněž v oblasti omezení závislosti na tabáku, existují novinky, nicméně žádnou z nich asi nemůžeme označit za převratnou.

Odstavec o farmakoterapii lze zestručnit asi následovně: Statiny v maximální tolerované dávce. Pokud nedosahujeme cílových hodnot, zintenzivníme terapii přidáním ezetimibu do kombinace. Když ani tato léčba nevede k cíli, je indikované lipidologické konzilium s rozhodnutím o další terapii pomocí monoklonálních protilátek proti PCSK9 (PCSK9-i). Připomeňme v této souvislosti změnu indikačního omezení pro statiny, u nichž úhrada z prostředků zdravotního pojištění není nadále vázána na dosažení SCORE rizika nad 5 %. Toto omezení komplikovalo použití a správnou klinickou praxi zejména u mladších osob a je dobře, že bylo odstraněno.

Lze samozřejmě využít i další hypolipidemika jako fibráty. Nejistota přetrvává v praktickém využití omega-3 mastných kyselin. Při Cochranské analýze více než 162 000 nemocných léčených omega-3 mastnými kyselinami nebyl pozitivní vliv na kardiovaskulární onemocnění prakticky žádný. Negativní výsledek této obrovské metaanalýzy však vyvažuje pozitivní výsledek nedávno prezentované studie REDUCE IT, ve které při užívání 4 g omega-3 mastné kyseliny (derivát EPA – icosapent ethyl) denně došlo ve srovnání s placebem překvapivě k vysoce významnému snížení výskytu kardiovaskulárních ischemických příhod včetně kardiovaskulárních úmrtí o 25 %.

VYBRANÉ PRAKTICKÉ ASPEKTY

Postup u „speciálních skupin“ nemocných vychází z hlavních zásad obecných diagnostických a léčebných principů a na tomto místě je můžeme asi pouze vyjmenovat: FH, ženy, starší nemocní, metabolický syndrom a diabetes, nemocní s AKS a po revaskularizaci, CMP, srdeční selhání, onemocnění ledvin, pacienti po transplantaci a pacienti s periferní aterosklerózou. Právě poslední diagnóza byla po delší dobu z hlediska lipidů a léčby DLP trochu zanedbávána a je dobře, že se její význam poněkud zdůraznil.

Současně připomeňme zvláštní postavení familiární hypercholesterolemie (FH), v jejíž detekci je role všeobecného praktického lékaře naprosto zásadní. Každý pacient s LDL-C nad 5 mmol/l by měl být vyšetřen a měla by být zvážena možnost přítomnosti FH. Má to praktické konsekvence: cévní riziko pacienta s FH je vždy vyšší než osoby stejných charakteristik bez FH. Farmakoterapie je u nemocných v FH nezbytná a má být zahajována časně. Vzhledem

k dominantnímu způsobu genetického přenosu je při identifikaci pacienta s FH nezbytné vyšetření všech rodinných příslušníků. Asistenci při péči o pacienty s FH lze najít v poradnách projektu MedPed (www.medped.cz).

Léčba statiny je indikována v primární prevenci i u osob do 75 let a u starších v závislosti na jejich KV riziku. Prakticky se bude jednat o osoby ve vysokém nebo velmi vysokém riziku. U osob nad 75 let může být hypolipidemická terapie zvažena, pokud je nemocný ve vysokém riziku či v riziku vyšším.

