proLékaře.cz | 13.7.2025

Komentář k „Praktickému doporučení pro použití PCSK9-inhibitorů“ aneb Proč renomovaní autoři píší dokumenty, které si samy odporují?

Richard Češka, Michal Vrablík
Centrum preventivní kardiologie, III. Interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

✉ **prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM** | Richard.Ceska@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručené do redakcie / Doručeno do redakce/Received 28. 2. 2018

Pár slov úvodem

Ti, kteří se zabývají problematikou léčby těžkých hyperlipoproteinemií (HLP), často komplikovaných manifestním kardiovaskulárním onemocněním (KVO), zejména pak familiární hypercholesterolemií (FH) a také statinovou intolerancí (SI), velmi oceňují přínos nové skupiny léků, inhibitorů PCSK9. Je opravdu důležité vědět, jak tyto léky užívat.

Všichni známe evropská doporučení pro prevenci KVO a také pro léčbu dyslipoproteinemie (DLP) publikovaná ESC a EAS v letech 2016 a 2017. V dalším textu budeme používat „Guidelines“. Ta stanovují jasnou cílovou hodnotu LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l pro kategorii velmi vysokého rizika. Rovněž potvrzují platnost LDL-hypotézy nebo spíše principu „čím níže, tím lépe“. I když máme tyto komplexní dokumenty k dispozici, byl publikován „Konsensus pro praxi a klinické použití PCSK9 inhibitorů“. Říkejme tomuto dokumentu „Stanovisko“. Protože byl podle našeho názoru v rozporu s „Guidelines“ i s naším pohledem na tuto problematiku, pokusili jsme se dokument kritizovat anglicky publikovaným článkem v časopise Cor et Vasa. Nicméně ani další obdobný „Position paper“ pro PCSK9 inhibitory není o mnoho racionálnější.

Dovolujeme si proto na něj reagovat, možná s menší nadsázkou, znovu a v trochu netradičním formátu.

O autorech

Je samozřejmostí, že autorem dokumentu zaštítěného mezinárodní odbornou společností bude renomovaná osobnost s velkou prestiží v odborné veřejnosti. Tento fakt splňují bezpochyby všichni autoři. O počtu jejich publikací, citovanosti, impakt faktoru či H indexu nemůže být pochyb. Jsou z tohoto hlediska prostě brilantní.

Když ale má být publikace průvodcem pro použití PCSK9i v praxi, vidíme skupinu autorů v trochu jiném světle. Prvním autorem je kardiolog, který se zabývá skutečně lipidy a většina jeho prací je zaměřena na HDL-cholesterol (s tím ale PCSK9i moc nedělají ☺) a nyní se zabývá KV-intervencí. Následuje excelentní biochemik, nelékař, dále vynikající genetik se zaměřením na molekulární biologii, epidemiologové, několik kardiologů s „různým“ vztahem k problematice HLP, vše zaštítěno klinickým farmakologem. Ve skutečnosti se z 23 autorů věnují dlouhodobě problematice (léčbě) FH a HLP jako své prioritě pouze dva autoři a o pacienty pečuje už jen několik dalších.

Doporučení je garantováno dvěma evropskými odbornými společnostmi. Opravdu nechci revokovat rozdělení Evropy, ale z výše zmíněných 23 expertů není ani jeden ze zemí Střední a Východní Evropy. Opravdu to není uražená ješitnost ☺? Že jsme nebyli přizváni? Jde o fakta. Autoři se např. opírají o výsledky studie Fourier. Jen Česká republika do ní zařadila více než 2 200 nemocných a spolu s Polskem jako druhý a třetí nejúspěšnější „recruiter“ více než celkový vítěz v tomto pomyslném závodě – Spojené státy. Celkově bylo jen v ČR do studií s PCSK9i zařazeno více než 6 000 nemocných. Není to významná zkušenost? Neskromně si troufneme přidat, že v našem Centru preventivní kardiologie (především díky 50leté tradici zaměření na FH) pečujeme o 900 nemocných s FH, což opravdu není ani z celosvětového hlediska malý či průměrný soubor. Ale to vše jen na okraj.

K vlastnímu dokumentu

Ve vlastním dokumentu, „Stanovisku“, považujeme za základní nedostatky následující:

- popření principu dosahování cílových hodnot a jeho nahrazení hladinou LDL-C, od které můžeme použít PCSK9i
- minimální podpora principu „čím níže – tím lépe“
- nedostatečné podtržení významu některých zásadních rizik u nemocných s FH, kterými jsou:
  - rodinná anamnéza
  - nedocenění významu Lp(a)
  - nedocenění významu kouření
- využívání zobrazovacích metod k posouzení rizika, i když názory nejsou jednoznačné
- chybění většího důrazu na statinovou intoleranci (i vyjádření k její démonizaci)

proLékaře.cz | 13.7.2025

- převažující roli farmakoekonomických faktorů (které navíc jsou „specifické pro každou zemi") nad faktory medicínskými v dokumentu odborných společností

