

## Jistoty, nejistoty, omyly i pravdy diagnostiky a léčby hyperlipoproteinemií a dyslipidemií



Velmi často říkám medikům i mladším lékařům: „Mějte na paměti, že v medicíně nic neplatí absolutně.“ Samozřejmě známe pacienty s infarktem myokardu v relativně mladším věku navzdory naprosto optimálnímu rizikovému profilu. A samozřejmě známe příběhy podobné anamnéze Winstona Churchilla: byl obézní, kuřák, cvičení nejen neprovozoval, ale upřímně nenáviděl, pil poměrně dost whisky a později i koňaku; po „konzultaci“ se Stalinem někde na Jaltě si prý oblíbil jistou značku gruzínského koňaku a jeho pravidelná, osobně generálisimem posvěcená novoroční zásilka probíhala i v dobách nejvyostřenějších vztahů mezi „Západem“ a SSSR, v životě prožil poměrně závažné stresové situace, a dožil se 89 let!

Život je mnohem barevnější a pestřejší. A je to dobře. I v medicíně. Jinak by totiž nebylo třeba lékařů. Ono totiž jen absolutní respektování evidence based medicine (EBM) a postupy pouze (dogmaticky) podle guidelines (jak někdy zejména v kardiologii vidíme, naši preventivní kardiologii nevyjímaje) by umožnilo jen „nakrmení“ počítače s jednoduchým výstupem návrhu dalších vyšetření i terapeutického postupu. Přitom každý nemocný je jiný. Není možné nás všechny zprůměrovat a „vystříhnout“ jednotnou (terapeutickou) uniformu.

Proto jsou tak důležitá data z běžné, každodenní praxe. A jsou také požadována. Je samozřejmě velmi významné, když tato data potvrdí výsledky velkých intervenčních kontrolovaných, morbiditně-mortalitních studií. Pořád si totiž říkám, že ty studie nejsou zdaleka tak dokonalé, jak se tváří. A jejich problém je právě v té dokonalosti. Kdo někdy na nějaké klinické studii spolupracoval, ví, jak obtížné je, aby pacient splnil všechna zařazovací kritéria, jak přesně je kontrolována compliance nemocných a jak jinak se i pacienti chovají v době průběhu studie. A pak studie vyjde, nebo nevyjde a příslušný lék pak buď doporučíme všem (i když zdaleka nebudou splňovat kritéria nemocných ve studii) nebo ho úplně zatratíme (i když velmi pravděpodobně existuje skupina těch, kteří by z léčby velmi profitovali, ale prostě „nemáme data“). Tohle povídání rozhodně nemá vést k zatracení výzkumu a ověřování léků ve velkých intervenčních studiích, jen bychom si neměli být tak úplně jistí. Pokora lékaři sluší. A ani slepé papouškování výsledků (nebo interpretace studie někým) nám takovou jistotu nepřinese. Do popředí zájmu se dostávají studie z reálné praxe. (Tak trochu mě mrazí: Znamená to, že všechny ty úžasné výsledky intervenčních studií z posledních desetiletí jsou z jakési virtuální praxe? A jak vážně je mám potom brát? ☹). Ne, nebojme se, výsledky jsou opravdu vesměs v souladu, jen prostě si nesmíme být vším tak jistí!

Možná, že situaci popsanou výše reflektuje i fakt, že přibývá požadavků na léčbu šitou na míru, na „tailored treatment“, na individuální přístup ke každému pacientovi. Najít pravdu, správné řešení pro konkrétního nemocného je skutečně často velký problém. Je potřeba vycházet z velmi dobré analýzy vstupních dat (anamnéza, vyšetření, dostupné výsledky), z osobnosti nemocného, z jeho pracovního a rodinného prostředí. .... Snad to lze do úvodníku napsat: Chceme zvyšovat pohybovou aktivitu. Tak jeden kolega, správně, doporučil jednomu trvale sedícímu pacientovi, aby zaparkoval dva kilometry od kanceláře a došel pěšky. Když potom tomu manažerovi jeho nové BMW ukradli, byla asi katecholaminová bouře velmi významnou stresovou reakcí a zátěží. Takže. Lékař musí zvažovat prostě vše a velmi široce. Nicméně toto zvažování musí nasedat na výborné znalosti problematiky, včetně dat medicíny založené na důkazech, včetně znalosti odborných doporučení. Teprve pak může následovat nadstavba vlastní úvahy.

Psal jsem zatím o jistotách a nejistotách současné medicíny, ze kterých by mohly vyplývat i případné omyly v diagnostice a léčbě na obecné rovině. Podívejme se však jen heslovitě na několik zajímavých milníků, dat a výsledků, (jistot a pravd, omylů a chyb), které nás během posledních desetiletí potkaly a poznamenaly.