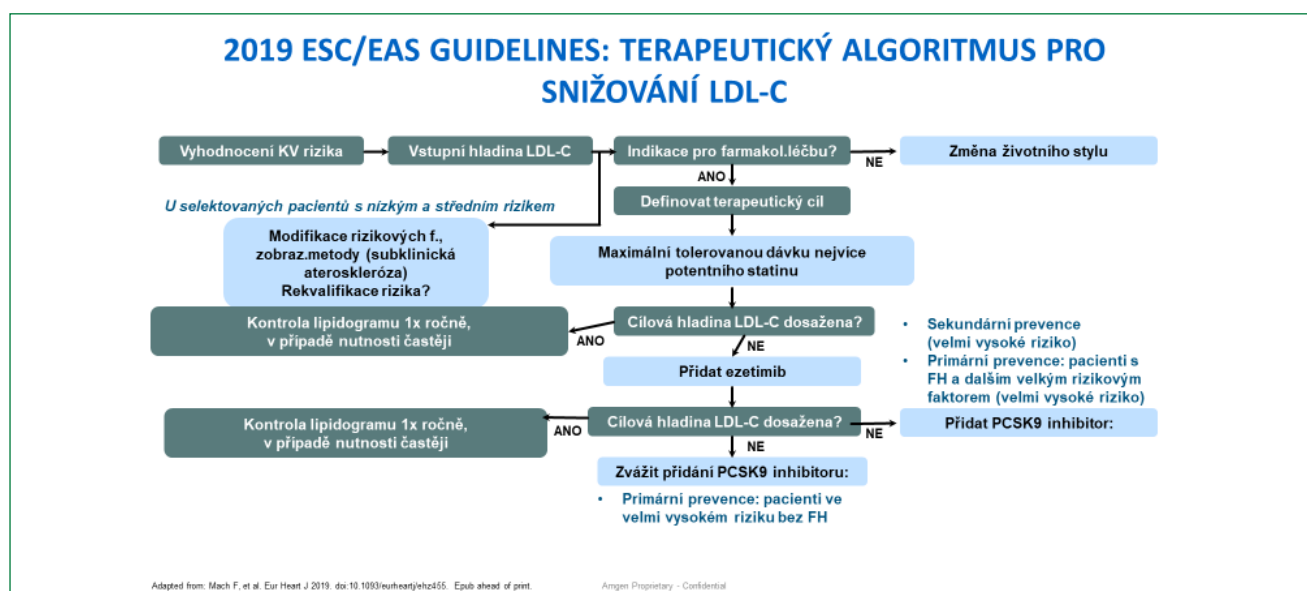
V každodenní praxi je velmi významné stanovení času kontrol po zahájení hypolipidemické léčby na 8 +/- 4 týdny a další stejný interval k reevaluaci hodnot lipidů. Po stabilizaci se v guidelines doporučuje kontrola po roce. Avšak v reálné praxi je kontrola po roce u nemocného léčeného agresivně hypolipidemiky nevhodná. Pro udržení adherence k léčbě, k posouzení jeho zdravotního stavu a ne na posledním místě i pro zdůraznění významu lipidů pro zdraví je racionální kontrola po 6 měsících.

NOVINKY V DIAGNOSTICE

V doporučení je potvrzen význam neinvazivního vyšetřování aterosklerózy. Kromě ultrazvukového vyšetření karotid je velký význam připisován koronárnímu kalcii (CAC), tedy kalciovému skóre při nekontrastní koronární CT koronarografii. Toto se provádí na specializovaných pracovištích.

TERAPEUTICKÝ ALGORITMUS

Shrnutí diagnostického a terapeutického postupu podle algoritmu z doporučení evropských odborných společností.



ZÁVĚR

Nová evropská doporučení pro léčbu DLP, ze kterých vychází i náš „Doporučený postup“, přináší především „up to date“ přehled problematiky DLP a prevence ASKVO. V souhrnu léčba DLP spočívá ve správné stratifikaci KV rizika na začátku zejm. s použitím inovovaných tabulek SCORE, případně s využitím konceptu vaskulárního věku. Je zapotřebí u osob v nízkém a středním riziku pátrat a vyhodnotit další modifikující rizikové faktory, které by mohly KV riziko zvyšovat.

Pokud je indikovaná farmakoterapie, je nutné stanovit cílovou hladinu LDL-C podle kategorie rizika! Lékem první volby zůstávají rosuvastatin a atorvastatin v maximální nebo maximálně tolerované dávce. Jestliže nedosahujeme cílových hodnot LDL-C, je doporučeno přidat ezetimib. Při neúspěchu terapie máme možnost odeslat pacienta k indikaci biologické hypolipidemické léčby.

POZNÁMKA K CENTROVÉ LÉČBĚ PCSK9-INHIBITORY:

Seznam center na www.interna-cz.eu

Indikace:

1. Familiární hypercholesterolemie
2. Sekundární prevence ASKVO

V obou případech pokud pacient nedosahuje stanovené hodnoty LDL-C **při maximální tolerované** hypolipidemické léčbě.