Podívejme se na jednotlivé body trochu podrobněji. Základním principem v „Guidelines" je dosahování cílových hodnot. Cílová hodnota u pacientů ve velmi vysokém riziku je LDL-C < 1, 8 mmol/l (< 70 mg/dl) nebo dosažení 50% redukce LDL-C, pokud základní cíl nemůže být dosažen nebo je koncentrace LDL-C před léčbou v rozmezí 1,8––3,6 mmol/l. To v praxi znamená, že u pacienta, který má před léčbou hladinu LDL-C 2,5 mmol/l, bychom měli redukovat LDL-C na 1,25 mmol/l. Podle „Stanoviska" ale tento pacient nemá nárok na léčbu PCSK9 inhibitorem, protože ta může být zvážena až od hodnoty 3,6 mmol/l; v případě, že bude mít riziko zvýšené dalšími rizikovými faktory pak 2,6 mmol/l. Cílovou hodnotu LDL-C < 1,8 mmol/l zcela opomíjíme. V praxi to pro nemocného po infarktu myokardu (IM) znamená, že je lépe mít LDL-C 3,7 mmol/l (protože pak nám „Stanovisko" radí zvážit PCSK9i) než 3,4 mmol/l – což může být pro nemocného „konečná hladina". Znamená tato situace pro inteligentního nemocného vzkaz: „Ukonči dietu a zvyš svůj LDL-C, abys splnil podmínku pro nasazení léčby!" To je, jednoduše řečeno, ústup od principu dosažení cílových hodnot k zavádění principu kdy začít. A to je problém. Pro lékaře i pro nemocného.

Daný princip pak zcela opomíjí LDL-princip „čím níže, tím lépe". I když je tento princip víceméně obecně akceptován a z recentně publikovaných prací přicházejí další data pro jeho podporu.

Problém se zahájením léčby PCSK9i představuje ve „Stanovisku" přístup k nemocným s FH. I když je FH v zásadě první a nejlépe definovanou skupinou pro léčbu monoklonálními protilátkami, jsou pacienti s FH ponecháni bez nejmodernější léčby dokonce do hodnot LDL-C 4,5 mmol/l. V péči o nemocné s FH vnímáme obecně jako zásadní rizikové faktory, které riziko dále zvyšují, pozitivní rodinnou anamnézu KVO, kouření cigaret a zvýšení koncentrace Lp(a). I když jsou tyto faktory také zmíněny, je zdůrazněn zejména význam onemocnění diabetes mellitus (DM). Všichni přitom víme, že DM s orgánovým poškozením není tím nejčastějším problémem u nemocných s FH.

Zcela zásadním rizikovým faktorem u nemocných s FH je zvýšená koncentrace Lp(a). PCSK9i jsou v současné době jedinými léky, které mohou Lp(a) snížit. Proč není jeho hladina brána v úvahu při rozhodování o podání PCSK9i? V klinické praxi se přitom v péči o nemocné s FH opíráme v odhadu rizikovosti především o rodinnou anamnézu, koncentraci Lp(a) a kouření cigaret.

Je pochopitelné, že pokud nebyly nové léky dostupné, bylo třeba se mnohdy smířit s tím, že u některých nemocných prostě léčba nestačí. Ve chvíli, kdy tyto léky dostupné jsou, by se měly principiálně využívat podle platných guidelines. Lékař je povinen léčit podle posledních poznatků vědy, což v právní rovině často znamená léčbu podle guidelines.

Pak je trochu problémem vytvářet další doporučení, v tomto případě „Stanovisko", které hovoří jinak než guidelines. Čím se má ale potom lékař řídit, když stojí tváří v tvář na jedné straně pacientovi a na druhé straně plátci (pojišťovně, která jistě takové „Stanovisko" využije při konstrukci úhradových limitů)?

Samozřejmě, že námitka o ekonomické náročnosti je relevantní. Na druhé straně je velmi složité podat jednotné farmakoekonomické stanovisko pro všechny země, jejichž zdravotní i úhradové systémy jsou jiné.

U nákladné terapie je jistě možné, aby se plátci domlouvali v rámci zdravotního systému o otázkách farmakoekonomiky a únosnosti takové léčby pro společnost. To však není případ stanovisek odborných společností. Ta by měla shrnovat současné znalosti. Doporučení odborných společností by mělo reflektovat především vědecké důkazy založené na „evidence based medicine".

Společnost poskytne na léčbu jistě jen prostředky, které je ochotna vynaložit. Odborné stanovisko by ale mělo být především vodítkem pro lékaře v praxi, mělo by respektovat především odborná hlediska a snažit se o maximální vstřícnost a také vyváženost v přístupu k různým pacientům.

Literatura

1. Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2017; 38(29): 2245–2255. Dostupné z DOI: <http://doi: 10.1093/eurheartj/ehw480>.
2. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <http:// DOI:10.1093/eurheartj/ehw272>.
3. Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J 2017. [Epub ahead of print]. Dostupné z DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx549>.
4. Češka R, Vrablik M. The authors of lipid guidelines are at odds with their own recommendations. Cor et Vasa 2017; 59(4): e416-e417. Dostupné z WWW: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010865017300218>.