1. Vzpomene si dnes ještě někdo na pionýrské práce Blankenhorna, který jako první popsal angiograficky dokumentované ovlivnění rozvoje aterosklerózy po hypolipidemické léčbě? A že to bylo na periferním řečišti, a teprve pak na koronárním? A že použil kombinaci pryskyřice a niacinu? Kdo dnes používá pryskyřice? A niacin je prakticky mrtvým lékem. Je to dobře?
2. HDL-cholesterol byl považován za nejvýznamnější rizikový faktor, důležitější než LDL-cholesterol. Kolik se popsal papíru na téma ženy, protektivní účinky HDL (často extrapolováno na hormonální substituční léčbu)? V současnosti nejen studie s několika trapiby vedly k opuštění HDL-hypotézy. HDL je některými autory v současnosti považován už jen za pouhý marker aterosklerózy.
3. Když už jsem zmínil trapiby, byla to zcela zatracená skupina léků. Po katastrofě torcetrapibu a v zásadě neúčinnosti dalce a evacetrapibu už nikdo nečekal ani na prezentaci studie REVEAL. Přesto. Anacetrapib dosáhl statisticky významného poklesu výskytu KV-příhod (byl vyšší než u ezetimibu). Je pravda, že to bylo pravděpodobně důsledkem

- současného masivního snížení LDL-cholesterolu. A také je pravda, že navzdory pozitivnímu výsledku studie se výrobce rozhodl lék neuvádět na trh. Bylo to kvůli hromadění anacetrapibu ve tkáních????
4. Statiny jistě zachraňují statisíce a miliony životů. Proč jsou právě statiny na mušce tisku, proč se vedou antistatinové kampaně, když víme, že po takových kampaních stoupá výskyt infarktů myokardu, a dokonce i mortalita? Máme silná data, a proč je tedy nedokážeme uplatnit?
  5. Zajímavá je stále otázka zánětu, nebo spíš hsCRP. Je to marker? Je to kauzální faktor aterosklerózy? Ano, máme pozitivní výsledek studie CANVAS. Ale ani ta nám neodpovídá na výše položené otázky. Je jisté, zánět je rizikem pro aterosklerózu. Ale...
  6. Jediným kauzálním rizikovým faktorem pro rozvoj aterosklerózy jsou lipoproteiny LDL. I proto je LDL-cholesterol prvním a zásadním cílem terapie. Když se nám podaří snížit LDL-cholesterol k nule (teoreticky), žádná ateroskleróza se nemůže rozvinout. Proto dnes ostatní zásadní rizikové faktory (hypertenze, kouření, diabetes mellitus, centrální obezita) označujeme jako akcelerátory aterosklerózy. Věříte tomu? Já jsem zastánce LDL-principu, tak...!?
  7. Jak se nám s výše uvedeným shoduje hypotéza o aterogenní dyslipidemii? Ale ano. Pořád máme změny v LDL. Jen to není tolik o kvantitě jako o kvalitě LDL částic.
  8. Fibráty jsou mrtvé! To tvrdí ti, kteří se zjednodušeně podívají na výsledky především studie FIELD. (Podle kritérií studie FIELD bych neléčil ani jednoho nemocného, nechápu, jak mohl někdo studii takhle postavit.) Já fibráty podobně jako mnoho dalších kolegů předepisuju. Dost rád a s dobrým efektem. Dokonce si myslím, že když má nemocný aterogenní dyslipidemii, že je velkou chybou nepodat kombinaci, která obsahuje krom statinu (případně ezetimibu) i fibrát. Jsem opravdu moc zvědav, jak dopadne studie PROMINENT s pema-fibrátem.
  9. PCSK9-inhibitory jsou jednoznačně nejúčinnějšími hypolipidemiky, navíc mají v současné době velmi přesvědčivá data z intervenčních studií. Proč je někdo nespokojen s tím, že tyto léky za dva roky dokážou jen to, co jiné léky za 5–7 let? Očekávat za dva roky léčby redukcí celkové mortality (nejde o to, že dokonce i ta ve studii ODYSSEY OUTCOMES „vyšla“) je jistě optimistické, až naivní. Jeden z trojice ověřovaných léků této skupiny byl stažen z dalšího vývoje. Snižoval nejen hladiny lipidů, ale ve studii dokonce i výskyt KV-příhod! Jen byl méně účinný než alirokumab a evolokumab, nestálo za to chodit do předem prohraného boje o trh. Ale nebyla to žádná „chyba LDL-principu a chyby snižování LDL“.
  10. Co je rizikem diabetika? Hyperglykemie! Ne, lépe, glykovaný hemoglobin! Teprve v posledních letech se začíná uvažovat komplexně, a pak vstupuje do hry LDL-cholesterol. Když se analyzovaly výsledky UKPDS, za pozitivním zlepšením stálo především ovlivnění LDL-cholesterolu, na druhém místě pak HDL-cholesterolu, a teprve pak další parametry. Přesto mi pacient s LDL-cholesterolem 6 mmol/l po koronární revaskularizaci říká: „A co ten cukr? Posledně byl hraniční, tak abych neměl cukrovku... Jo ty léky na cholesterol jsem nebral, rozpouštějí prý svaly, říkala manželce sousedka...“

Tak to bylo jen pro příklad deset jistot, nejistot, pravd a omylů v oblasti lipidů a kardiovaskulárních onemocnění. Určitě byste našli mnoho dalších, výstižnějších. Ale o to úplně nejde. Žijeme v úžasné době. Z hlediska prevence KVO se nám otevírají možnosti, o kterých jsme si nemohli ještě před pár lety ani nechat zdát. Máme k dispozici diagnostické a léčebné prostředky, které umožňují obrovský pokrok v prevenci, včasné diagnostice i léčbě. A mnohých z nich se dotýkají více nebo méně i články v tomto čísle AtheroReview, které jsme Vám s kolegyní Fábryovou společně připravili.

Hezké čtení!

Váš

Richard Češka  
spolueditor, říjen 2018