Stanovené hodnoty od října 2019:

- pro sekundární prevenci 2,5 mmol/l
- familiární hypercholesterolemie 3,1 mmol/l

Za maximální tolerovanou dávku hypolipidemické léčby považujeme optimálně 40 mg rosuvastatinu nebo 80 mg atorvastatinu, někdy v kombinaci s ezetimibem. Maximální dávkou však může být třeba i 0 mg! To v případě prokázané statinové intolerance.

POZNÁMKA K LÉČBĚ EZETIMIBEM:

Ezetimib byl uvolněn pro preskripci praktickým lékařům od 1. září 2019 jako přidaný preparát k jinému hypolipidemiku a od 1. února 2021 v kombinaci s dalším hypolipidemikem v jedné tabletě.

Ezetimib je určen pro kombinační terapii se statiny u primární hypercholesterolemie a k monoterapii u pacientů, kteří nemohou užívat statin. Je také vhodný k léčbě familiární hypercholesterolemie.

V rámci hlavních principů terapie ASKVO diskutované doporučené postupy zmiňují v primární i sekundární prevenci léčbu kombinací ezetimibu se statinem. Z praxe dobře víme, že monoterapie běžnými dávkami statinu ne vždy vede k dosažení cílových hodnot lipidogramu. Nabízí se tedy otázka, zda je účinnější zvýšit dávku statinu, nebo přidat nově uvolněný ezetimib. Z hlediska snížení LDL-C je jistě přidání ezetimibu účinnější než zvyšování dávky statinu. Nezapomeňme v této souvislosti, že vysoké dávky statinu přinášejí větší kardiovaskulární benefit než dávky nízké. Z toho důvodu nadále doporučujeme před zařazením ezetimibu do medikace titrovat statin do maximální (tolerované) dávky. Na druhé straně bychom měli ke kombinaci statinu s ezetimibem sahat mnohem častěji. Při kompenzaci arteriální hypertenze je dnes kombinační terapie doporučena jako léčba první volby. Ale kombinace statinu s ezetimibem není dosud obvyklá, přestože vede k poklesu hladiny LDL-cholesterolu o dalších dvacet procent při přidání k terapii jakýmkoli statinem. Nezanedbatelný je i vliv této kombinace na remodelaci aterosklerotického plátu v již postižených tepnách. Připomeňme, že monoterapie ezetimibem je většinou méně účinná, protože jaterní buňka, není-li syntéza cholesterolu inhibována statinem, je schopna zvýšit produkci cholesterolu, a tak „omezit“ efekt snížení absorpce cholesterolu ve střevě navozené ezetimibem.

Připomínáme stále platné a komplikované indikační omezení ezetimibu, jak jej definuje SUKL. Bohužel, stále se uvádějí cílové hodnoty LDL-C podle verze guidelines 2016; odborné společnosti vyvíjejí v tomto ohledu aktivitu ke změně uvedeného indikačního omezení.

Ezetimib je hrazen u nemocných adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, u kterých nelze dosáhnout cílových hodnot LDL-cholesterolu při použití vysoce intenzivní statinové terapie v maximální tolerované dávce nebo v případě statinové intolerance. Vysoce intenzivní statinová terapie je definována jako terapie maximální tolerovanou dávkou atorvastatinu nebo rosuvastatinu, v případě prokázané intolerance obou pak maximální tolerovanou dávkou jednoho jiného statinu. Statinová intolerance je definována jako intolerance alespoň dvou po sobě jdoucích statinů, která vede k jejich vysazení. Intolerance obou statinů musí pak být prokázána jako ústup klinické symptomatologie nebo normalizace CK po jeho vysazení a opětovný návrat myalgie nebo zvýšení CK po znovu nasazení statinu. Za statinovou intoleranci nelze považovat zvýšení CK nepřesahující 4násobek horních mezí bez klinické symptomatologie. Cílová hodnota je stanovena pro pacienty ve vysokém kardiovaskulárním riziku na méně než 2,6 mmol/l nebo snížení výchozí hladiny LDL cholesterolu přinejmenším o 50 % při výchozích hladinách 2,6 až 5,2 mmol/l a pro pacienty ve velmi vysokém kardiovaskulárním riziku na méně než 1,8 mmol/l nebo snížení výchozí hladiny LDL cholesterolu přinejmenším o 50 % při výchozích hladinách mezi 1,8 a 3,5 mmol/l.

Na základě uvolnění preskripce ezetimibu pro všeobecné praktické lékaře SUKL postupně uvolňuje preskripci kombinovaných hypolipidemik ve složení statin/ezetimib. Dosud však nebyly uvolněny všechny takové léčivé přípravky! Proto v tabulce č. 8 uvádíme přehled všech kombinovaných přípravků s obsahem statinu a ezetimibu ke dni 1. února 2021. Bíle označené mohou předepisovat také všeobecní praktičtí lékaři. Lze předpokládat, že v budoucnu budou uvolněny všechny přípravky s touto kombinací.

POZNÁMKA K PRESKRIPCI PŘI KOMBINACI STATIN / EZETIMIB Z HLEDISKA ÚHRADY ZDRAVOTNÍMI POJIŠŤOVNAMI.

V souvislosti s uvolněním kombinované hypolipidemické terapie považujeme za nutné upozornit na ustanovení indikačního omezení a také na znění některých SPC, která se týkají úhrady při indikaci v primární i sekundární péči. Jedná se totiž o to, že fixní kombinace je hrazena u nemocných adherujících k dietním opatřením i ke stávající hypolipidemické léčbě, a kteří jsou adekvátně léčeni jednotlivými léčivými látkami podávanými souběžně ve stejné dávce.

Prakticky to znamená, že teprve po zaléčení a „vytitrování“ optimální hypolipidemické kombinace a síly můžeme přikročit ke sjednocení molekul do kombinované tablety.

Poznámka ke včasnému zachytu DLP v rámci preventivních prohlídek u dětí.

Z hlediska prevence ASKVO na závěr uvádíme aktuální informaci, která je sice mimo náš obor, ale má významný dopad na včasný záchyt zejména FH a stává se prospektivně mezioborovou záležitostí.

S účinností od 24. 2. 2021 došlo k úpravám vyhlášky 70/2012 Sb. u praktického lékaře pro děti a dorost. Nově je ve 13 letech stanoven termín pro vyšetření celkového cholesterolu, HDL a LDL cholesterolu a triacylglycerolů v případě, že se v rodinné anamnéze vyskytuje do 55 let věku ischemická choroba srdeční, infarkt myokardu, angina pectoris, náhlá cévní mozková příhoda nebo hyperlipoproteinemie.

Tabulka č. 8: Kombinace statinů s ezetimibem

Kombinace ezetimibu se simvastatinem má ATC skupinu C10BA02, s atorvastatinem C10BA05 a s rosuvastatinem C10BA06.“

ATC	KOD	NAZ	SILA	FORMA	BALENI	UHR1	LIM1	OME1	IND1
C10BA02	0132191	EZETIMIB/ SIMVASTATIN STADA	10MG/10MG	TBL NOB	28	995,42			P
C10BA02	0225054	EZETIMIB/ SIMVASTATIN STADA	10MG/10MG	TBL NOB	98	3483,97			P
C10BA02	0132198	EZETIMIB/ SIMVASTATIN STADA	10MG/20MG	TBL NOB	28	1122,48			P
C10BA02	0225055	EZETIMIB/ SIMVASTATIN STADA	10MG/20MG	TBL NOB	98	3928,71			P
C10BA02	0133139	EZETIMIBE/ SIMVASTATIN TEVA	10MG/10MG	TBL NOB	100	2195,51			P
C10BA02	0133138	EZETIMIBE/ SIMVASTATIN TEVA	10MG/10MG	TBL NOB	30	658,66			P
C10BA02	0133171	EZETIMIBE/ SIMVASTATIN TEVA	10MG/20MG	TBL NOB	100	2488,62			P
C10BA02	0133170	EZETIMIBE/ SIMVASTATIN TEVA	10MG/20MG	TBL NOB	30	746,58			P
C10BA02	0223919	GLEZISIM	10MG/10MG	TBL NOB	28	995,42			P
C10BA02	0223925	GLEZISIM	10MG/10MG	TBL NOB	98	3483,97			P
C10BA02	0223926	GLEZISIM	10MG/10MG	TBL NOB	98(2X49)	3483,97			P
C10BA02	0223939	GLEZISIM	10MG/20MG	TBL NOB	28	1122,48			P
C10BA02	0223945	GLEZISIM	10MG/20MG	TBL NOB	98	3928,71			P
C10BA02	0223946	GLEZISIM	10MG/20MG	TBL NOB	98(2X49)	3928,71			P
C10BA02	0223959	GLEZISIM	10MG/40MG	TBL NOB	28	1111,05	E	KAR,INT,DIA,J9	P
C10BA02	0202405	INEGY	10MG/10MG	TBL NOB	28	137,94			P
C10BA02	0233409	INEGY	10MG/10MG	TBL NOB	28	137,94			P
C10BA02	0202409	INEGY	10MG/10MG	TBL NOB	98	3483,97			P
C10BA02	0233413	INEGY	10MG/10MG	TBL NOB	98	3483,97			P
C10BA02	0202466	INEGY	10MG/10MG	TBL NOB	98(2X49)	3483,97			P
C10BA02	0233421	INEGY	10MG/10MG	TBL NOB	98(2X49)	3483,97			P
C10BA02	0202427	INEGY	10MG/20MG	TBL NOB	28	159,67			P
C10BA02	0233422	INEGY	10MG/20MG	TBL NOB	28	159,67			P
C10BA02	0202417	INEGY	10MG/20MG	TBL NOB	98	558,85			P
C10BA02	0233429	INEGY	10MG/20MG	TBL NOB	98	558,85			P
C10BA05	0228539	ZETOVAR	10MG/10MG	TBL NOB	30	152,05			P
C10BA05	0228544	ZETOVAR	10MG/20MG	TBL NOB	100	598,75			P
C10BA05	0228542	ZETOVAR	10MG/20MG	TBL NOB	30	179,63			P
C10BA05	0228547	ZETOVAR	10MG/40MG	TBL NOB	100	697,72			P
C10BA05	0228545	ZETOVAR	10MG/40MG	TBL NOB	30	209,32			P
C10BA05	0228550	ZETOVAR	10MG/80MG	TBL NOB	100	1150,08			P
C10BA05	0228548	ZETOVAR	10MG/80MG	TBL NOB	30	255,00			P
C10BA05	0204750	ZOLETORV	10MG/10MG	TBL FLM	30	152,05			P
C10BA05	0233458	ZOLETORV	10MG/10MG	TBL FLM	30	152,05			P
C10BA05	0204760	ZOLETORV	10MG/20MG	TBL FLM	100	598,75			P
C10BA05	0233468	ZOLETORV	10MG/20MG	TBL FLM	100	598,75			P
C10BA05	0204756	ZOLETORV	10MG/20MG	TBL FLM	30	179,63			P
C10BA05	0233464	ZOLETORV	10MG/20MG	TBL FLM	30	179,63			P
C10BA05	0204766	ZOLETORV	10MG/40MG	TBL FLM	100	697,72			P

Tabulka č. 8: Kombinace statinů s ezetimibem

ATC	KOD	NAZ	SILA	FORMA	BALENI	UHR1	LIM1	OME1	IND1
C10BA05	0233474	ZOLETORV	10MG/40MG	TBL FLM	100	697,72			P
C10BA05	0204762	ZOLETORV	10MG/40MG	TBL FLM	30	209,32			P
C10BA05	0233470	ZOLETORV	10MG/40MG	TBL FLM	30	209,32			P
C10BA06	0225230	DELIPID PLUS	10MG/10MG	CPS DUR	30	162,36			P
C10BA06	0225232	DELIPID PLUS	10MG/10MG	CPS DUR	60	751,93	E	KAR,INT,DIA,J9	P
C10BA06	0225234	DELIPID PLUS	10MG/10MG	CPS DUR	90	487,08			P
C10BA06	0225237	DELIPID PLUS	20MG/10MG	CPS DUR	30	162,36			P
C10BA06	0225239	DELIPID PLUS	20MG/10MG	CPS DUR	60	988,28	E	KAR,INT,DIA,J9	P
C10BA06	0225241	DELIPID PLUS	20MG/10MG	CPS DUR	90	487,08			P
C10BA06	0225244	DELIPID PLUS	40MG/10MG	CPS DUR	30	255,00			P
C10BA06	0225248	DELIPID PLUS	40MG/10MG	CPS DUR	90	764,96			P
C10BA06	0224307	ROSUMOP COMBI	10MG/10MG	TBL NOB	30	162,36			P
C10BA06	0224314	ROSUMOP COMBI	20MG/10MG	TBL NOB	30	162,36			P
C10BA06	0224293	ROSUVASTATIN/ EZETIMIBE TEVA	10MG/10MG	TBL NOB	30	162,36			P
C10BA06	0224294	ROSUVASTATIN/ EZETIMIBE TEVA	10MG/10MG	TBL NOB	90	487,08			P
C10BA06	0224297	ROSUVASTATIN/ EZETIMIBE TEVA	20MG/10MG	TBL NOB	30	162,36			P
C10BA06	0224298	ROSUVASTATIN/ EZETIMIBE TEVA	20MG/10MG	TBL NOB	90	487,08			P
C10BA06	0220255	RUZEB	10MG/10MG	TBL NOB	28	151,53			P
C10BA06	0241782	RUZEB	10MG/10MG	TBL NOB	28	151,53			P
C10BA06	0220265	RUZEB	20MG/10MG	TBL NOB	28	151,53			P
C10BA06	0241793	RUZEB	20MG/10MG	TBL NOB	28	151,53			P
C10BA06	0220245	RUZEB	5MG/10MG	TBL NOB	28	141,91			P
C10BA06	0241771	RUZEB	5MG/10MG	TBL NOB	28	141,91			P
C10BA06	0227277	SORVASTA PLUS	10MG/10MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0227279	SORVASTA PLUS	10MG/10MG	TBL FLM	60	324,71			P
C10BA06	0227281	SORVASTA PLUS	10MG/10MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0227295	SORVASTA PLUS	20MG/10MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0227297	SORVASTA PLUS	20MG/10MG	TBL FLM	60	324,71			P
C10BA06	0227299	SORVASTA PLUS	20MG/10MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0227304	SORVASTA PLUS	40MG/10MG	TBL FLM	30	255,00			P
C10BA06	0135111	TWICOR	10MG/10MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0233487	TWICOR	10MG/10MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0135113	TWICOR	10MG/10MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0233489	TWICOR	10MG/10MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0224475	TWICOR	20MG/10MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0224477	TWICOR	20MG/10MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0226604	ZENON	10MG/10MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0226606	ZENON	10MG/10MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0226608	ZENON	10MG/20MG	TBL FLM	30	162,36			P
C10BA06	0226610	ZENON	10MG/20MG	TBL FLM	90	487,08			P
C10BA06	0226612	ZENON	10MG/40MG	TBL FLM	30	255,00			P
C10BA06	0226614	ZENON	10MG/40MG	TBL FLM	90	764,96			P

LITERATURA

1. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Authors/Task Force Members: Francois Mach, Colin Baigent, Alberico L. Catapano et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk, European Heart Journal (2019) 00,178 doi:10.1093/eurheartj/ehz455
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016;37:29993058.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, et al.: A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38:24592472
4. Barbora Nussbaumerová: Co je nového v léčbě dyslipidemií. Medicina po promoci, ročník 21, číslo 32020, 224-227
5. Richard Česka: Proč tak málo využíváme kombinaci ezetimibu se statinem? Je čas na akci. Kapitoly z kardiologie pro praktické lékaře, 2019, s. 21-26.
6. Vrablík M, Piňha J, Blaha V et al. Stanovisko výboru České společnosti pro aterosklerózu k doporučením ESC/EAS pro diagnostiku a léčbu dyslipidemií z roku 2019. Atheroreview 2019, 4(3): 19-30.

Tisk podpořen firmou

ZENTIVA

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP
Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře

Sokolská 31, 120 00 Praha 2

e-mail: svl@cls.cz

<http://www.svl.cz>

ISBN 978-80-88280-25-5



© 2021, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP