

# Doporučené postupy – Prevence kardiovaskulárních onemocnění

---

## Adaptované doporučené postupy

Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A. L., et al. **European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)**, 2016. Online dostupné na:

<http://www.escardio.org/guidelines>

Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group, 2019. **ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)**. 2019, European Heart Journal;41(1):111–188. Online dostupné: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Autoři: prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc, FESC, FACC, MBA (garant); prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.; prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc.; prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.; prof. MUDr. Richard Češka, CSc.; metodický tým – MUDr. Jiří Bůřil, PhDr. Petra Bůřilová, BBA

Verze: 3.0

Datum: 22. 6. 2021

## Základní informace o KDP

---

**Administrativní číslo:** KDP-AZV-26-ČKS

**Název:** Doporučené postupy pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění

**Kategorie/typ:**

- Procesní postup ve zdravotnictví
- Organizační postup ve zdravotnictví
- Klinický doporučený postup
- Doporučený postup pro veřejné zdravotnictví

**Diagnózy:**

Kód(y) MKN10	Popis
I 10	Esenciální (primární) hypertenze
I 21	Akutní infarkt myokardu
I 50.1	Komplikace a nepřesně určené a popsané nemoci srdce
E 78.2	Poruchy metabolismu lipoproteinů a jiné lipidemie
E 10–11	Diabetes mellitus 1. typu a 2. typu

**Klíčová slova (MeSH):** Blood pressure, Clinical settings, Diabetes, Healthy lifestyle, Prevention, Primary care, Psychosocial factors, Rehabilitation, Risk assessment, Risk management, Stakeholder

**Kolektiv tvůrců:**

	Jméno	Podpis
Garant	prof. MUDr. Miloš Tábořský, CSc, FESC, FACC, MBA milos.taborsky@seznam.cz	
Pracovní tým	prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D. prof. MUDr. Aleš Linhart, DrSc. prof. MUDr. Věra Adámková, CSc.	

	prof. MUDr. Richard Češka, CSc.	
Metodický tým	MUDr. Jiří Bůřil PhDr. Petra Bůřilová, BBA	

**Členové panelu:**

Jméno	Specializace	Podpis

**Datum podání návrhu:** 1. 10. 2019

**Předpokládaný termín dokončení:** 31. 5. 2020

**Předpokládaný termín schválení MZ:**

**Doporučený termín aktualizace:** 2023

**Předložil garant (jméno, podpis):** prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc, FESC, FACC, MBA

## Obsah

---

Základní informace o KDP .....	2
Úvod .....	6
Východiska.....	7
Guideline (klinické) otázky/oblasti .....	12
Vyhledávání existujících relevantních KDP.....	14
Kritické hodnocení existujících KDP .....	16
Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP .....	17
Doporučení.....	20
1. Co je prevence kardiovaskulárních onemocnění .....	20
2. Kdo bude mít z prevence prospěch? Kdy a jak hodnotit riziko a stanovovat priority.....	22
3. Jak zasáhnout na individuální úrovni: intervence rizikových faktorů.....	56
4. Jak zasáhnout na úrovni populace – úvod (propagace zdravého životního stylu).....	100
5. Kam zasáhnout na individuální úrovni .....	110
„Co dělat“ a „nedělat“ s doporučeními z guidelines z roku 2016.....	117
6. Novinky v adoptovaných doporučených postupech (k roku 2016).....	120
7. Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění.....	125
8. Celkové kardiovaskulární riziko (aktualizace rok 2019).....	126
Lipidy a lipoproteiny .....	139
Cíle léčby.....	147
Životní opatření ke zlepšení krevního lipidogramu .....	150
Léky k léčbě dyslipidémie .....	158
Management dyslipidémie v různých klinických případech.....	177
Zánět.....	201
Monitorování lipidů a enzymů u pacientů na lipidy snižující terapii.....	203
Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních chorob úpravou lipidů.....	206

4

Strategie k podpoře přijetí změn zdravého životního stylu a dodržování terapií modifikujících lipidy .....	211
Hlavní sdělení .....	212
Mezery v důkazech .....	214
<i>„Co dělat“ a „co nedělat“ s doporučeními z guidelines z roku 2019 .....</i>	<i>216</i>
Doplňková data .....	220
Seznam použité literatury a zdrojů .....	220
Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení .....	221
Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením.....	221
Doporučení pro další výzkum .....	221
Další doplňující informace .....	221
Informace pro pacienty .....	222
Přílohy.....	223

## Úvod

---

Pro tvorbu KDP byla použita doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 (dále jen ESC) [1] a Evropské kardiologické společnosti ve spolupráci s Evropskou společností pro aterosklerózu (dále jen ESC/EAS) doporučení pro management dyslipidémie z roku 2019 [2].

Obě tyto odborné společnosti jsou jedinými v daném oboru v České republice, respektive v Evropské unii, a mají dlouhou tradici a absolutní respekt mezi odborníky. Na tvorbě doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC guidelines) se podílejí stovky kardiologů z celé Evropy na úrovni národních kardiologických společností, pracovních skupin, asociací či councilů ESC. Členové odborné části pracovního týmu měli výrazný podíl na uvedených existujících doporučených postupech.

Na adoptované doporučení Evropské kardiologické společnosti z roku 2016 [1] navazuje doporučení Evropské kardiologické společnosti ve spolupráci s Evropskou společností pro aterosklerózu (dále jen ESC/EAS) doporučení pro management dyslipidémie z roku 2019 [2] z důvodu nových důkazů, které potvrdily to, že příčina a iniciální moment aterogeneze je retence cholesterolu s nízkodenzním lipoproteinem (LDL a LDL-C) a ostatních na cholesterol bohatých apolipoprotein (Apo) B obsahujících lipoproteinů v tepenné stěně. Několik nedávných placebem kontrolovaných klinických studií ukázalo, že přidání buď ezetimibu, nebo monoklonálních protilátek (mAbs) proti lipoproteinové konvertáze subtilisin/kexin 9 (PCSK9) ke statinové léčbě vede k další redukci rizika aterosklerotické kardiovaskulární choroby (ASKVO), které je přímo korelováno s dosaženou redukcí hladiny LDL-C. Dále tyto klinické studie jasně ukázaly, že čím nižší je dosažená hladina LDL-C, tím je nižší riziko kardiovaskulárních (KVO) onemocnění v budoucnu, bez spodního limitu pro hladinu LDL-C (efekt J-křivky). Navíc studie klinické bezpečnosti těchto dosažených velmi nízkých hladin LDL-C byly velmi ujišťující, ačkoliv je nutné další monitorování po delší časové úseky. U zvyšování hladiny cholesterol obsahujících vysocedenzních lipoproteinů (HDL a HDL-C) recentní studie ukazují, že současné terapie nevedou ke snížení rizika ASKVO. Na závěr lidské studie mendeliální randomizace demonstrovaly kritickou roli LDL-C a ostatních na cholesterol bohatých APOB obsahujících lipoproteinů ve tvorbě aterosklerotického plátu a souvisejících KVO onemocnění. Tudíž už neexistuje „LDL-C hypotéza“, ale zavedený fakt, že zvýšené hladiny LDL-C vedou kauzálně k ASKVO, a že snížení LDL částic a ostatních ApoB obsahujících lipoproteinů, co nejvíce je to možné, snižuje KVO onemocnění.

Cíle LDL-C stejně tak jako nové rizikové klasifikace včetně doporučení, které jsou obzvláště relevantní u vysoce a velmi vysoce rizikových pacientů, také rady k managementu pacientů, které by lékařům měly umožnit efektivně a bezpečně snížit KVO riziko úpravou lipidogramu, jsou zahrnuty v jednotlivých kapitolách doporučení.

## Východiska

---

### Epidemiologická analýza

Analýza se opírá o data spravovaná Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), která jsou sbírána v rámci Národního zdravotnického informačního systému (NZIS) a národních zdravotních registrů.

Hodnocena byla data za 6leté období 2012–2018, přičemž data z let 2010–2011 byla použita pro ověření historie pacienta a minimalizaci zkreslení způsobeného pacienty léčenými již v minulosti.

Incidenční data z let 2010–2011 mohou být nadhodnocena, jelikož někteří pacienti mohli být poprvé zařazení do cílové skupiny sekundární kardiovaskulární prevence již před rokem 2010. Za dřívější období nejsou data o léčbě k dispozici. Prevalenční data z let 2010–2011 mohou být naopak podhodnocena, jelikož není k dispozici dostatečná historie sledování pacienta.

Pacient cílové skupiny sekundární kardiovaskulární prevence je definován vykázaním alespoň jedné z uvedených diagnóz:

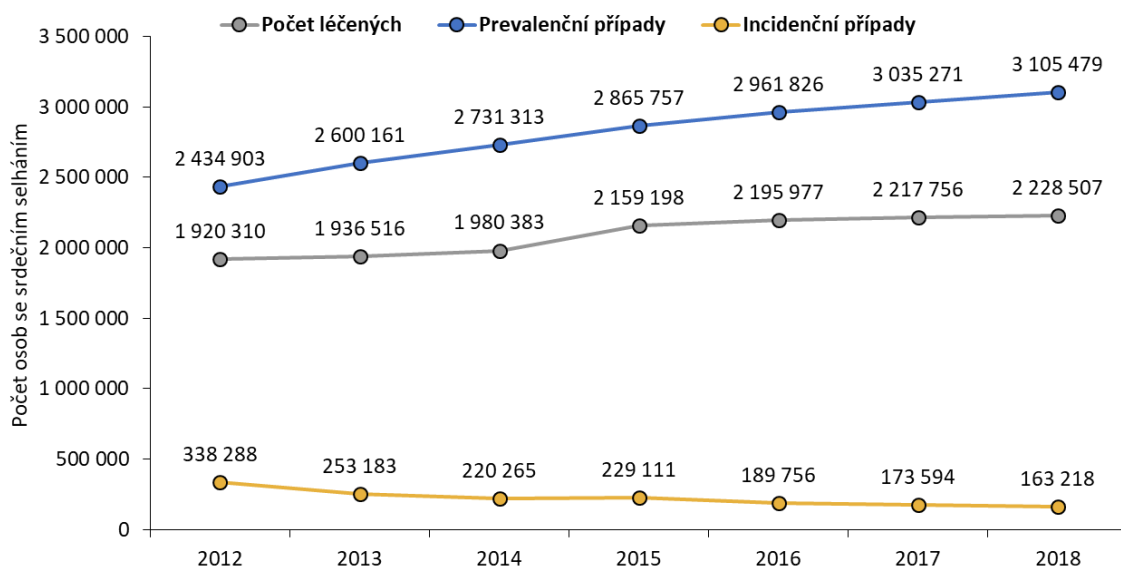
- E10 – E11 = Diabetes mellitus
- E78.2 = Smíšená hyperlipidémie
- I10 = Primární hypertenze
- I21 = Akutní infarkt myokardu
- I50.1 = Selhání levé komory

Do hodnocení nejsou zahrnuti pacienti, kteří zemřeli na jakoukoliv z výše zmíněných diagnóz, aniž by byli někdy v minulosti pro danou diagnózu léčeni.

Počet osob v cílové skupině sekundární kardiovaskulární prevence prezentuje graf č. 1, přičemž za incidenční případy jsou považovány osoby, u kterých byla v daném roce poprvé vykázána alespoň jedna ze zmíněných diagnóz definujících skupinu sekundární kardiovaskulární prevence. Za prevalenční případy jsou považovány osoby, u kterých byla vykázána alespoň jedna ze zmíněných diagnóz v daném roce nebo kdykoliv v minulosti a stále žijí ve sledovaném roce (data od roku 2010). Počet léčených odkazuje na počet všech osob, které mají vykázanou alespoň jednu ze zmíněných diagnóz v daném roce, a to bez ohledu na to, jestli v ambulantní nebo lůžkové péči. Počty mohou být ovlivněny nesprávným vykázaním diagnózy, např. v rámci diagnostiky.

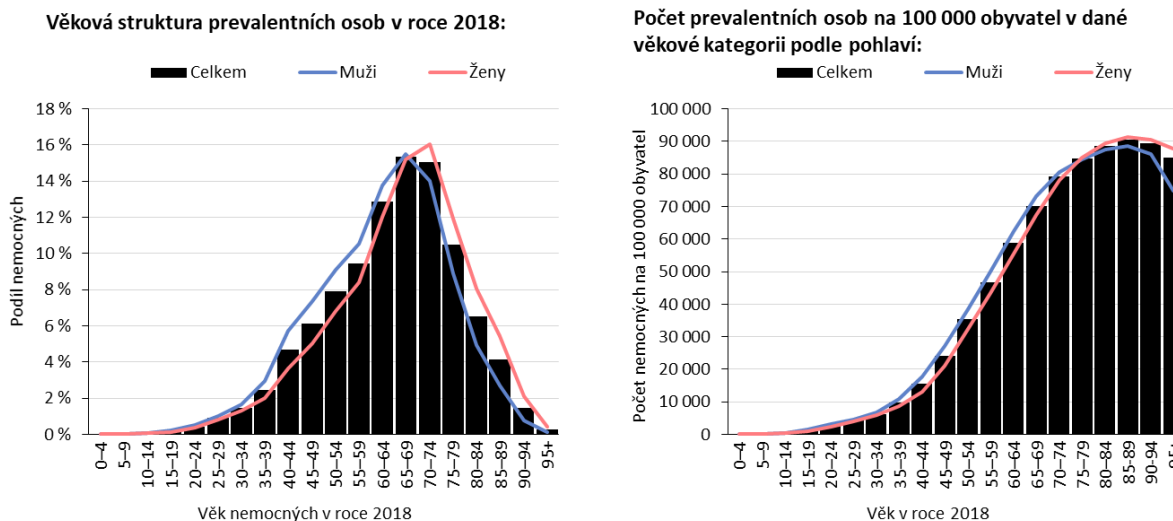
Počet incidenčních případů meziročně klesá v průměru o 11 % (může být ovlivněno tím, že část případů je ve skutečnosti incidenčních již před rokem 2010), počet prevalenčních případů meziročně narůstá v průměru o 4 % a u počtu léčených je průměrný meziroční nárůst 3 %.

**Graf 1:** Počet osob v cílové skupině sekundární kardiovaskulární prevence



Demografický profil osob s historií zařazení do skupiny sekundární kardiovaskulární prevence prezentuje osoby s historií zařazení do skupiny sekundární kardiovaskulární prevence v roce 2018 (N = 3 105 479). Z grafu č. 2 je patrné, že muži tvoří 48 % prevalentních ze skupiny sekundární kardiovaskulární prevence, ženy 52 %. Průměrný věk mužů je o 4 roky nižší než průměrný věk žen (62 vs. 66 let). Věkově specifická prevalence prudce narůstá se zvyšujícím se věkem obyvatelstva, přičemž nejvíce prevalentních osob je ve věku 65–69 let.

**Graf 2:** Demografický profil osob s historií zařazení do skupiny sekundární kardiovaskulární prevence

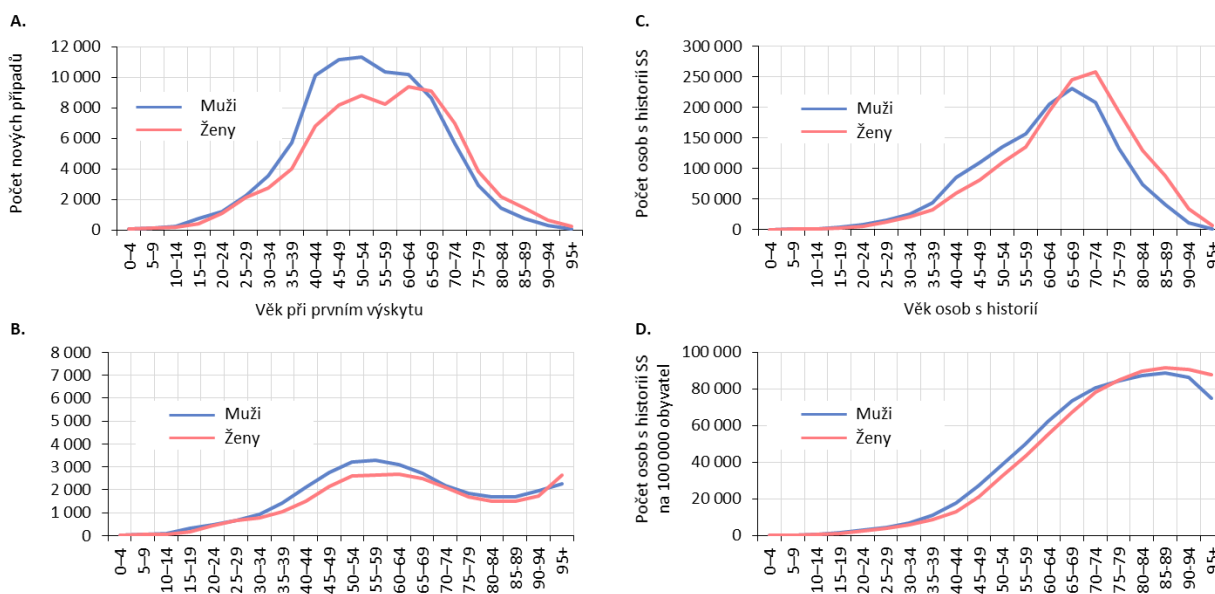


Věk	N (%)	Průměr (SD)	Medián (IQR)
<b>Muži</b>	1 490 549 (48 %)	62 (14)	63 (19)
<b>Ženy</b>	1 614 930 (52 %)	66 (14)	68 (19)
<b>Celkem ČR</b>	3 105 479 (100 %)	64 (14)	66 (19)

Věkově specifickou incidenci a bodovou prevalenci u osob s historií zařazení do skupiny sekundární kardiovaskulární prevence v roce 2018 (N = 3 105 479) prezentuje graf č. 3.



**Graf 3:** Věkově specifická incidence a bodová prevalence



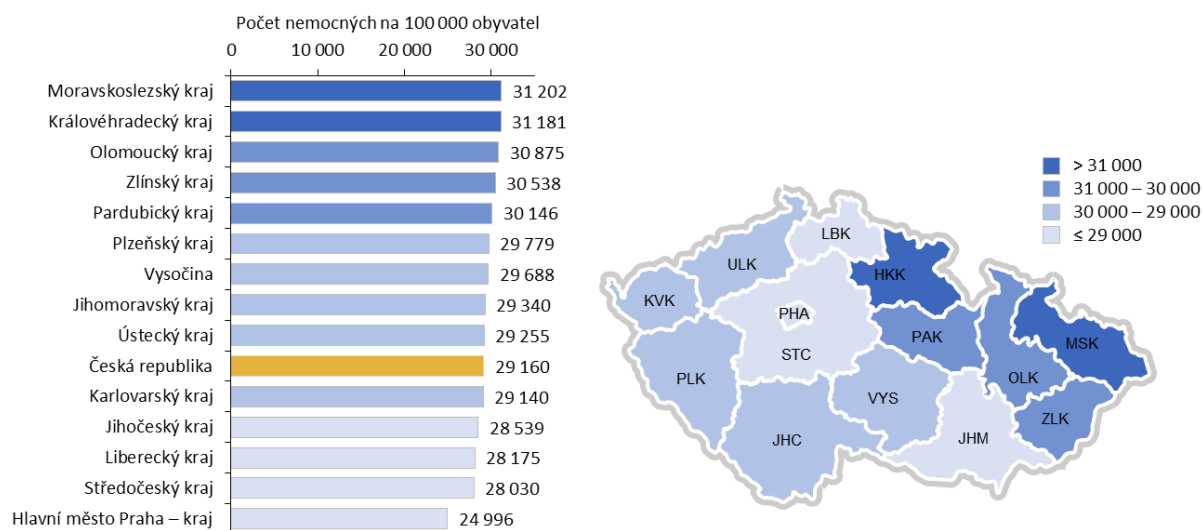
1

V České republice podle dat NRHZS v roce 2018 připadalo 29 160 osob z cílové skupině sekundární kardiovaskulární prevence na 100 000 obyvatel (29,2 % populace). Nejvyšší standardizovaný výskyt je v Moravskoslezském a Královéhradeckém kraji, naopak nejnižší počet zaznamenaných případů vzhledem k počtu obyvatel je ve Středočeském kraji a v Hlavním městě Praha, graf č. 4.

<sup>1</sup> Grafy znázorňují průměrný roční počet osob dle pohlaví a věku, kterým byla v roce 2018 poprvé vykázána alespoň jedna ze zmíněných diagnóz – A. absolutně a B. v přepočtu na 100 000 obyvatel daného pohlaví a věkové kategorie. Grafy znázorňují počet žijících osob v populaci ČR k 31. 12. 2018, které byly kdykoliv v minulosti zařazení do skupiny sekundární kardiovaskulární prevence – C. absolutně a D. v přepočtu na 100 000 obyvatel daného pohlaví a věkové kategorie.

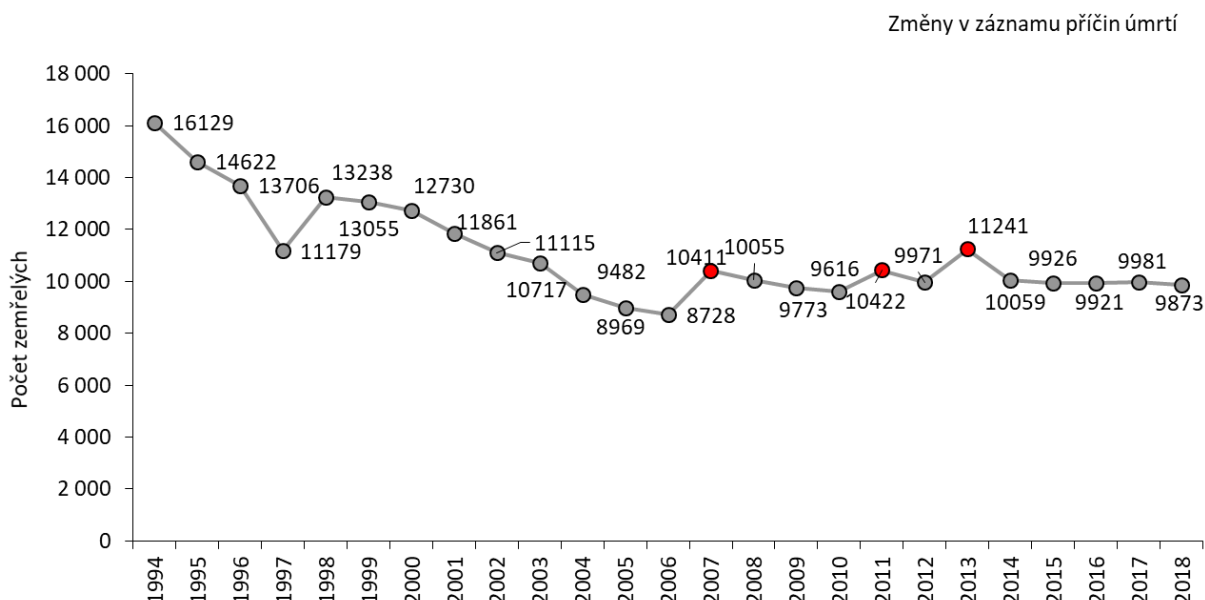
#### Graf 4: Počet osob skupiny sekundární kardiovaskulární prevence dle kraje bydliště

Počet osob s historií zařazení do skupiny primární kardiovaskulární prevence v přepočtu na 100 000 obyvatel daného kraje:



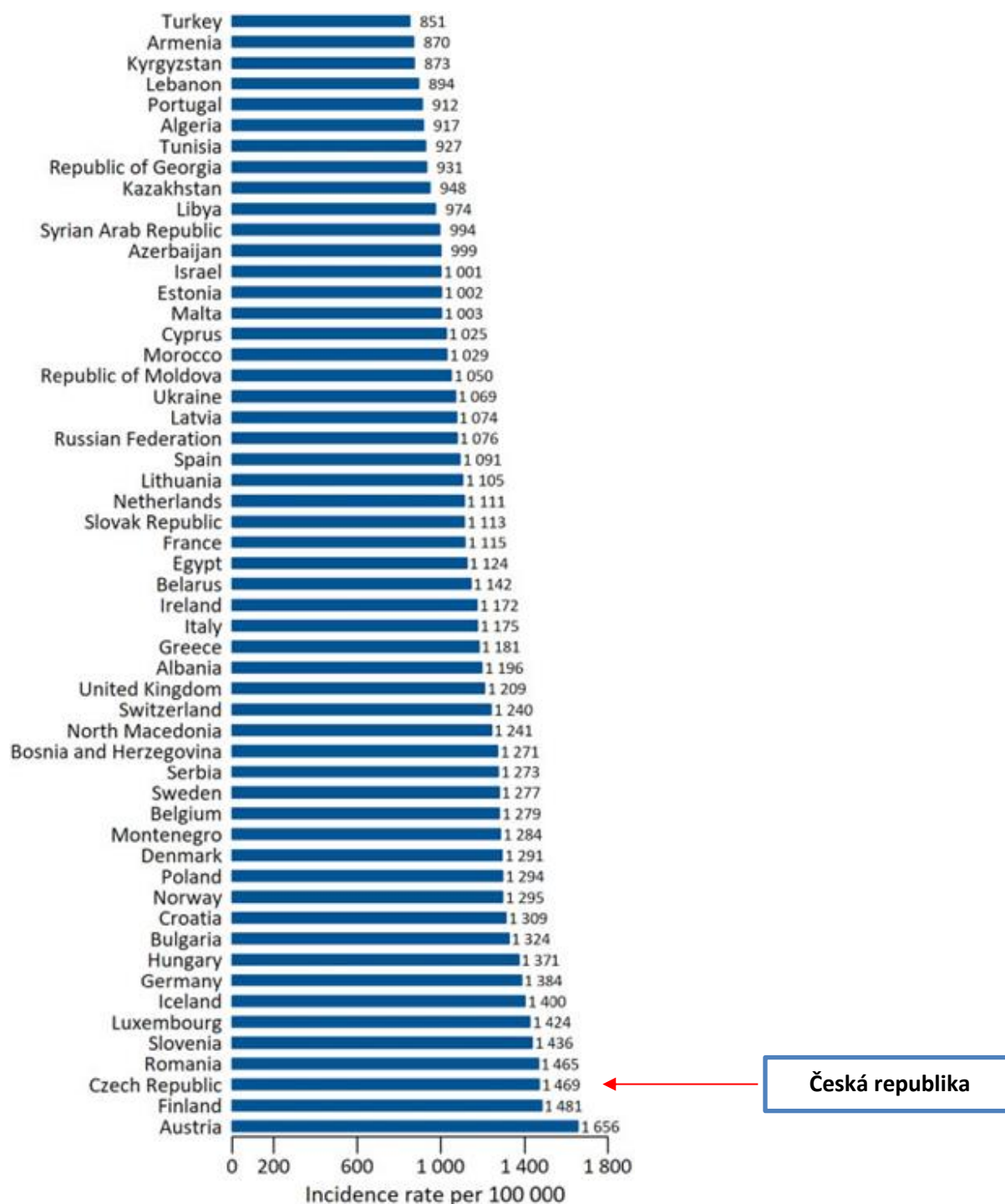
Počet zemřelých, kterým bylo jako výsledná úmrtnostní diagnóza vykázána některá diagnóza definující skupinu sekundární kardiovaskulární prevence, je v posledních letech konstantní, viz graf č. 5. Časový průběh je výrazně ovlivněn administrativními změnami, které mají vliv na mechanismus výběru výsledné úmrtnostní diagnózy – v roce 2007 vešly v platnost nové rozhodovací tabulky pro přiřazení výsledné úmrtnostní diagnózy, od roku 2011 funguje software IRIS pro automatické kódování příčiny úmrtí, v roce 2013 se změnila struktura formuláře LPZ aj.

#### Graf 5: Počet zemřelých osob, kterým bylo jako výsledná úmrtnostní diagnóza vykázána některá diagnóza definující skupinu sekundární kardiovaskulární prevence



Incidence KVO onemocnění standardizovanou na věk z roku 2017 celosvětově prezentuje graf 6.

**Graf 6:** Incidence KVO onemocnění standardizovaná na věk (2017)



Na základě epidemiologické analýzy a závěrů, které postupně prezentují postupné snižování mortality v ČR na KVO onemocnění je stále vysoká. ČR stále patří mezi nejrizikovější země EU z hlediska výskytu KVO onemocnění a je nutná mezioborová spolupráce – praktických lékařů, kardiologů a internistů.

Cílem doporučených postupů na národní úrovni je standardizace preventivních postupů, diagnosticko-terapeutických postupů a v dlouhodobém horizontu snížení KVO mortality minimálně o 5 % v průběhu 10 let.

## Guideline (klinické) otázky/oblasti

---

Klinický doporučený postup se zabývá komplexním přístupem zaměřeným na prevenci kardiovaskulárních onemocnění a je rozdělen na níže uvedené klinické oblasti dle stanovených PICO:

### **Klinická otázka č. 1 kapitola 1. a 2.:**

P: Všichni pacienti s rizikovými faktory vedoucími ke kardiovaskulárním onemocněním

I: Odhad celkového rizika, preventivní opatření zaměřená na podporu zdravého životního stylu

C: Srovnání výsledků preventivních opatření

O: Snížení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění

### **Klinická otázka č. 3:**

P: Individuální prevence u kardiovaskulárních onemocnění

I: Intervence rizikových faktorů (multimodální intervence se zaměřením na zdravý životní styl, fyzickou aktivitu, zvládání stresu a poradenství o psychosociálních rizikových faktorech)

C: Srovnání skupin

O: Vyhodnocení a snížení rizikových faktorů, kvalita života pacientů, osvojení zdravého životního stylu

### **Klinická otázka č. 4:**

P: Individuální prevence u pacientů s fibrilací síní, ischemickou chorobou srdeční, chronickým srdečním selháním, cerebrovaskulárním onemocněním, onemocněním periferních tepen

I: Zavedení systémových opatření, osvojení zdravého životního stylu

C: Srovnání skupin

O: Zdravé životní prostředí, snížení rizikových faktorů, kvalita života

### **Klinická otázka č. 5:**

P: Redukce kardiovaskulárních rizik realizovat na úrovni skupiny, komunity, regionu, státu nebo na celosvětové úrovni. Zdravotničtí pracovníci hrají důležitou roli při zastávání významu intervencí na populační úrovni

I: Systémová opatření, jako je úprava způsobů výroby produktů, omezení trhu a daně z nezdravých potravin, dotace na podporu zdravějších potravin a nutriční informace o produktu, lepší výběr zdravých potravin

C: Srovnání ve stanovených strategiích

O: Snížení rizika vzniku kardiovaskulárních onemocnění

#### **Klinická otázka č. 6:**

P: Prevence u pacientů v riziku kardiovaskulárních onemocnění v primární péči

I: Posouzení kardiovaskulárních rizikových faktorů a stanovení celkového rizika

C: Srovnání skupin

O: Stanovení nejúčinnější multidisciplinární péče, specializované programy, rehabilitace, snížení rizikových faktorů, kvalita života

#### **Následně bylo podle sekundárních vylučovacích a zahrnujících kritérií specifikováno:**

- Aktuálnost zdrojového KDP a doplněna aktualizace doporučení. [2]
- Metodika tvorby zdrojového KDP.

## Vyhledávání existujících relevantních KDP

---

Vyhledávání existujících klinických doporučených postupů bylo provedeno v níže uvedených databázích a zdrojích. Senzitivní vyhledávací strategie sestávala s klíčovými slovy: Blood pressure, Clinical settings, Diabetes, Healthy lifestyle, Prevention, Primary care, Psychosocial factors, Rehabilitation, Risk assessment, Risk management, Stakeholder.

Následovalo dvoufázové hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primární a sekundárnímu vylučovacímu a zahrnujícím kritériím.

### Zdroje vyhledávací strategie

- PubMed
- National Guidelines Clearinghouse (NGC)
- Guidelines International Network (G-I-N)
- Ontario Guidelines Advisory Committee (GAC) Recommended Clinical Practice Guidelines
- European Society for Medical Oncology
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI)
- National Institute for Clinical Evidence (NICE)
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)
- Canadian Agency for Drugs and Technology in Health
- Canadian Medical Association Infobase
- Food and Drug Administration
- Directory of evidence-based information Web sites
- Haute Autorité de Santé (HAS)
- CHU de Rouen - Catalogue & Index des Sites Médicaux Francophones (CISMef)
- Bibliotheque médicale AF Lemanissier
- Direction de la lutte contre le cancer - Ministère de la santé et des services sociaux du Québec
- SOR: Standards, Options et Recommendations
- Registered Nurses Association of Ontario
- Agency for Quality in Medicine
- Odborná lékařská společnost ČLS JEP
- Jiný:

## Výsledek vyhledávání

Senzitivní vyhledávací strategií a vyhledáváním ve výše uvedených 21 zdrojích byly identifikovány 2 klinické doporučené postupy. Na základě hodnocení relevance identifikovaných KDP vzhledem k primárním a sekundárním vylučovacím a zahrnujícím kritériím byly KDP zhodnoceny jako relevantní. Jedná se o KDP ESC z roku 2016 [1] a KDP ESC/EAS pro management dyslipidémie z roku 2019 [2]. Pro hodnocení kvality nástrojem AGREE2 byly použity obě výše uvedené doporučení.

Obě tyto odborné společnosti jsou jedinými v daném oboru v České republice, respektive v Evropské unii a mají dlouhou tradici (ESC založena 1950) a absolutní respekt mezi odborníky. Na tvorbě doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC guidelines) se podílejí stovky kardiologů z celé Evropy na úrovni národních kardiologických společností, pracovních skupin, asociací či councilů ESC. Členové odborné části pracovního týmu měli výrazný podíl na uvedených existujících doporučených postupech.

existuje relevantní KDP

je kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A) [3, 4]

→ adaptace KDP pomocí standardizovaného nástroje ADAPTE (Líčeník, Kurfürst, & Ivanová, 2013) [5]

není kvalitní po hodnocení nástroji AGREE II (Příloha A)

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového KDP

neexistuje relevantní KDP

existuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ update systematického review a tvorba nového KDP

neexistuje relevantní a kvalitní systematické review\*

→ tvorba nového KDP

*\* Provede se vyhledání systematického review v platformě EPISTEMONIKOS a v případě jeho dostupnosti následné zhodnocení standardizovaným nástrojem dle metodiky KDP*

## Kritické hodnocení existujících KDP

---

Bylo provedeno kritické zhodnocení nástrojem AGREE2 diagnostických a terapeutických postupů, včetně posouzení poměru risk-benefit.

**Hodnocení kvality:** Klinické doporučené postupy „ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines; European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)” byly hodnoceny čtyřmi hodnotiteli, dvěma kliniky a dvěma metodiky AGREE II nástrojem. Celkově byly hodnocené klinické doporučené postupy doporučeny k používání v praxi a jsou vhodné k adaptaci pro používání v České republice (viz Příloha A).

**Hodnocení aktuálnosti:** Doporučení byla vyhodnocena jako aktuální a vzájemně pokrývají všechny stanovené klinické otázky.

**Hodnocení obsahu:** Obsahově jsou KDP relevantní v celém rozsahu.

**Hodnocení vědecké validity:** Bylo provedeno hodnocení shody mezi vyhledávací strategií a výběrem vědeckých důkazů, na základě kterých byla formulována doporučení. Dále pak byla hodnocena shoda mezi vybranými vědeckými důkazy a tím, jak tvůrci tyto důkazy shrnují a interpretují; a v neposlední řadě mezi interpretací důkazů a doporučeními. Výsledek hodnocení shody: Selekce vědeckých důkazů podkládající doporučení v posuzovaném KDP vychází ze senzitivní a transparentně dokumentované vyhledávací strategie. Byla nalezena shoda mezi vědeckými důkazy a jejich interpretací a také mezi samotnou formulací doporučení.

**Hodnocení přijatelnosti a použitelnosti doporučení:** Doporučení byla hodnocena jako přijatelná a použitelná v kontextu českého zdravotnictví (viz Příloha A a B).



## Rozhodování o přijetí doporučení a základní popis metodiky adaptovaných KDP

Všichni členové týmu i panelu souhlasili s přijetím vybraných zahraničních KDP, včetně všech jejich doporučení vytvořených podle metodiky, která má s určitými nuancemi podobné charakteristiky jako metodika GRADE Working Group, ze které vychází Česká národní metodika tvorby KDP. Metodika pro formulaci a vydávání doporučených postupů ESC je podrobně popsána a dostupná na webových stránkách: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>

Doporučené postupy sumarizují a vyhodnocují dostupné důkazy s cílem pomáhat zdravotníkům v nabízení nejlepších léčebných strategií pro konkrétního pacienta s daným onemocněním. Doporučené postupy by měly zlepšovat rozhodování zdravotnických pracovníků v jejich každodenní praxi. Nicméně finální rozhodnutí u konkrétního pacienta musí být učiněno zodpovědným zdravotnickým pracovníkem ve spolupráci s pacientem a poskytovatelem péče, jak je zavedeno.

### Klasifikace úrovně vědeckých důkazů dle ECS

*Úroveň A* – Data pocházejí z více randomizovaných kontrolovaných studií nebo systematických review s meta-analýzami

*Úroveň B* – Data pocházejí z jedné randomizované kontrolované studie nebo z velkých nerandomizovaných klinických studií.

*Úroveň C* – Shoda názorů odborníků a/nebo malé studie, retrospektivní studie, registry.

**Tabulka 1. Síla doporučení a formulace:**

Třídy doporučení	Definice	Doporučená formulace
Třída I	Důkazy a/nebo všeobecný souhlas, že daná léčba je prospěšná, přínosná, účinná.	Je doporučeno/je indikováno.
Třída II	Rozporuplné důkazy a/nebo rozcházející se názory o přínosu/účinnosti léčby nebo procedury.	
Třída IIa	Váha důkazů/názorů ve prospěch přínosu/účinnosti.	Mělo by být zváženo.
Třída IIb	Přínos/účinnost méně doložen/a důkazy/názory.	Může být zváženo.
Třída III	Důkazy nebo obecná shoda, že daná léčba nebo procedura není přínosná/účinná a v některých případech může být i škodlivá.	Není doporučeno.

Česká národní metodika tvorby KDP je založena na celosvětově uznávaném přístupu GRADEworking group. Při srovnání a zjednodušení obou metodik, bychom mohli s jistou rezervou

a přijatelnou mírou rizika zkreslení transformovat klasifikační systém ESC a sílu doporučení dle ESC na GRADE úroveň vědeckého důkazu (viz Tabulka 2) a doporučení (viz Tabulka 3).

**Tabulka 2. Transformace stupně důkazu dle ESC na GRADE**

ESC	GRADE		
Úroveň důkazu	Úroveň důkazu	Kvalita důkazů	Vysvětlení
A	⊕⊕⊕⊕	Vysoká kvalita/high	Další výzkum <b>velmi nepravděpodobně</b> změní spolehlivost odhadu účinnosti.
B	⊕⊕⊕⊖	Střední kvalita/moderate	Další výzkum <b>pravděpodobně</b> může mít vliv na spolehlivost odhadu účinnosti a může změnit odhad.
-----	⊕⊕⊖⊖	Nízká kvalita/low	Další výzkum <b>velmi pravděpodobně</b> má důležitý vliv na spolehlivost odhadu a pravděpodobně změní odhad.
C	⊕⊖⊖⊖	Velmi nízká kvalita/very low	Jakýkoliv odhad účinnosti je <b>velmi nespolehlivý</b>

**Tabulka 3. Transformace modifikované verze GRADE do aktuální verze GRADE**

ESC		GRADE	
Třída doporučení	Vysvětlení	Síla doporučení	Symbol
I	Je doporučeno/je indikováno	Silné doporučení PRO	↑↑
II		Bez doporučení	?
IIa	Mělo by být zváženo	Slabé/podmíněné doporučení PRO	↑?
IIb	Může být zváženo		
-----	-----	Slabé/podmíněné PROTI	↓?
III	Není doporučeno	Silné doporučení PROTI	↓↓

## Střet zájmů

Odborníci tvořící doporučení poskytli prohlášení o všech vztazích, které by mohly být vnímány jako skutečné nebo potenciální riziko střetu zájmů. Jakékoliv změny v prohlášeních o vztazích, které nastaly během období psaní, byly oznámeny předsedům ESC a EAS a aktualizovány.

Potenciální střety zájmů týmu tvůrců tvořící adaptované doporučené postupy pro „Prevenici kardiovaskulárních onemocnění“ jsou uvedeny v příloze tohoto doporučení.

## Doporučení

Byla přijata/adoptována všechna doporučení ze zdrojových KDP [1, 2].

### 1. Co je prevence kardiovaskulárních onemocnění

#### Definice a zdůvodnění

Prevence kardiovaskulárních onemocnění (dále jen KVO) je definována jako koordinovaný soubor opatření cílených na celou populaci nebo jednotlivé osoby, zaměřený na omezení výskytu kardiovaskulárních onemocnění a jejich nežádoucích dopadů. KVO jsou i navzdory zlepšení léčby stále hlavní příčinou morbidit a mortality. Mortalita ischemické choroby srdeční (ICHS) adjustovaná na věk se od 80. let 20. století snížila, a to zejména v regionech s vysokými příjmy.

V současnosti je v mnoha zemích Evropy míra ICHS méně než poloviční ve srovnání se stavem na počátku 80. let 20. století. Jedná se o důsledek preventivních opatření, která zahrnují i úspěšnou změnu kuřácké legislativy.

Rozdíly mezi zeměmi však přetrvávají a prevalence mnoha rizikových faktorů, zejména obezity a diabetu mellitu (DM), se výrazně zvyšuje. Pokud by byla preventivní opatření zavedena podle doporučení, významně by to snížilo výskyt KVO. Znepokojující jsou tedy nejen přetrvávající rizikové faktory, ale i nedostatečně poskytovaná prevence. Prevenci je třeba provádět na různých úrovních: (i) v celé populaci podporováním zdravé životosprávy a (ii) na úrovni jednotlivců (u pacientů se středním a vysokým rizikem KVO nebo u pacientů se známým KVO) změnou životosprávy (např. nevhodné diety, fyzická inaktivita, kouření) a ovlivněním KVO rizikových faktorů, jako je zvýšení hodnot lipidů nebo krevního tlaku. Prevence KVO je účinná; odstranění rizikových návyků by umožnilo předejít alespoň 80 % KVO a dokonce 40 % nádorových onemocnění.

#### Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních onemocnění

##### Hlavní poselství:

- Prevence KVO, ať už prováděním změn životního stylu nebo užíváním medikace, je nákladově efektivní v mnoha scénářích, včetně populačního přístupu a v opatřeních zaměřených na vysoce rizikové jedince.
- Nákladová efektivita závisí na několika faktorech, mezi které patří míra základního rizika KVO, náklady na léky nebo jiné intervence, úhradové podmínky a implementace preventivních strategií.

##### Doporučení k nákladově efektivní prevenci kardiovaskulárního onemocnění

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Opatření zaměřená na podporu zdravého životního stylu na úrovni populace by měla být zvážena.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?

V roce 2009 činily náklady spojené s KVO 810 miliard EUR, což představuje 9 % celkových výdajů na zdravotní péči v celé Evropské unii (EU). Proto KVO onemocnění představuje pro společnost značnou ekonomickou zátěž a je nezbytné zavádět účinná preventivní opatření. Existuje konsenzus ve prospěch přístupu, který kombinuje strategie ke zlepšení KVO zdraví celé populace se specifickými opatřeními u osob se zvýšeným KVO rizikem nebo se známým KVO. Většina studií posuzujících nákladovou efektivitu prevence KVO kombinuje důkazy z klinického výzkumu se simulačními studii. Údaje o nákladové efektivnosti z randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) jsou relativně vzácné. Nákladová efektivita silně závisí na parametrech, jako je věk zkoumané populace, celkové populační KVO riziko a náklady na intervence. Výsledky získané v jedné zemi proto nemusí platit v jiné zemi. Kromě toho mohou změny, jako je zavedení generických léků, výrazně změnit efektivitu vydaných nákladů. Podle WHO by změna hospodaření a úprava životního prostředí mohla snížit KVO ve všech zemích za méně než 1 USD na 1 osobu za rok.

Ve zprávě Národního institutu pro péči o zdraví (NICE) se odhaduje, že britský národní program snižující KVO riziko populace o 1 % by předešel 25 000 případů KVO a vedl by k úsporám ve výši 40 milionů Eur/rok. Úmrtnost na KVO by mohla být snížena pouze mírnou redukcí rizikových faktorů, například samotným zavedením osmi dietních priorit by mohla KVO mortalita klesnout na polovinu.

V posledních třech desetiletích je více než polovina dosažené redukce KVO mortality připisovaná ovlivnění rizikových faktorů v populaci, a to především snížení hladin cholesterolu, krevního tlaku (TK) a omezení kouření. Tento příznivý trend je částečně nahrazován navýšením dalších rizikových faktorů, zejména rozšířením obezity a DM 2. typu. Stárnutí populace také zvyšuje míru KVO. Několik intervencí na úrovni populace účinně změnilo životní styl jednotlivců. Například zvýšené povědomí o tom, jak zdravý životní styl pomáhá předcházet KVO, pomohlo omezit kouření a snížit hladinu cholesterolu. Intervence životního stylu působí na několik rizikových faktorů KVO a měla by být užitá před nebo ve spojení s farmakologickou terapií. Také se ukázalo, že vhodné právní předpisy zaměřené na snižování obsahu solí a trans mastných kyselin v potravinách a kouření jsou nákladově efektivní v prevenci KVO. Snižování hladiny cholesterolu pomocí statinů a zlepšení kontroly TK jsou nákladově efektivní, pokud jsou zaměřeny na osoby ve vysokém KVO riziku.

Důležité je zmínit, že značná část pacientů užívajících farmakoterapii snižující lipidy nebo TK mají nedostatečnou compliance k léčbě, nebo nedosahují terapeutických cílů, s klinickými a ekonomickými důsledky.

**Chybějící důkazy:** Většina studií zaměřených na hodnocení nákladové efektivity vychází ze simulací. Je zapotřebí více údajů, zejména z randomizovaných kontrolovaných studií.

## 2. Kdo bude mít z prevence prospěch? Kdy a jak hodnotit riziko a stanovovat priority

### Odhad celkového kardiovaskulárního rizika

Všechny současné doporučené postupy pro prevenci KVO v klinické praxi doporučují posuzovat celkové riziko KVO, protože ateroskleróza je obvykle důsledkem působení řady rizikových faktorů. Prevence KVO u jednotlivce by měla být přizpůsobena jeho celkovému KVO riziku: čím vyšší je riziko, tím intenzivnější by měla být opatření. Důležitost odhadování celkového KVO rizika u zjevně zdravých osob před rozhodnutím o preventivních opatřeních je ilustrována na doplňkovém obrázku A a v tabulce 4 z grafu SCORE ([high-Risk Systemic Coronary Risk Estimation](#)). Je zde ukázáno, že u osoby s hladinou cholesterolu 7 mmol/l může být 10krát nižší KVO riziko než u osoby s hladinou cholesterolu 5 mmol/l, v případě, že první osoba byla žena a druhá je muž, hypertonik a kuřák.

Nedávná metaanalýza zaměřená na snižování KVO rizika farmakoterapií arteriální hypertenze podporuje koncepci, že absolutní snížení rizika je výraznější u jedinců s vyšším výchozím rizikem. To bylo potvrzeno v další metaanalýze, která také ukázala vyšší reziduální riziko během léčby osob s vyšším základním rizikem, tyto nálezy podporují časnější zavádění intervencí. Lékaři často požadují stanovení prahových hodnot pro indikaci k určité intervenci, což je problematické, protože riziko je kontinuum a neexistují žádné prahové hodnoty, nad nimiž bychom mohli automaticky zahájit léčbu, nebo pod kterým už není užitečná úprava životního stylu. Rizikové kategorie uvedené dále v této sekci mají pomoci lékařům při jednání s jednotlivými pacienty. Ačkoli osoby v nejvyšším riziku nejvíce profitují z ovlivnění rizikových faktorů, většina úmrtí ve společnosti pochází ze skupin obyvatelstva s nižším KVO rizikem. Je to způsobeno jednoduše tím, že početně převyšují skupinu osob ve vysokém riziku. Je tedy nutné, aby strategie prevence pro jednotlivce s vysokým rizikem byla doplněna opatřeními v oblasti veřejného zdraví s cílem povzbudit zdravý životní styl a snížit populační úroveň KVO rizikových faktorů. Je nezbytné, aby kliničtí lékaři mohli rychle posoudit KVO riziko, a to navíc s dostatečnou přesností. Z toho důvodu byl vytvořen graf rizika používaný v doporučených postupech z let 1994 a 1998. Tento graf, jenž byl vyvinut z konceptu propagovaného Andersonem, používal věk, pohlaví, kouření, krevní cholesterol a systolický TK (SBP) k odhadu desetiletého rizika první fatální, nebo nefatální KVO příhody. Vzhledem k problémům s tímto grafem, které jsou nastíněny v doporučených postupech čtvrté společné pracovní skupiny, byl vytvořen v současnosti doporučený systém SCORE, který odhaduje 10leté riziko fatálního KVO u daného jednotlivce. Grafy SCORE byly vyvinuty k odhadu rizika jak u vysoce, tak u nízkorizikového evropského obyvatelstva; použitelnost na nekavkazské části populace nebyla zkoumána.

**Tabulka 4:** Vliv kombinací rizikových faktorů na KVO riziko

Pohlaví	Věk	Cholesterol (mmol/l)	Systolická tlak krve (mmHg)	Kuřák	Riziko (10leté riziko fatálního KVO)
Ž	60	7	120	Ne	2 %
Ž	60	7	140	Ano	5 %
M	60	6	160	Ne	9 %

M	60	5	180	Ano	21 %
---	----	---	-----	-----	------

## Kdy posuzovat celkové kardiovaskulární riziko?

### Doporučení pro odhad kardiovaskulárního rizika

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se systematické hodnocení KVO rizika u jedinců se zvýšeným KVO rizikem, tj. u osob s rodinnou anamnézou předčasného KVO, familiární hyperlipidémií, s hlavními KVO rizikovými faktory (např. kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus nebo dyslipidémie) nebo s komorbiditami zvyšujícími KVO riziko.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se opakovat hodnocení KVO rizika každých 5 let a častěji u osob s KVO rizikem blízko rozhodující hranice pro zahájení léčby.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Systematické hodnocení KVO rizika může být zváženo u mužů starších 40 let, žen starších 50 let nebo postmenopauzálních žen bez známých KVO rizikových faktorů.	C	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Nedoporučuje se provádět systematické hodnocení KVO rizika u mužů mladších 40 věk a žen mladších 50 let bez známých KVO rizikových faktorů.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Zkratky: KVO – kardiovaskulární onemocnění, jednotně v celém KDP

Screening představuje identifikaci nerozpoznaného onemocnění, nebo v tomto případě zvýšeného rizika KVO u asymptomatických jedinců. Posouzení nebo screening KVO rizik lze provádět oportunisticky, nebo systematicky. Oportunistický screening znamená pátrání bez předdefinované strategie. Provádí se, když nastane příležitost (např. když jednotlivec konzultuje z jakéhokoli důvodu svého praktického lékaře). Systematický screening lze provádět jako součást screeningového programu celé populace nebo v cílených subpopulacích, například u osob s rodinnou anamnézou předčasného KVO nebo familiární hyperlipidémie. Přestože by bylo ideální posoudit riziko u všech dospělých osob, v mnoha společnostech to není praktické. Rozhodnout u koho provést screening musí jednotlivé země samostatně v závislosti na dostupných zdrojích. V metaanalýze byly kontroly cholesterolu, TK, BMI a kouření prováděné praktickými lékaři účinné při zlepšování výsledků, zejména u vysoce rizikových osob. Velká studie o hodnocení KVO rizik v obecné populaci zjistila, že ačkoli došlo k celkové redukci rizikových faktorů, nebyl pozorován dopad na výsledky na úrovni populace. Cochrane provedl review z dostupných randomizovaných klinických studií, využívajících poradenství nebo vzdělávání k ovlivnění KVO rizikových faktorů u dospělé populace, profesních skupin nebo osob se specifickými rizikovými faktory (tj. DM, hypertenze). Ve výsledku došlo pouze k mírnému zlepšení rizikových faktorů a následné intervence nesnížily celkovou nebo KVO mortalitu u široké veřejnosti, ale došlo ke snížení mortality u vysoce rizikových hyperteniků a diabetiků. Ačkoli byl zdokumentován přínos léčby asymptomatických onemocnění, jako je vysoký krevní tlak, diabetes mellitus a dyslipidémie ve snížení mortality a morbidit, Cochrane review z dostupných studií ukazuje, že populačně zaváděné vyšetřování (včetně screeningu) nesnižuje celkovou nebo KVO mortalitu a morbiditu v populaci. Většina studií však byla provedena před třemi až čtyřmi dekadami, bez možnosti moderního přístupu v intervenci rizikových faktorů. Možná by užití farmakoterapie, vedle intervence životního stylu, která byla hlavní součástí většiny studií v minulosti, zlepšilo účinnost. Doporučení většinou kombinují oportunistický a systematický screening. Screening u lidí s relativně nízkým KVO rizikem není příliš účinný ve snižování



rizika rozvoje KVO. Náklady na takové screeningové programy jsou vysoké a tyto zdroje mohou být lépe využity u lidí s vyšším KVO rizikem nebo se známým KVO. V mnoha zemích mají praktičtí lékaři jedinečnou roli při identifikaci osob ohrožených rozvojem KVO a při posuzování vhodné intervence.

Dle modelů založených na evropském prospektivním vyšetřování souboru pacientů Cancer-Norfolk (EPIC-Norfolk) byla národní strategie National Health Service (NHS) pátrat po KVO rizicích u všech dospělých ve věku 40–74 let stejně účinná v předcházení novým případům KVO jako vyšetření 60 % populace s nejvyšším rizikem podle integrovaného rizikového skóre, a navíc byla potenciálně úspornější. Při zavádění screeningových programů, nevyjímaje screening KVO rizik, máme obavu z potenciálního poškození pacientů. Falešně pozitivní výsledky mohou přinést zbytečné obavy pacienta a zbytečné lékařské ošetření. Falešně negativní výsledky mohou naopak vést k falešnému pocitu bezpečí a nedostatku motivace ke změně životního stylu. Současné údaje však naznačují, že účast na KVO screeningu nevyvolává u vyšetřovaných osob zvýšené obavy. Je zapotřebí dalšího výzkumu v otázce, jak určité podskupiny, jako jsou starší lidé, sociálně slabí a etnické menšiny, reagují na screening. Navzdory omezeným důkazům tyto doporučené postupy podporují systematický přístup k hodnocení KVO rizika se zaměřením na populace, u nichž je pravděpodobné vyšší KVO riziko, jako jsou například rodiny s předčasným výskytem KVO. Systematické hodnocení KVO rizika u mužů do 40 let a u žen do 50 let bez známých KVO rizikových faktorů se proto nedoporučuje. Screening u povolání vystavující další osoby riziku, jako jsou např. řidiči autobusu a piloti, by mohlo být rozumné, stejně jako screening KVO rizikových faktorů u žen před předepsáním orální antikoncepce, ačkoliv nemáme o prospěšnosti důkazy. Kromě výše uvedených případů se systematické hodnocení KVO rizika u dospělých do 40 let bez jiných známých rizikových faktorů KVO nedoporučuje z důvodu nízké nákladové efektivity. Systematické hodnocení KVO rizika lze zvážit u dospělých mužů ve věku nad 40 let a u žen ve věku nad 50 let nebo v postmenopauzálním období i přes absenci rizikových faktorů KVO. Hodnocení rizik není jednorázovou událostí; mělo by se to opakovat například každých 5 let

## Jak odhadnout celkové kardiovaskulární riziko?

### Hlavní poselství:

- Kardiovaskulární riziko u zdravých osob je obecně důsledkem mnoha vzájemně se ovlivňujících rizikových faktorů. Přístup k prevenci je tedy založen na hodnocení celkového KVO rizika.
- SCORE, které odhaduje 10leté riziko fatálního KVO, je doporučeno vypočítat pro hodnocení rizik a může pomoci při rozhodování o logickém řízení léčby a může pomoci zabránit nedostatečným, nebo nadměrným opatřením. Validované místní systémy odhadu KVO rizik jsou užitečnou alternativou ke SCORE.
- Osoby s automaticky přiřazeným vysokým až velmi vysokým KVO rizikem (tabulka 5) nevyžadují výpočet skóre, ale okamžitou intervenci rizikových faktorů.
- U mladších osob může nízké absolutní riziko skrýt velmi vysoké relativní a použití tabulky relativního rizika nebo výpočet jejich kardiovaskulárního věku může pomoci poukázat na nutnost intenzivních preventivních opatření.
- I když jsou ženy vystaveny nižšímu KVO riziku než muži, riziku se nevyhnou a je fakticky spíše o 10 let odloženo



- Hodnocení celkového rizika umožňuje flexibilitu; pokud nelze dosáhnout ideálního stavu s jedním rizikovým faktorem, může zvýšená snaha u jiného rizikového faktoru celkové riziko snížit.

#### Doporučení, jak odhadovat kardiovaskulární riziko

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Odhad celkového KVO rizika použitím skórovacího systému, jako je např. SCORE, je doporučen pro starší 40 let, pokud nejsou už automaticky zařazeni jako vysoce riziková nebo velmi vysoce riziková se známým KVO, DM (diabetes mellitus u starších 40 let), onemocněním ledvin nebo výrazně zvýšeným jedním rizikovým faktorem.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

**Tabulka 5:** Současně užívané systémy k odhadu rizika rozvoje KVO u zdravých dospělých osob

	Framingham	SCORE	ASSIGN – SCORE	QRISK & QRISK	PROCAM	Pooled Cohort Studies Equations	CUORE	Globorisk
<b>Data</b>	Prospektivní studie: Framingham Heart Study a Framingham offspring study. Nejnovější verze obsahuje obojí	12 prospektivních studií	SHHEC Prospektivní studie	QRISK & QRISK database	Prospektivní studie	4 prospektivní studie: ARIC, CHS, CARDIA, Framinghamská studie	CUORE	8 prospektivních studií (Atherosclerosis Risk in Communities, Cardiovascular Health Study, Framingham Heart Study original cohort and offspring cohort, Honolulu Program, Multiple Risk Factor Intervention Trial, Puerto Rico Heart Health Program, and Women's Health Initiative Clinical Trial)
<b>Populace</b>	Obecná populace, Framingham,	12 prospektivních studií z	Náhodný vzorek z	Data shromážděná od 1993–	zdraví zaměstnanci	Baselines 1987-89 (ARIC), 1990 a	1980s a 1990s	8 prospektivních stu-

	Framingham	SCORE	ASSIGN – SCORE	QRISK & QRISK	PROCAM	Pooled Cohort Studies Equations	CUORE	Globorisk
	Massachusetts, USA.	11 Evropských zemí	obecné populace ve Skotsku	2008 od praktických lékařů		1992-3 (CHS), 1985-6 (CARDIA), 1968-1971, 1971-1975, 1984-1987 (Framingham)		díí ze severní Ameriky
<b>Velikost souboru</b>	3969 mužů and 4522 žen	117 098 mužů and 88 080 žen	6540 mužů a 6757 žen	1.28 milionu (QRISK1) 2.29 milionu (QRISK2)	18 460 mužů a 8515 žen	11 240 bílých žen, 9 098 bílých mužů, 2641 Afro-Američanek žena 1647 Afro-američanů mužů	7520 mužů a 13 127 žen	33 323 mužů a 16 806 žen
<b>Vypočítaná jednotka</b>	původně 10leté riziko KVO. Nejnovější verze: 10leté riziko KVO. NCEP ATP III verze: 10leté riziko těžkých koronárních událostí	10letá riziko úmrtí z KVO příčiny	10leté riziko KVO události	10leté riziko KVO události	Dva samostatné skórovací systémy kalkulující 10leté riziko velkých koronárních událostí a ischemických CMP	riziko 10leté aterosklerotické KVO události. Celoživotní KVO riziko	10leté riziko rozvoje události (myokard infarkt nebo CMP)	10leté riziko fatálního kardi-ovaskulárního onemocnění
<b>Rozložení věku</b>	30–75	40–65	30–74	35–74	20–75	20–79	35–69	40–84
<b>Pro-měnné</b>	Pohlaví, věk, cholesterol, HDL-C, kouření, systolické TK, DM, léčba arteriální hypertenze	Pohlaví, věk, celkový cholesterol nebo celkový	Pohlaví, věk, celkový cholesterol, HDL-C, systolický	QRISK1 – pohlaví, věk, poměr celkového cholesterolu a poměr HDL-C,	Věk, pohlaví, LDL-C, HDL-C, DM, kouření, systolický TK	Věk, pohlaví, rasa, celkový cholesterol, HDL-C, systolický TK, antihypertenzivní	Věk, pohlaví, systolický TK, celkový cholesterol, HDL-C,	Věk, pohlaví, kouření, celkový cholesterol, DM, systolický TK

	Framingham	SCORE	ASSIGN – SCORE	QRISK & QRISK	PROCAM	Pooled Cohort Studies Equations	CUORE	Globorisk
		cholesterol / Poměr HDL-C, Systolický TK, kouření. Verze pro použití ve vysokém a nízkém riziku země	TK, kouření – nekouření, DM, depresivní index, rodinná anamnéza	systolický TK, kouření, DM, rodinná anamnéza, BMI, terapie arteriální hypertenze, etnicita a chronická onemocnění		léčba, DM, kouření	antihypertenzivní terapie a kouření	
<b>Doporučené pokyny</b>	NCEP guidelines, Canadian CV guidelines, other national guidelines recommended adapted versions including New Zealand	European Guidelines n CVD Prevention	SIGN	NICE guidelines on lipid modification, QRISK Lifetime recommended by JBS3 guidelines	International task Force for Prevention of Coronary Disease Guidelines	2013 AHA ACC Guideline on the assessment of CVD risk		

## Desetileté kardiovaskulární riziko

Mnoho systémů pro hodnocení KVO rizik je použitelných u zdravých jedinců (tabulka 6), včetně Framingham, SCORE, ASSIGN (model odhadu KVO rizika od „Scottish Intercollegiate Guidelines Network“), Q-Risk, PROCAM (Prospektivní kardiovaskulární Munster studie), CUORE, the Pooled Cohort equations, Arriba a Globorisk. V praxi se většina systémů odhadu rizik chová podobně, při užití v populaci srovnatelné s takovou, ze které byl skórovací systém odvozen. Od roku 2003 evropské doporučené postupy k prevenci KVO v klinické praxi doporučují použití systému SCORE, protože je založen na rozsáhlých reprezentativních souborech evropského obyvatelstva. Funkčnost systému SCORE byla externě ověřena.

Tabulka 6 uvádí výhody systému SCORE, který odhaduje 10leté riziko fatální aterosklerotické události. Jsou zahrnuty všechny položky mezinárodní klasifikace nemocí (MKN), o nichž lze důvodně předpokládat, že jsou aterosklerotické, včetně ICHS, CMP a aneurysmatu břišní aorty.

V minulosti většina systémů odhadovala pouze riziko ICHS; v poslední době se však řada skórovacích systémů odhadu rizika změnila, aby byly zahrnuty všechny KVO.

Využití KVO mortality namísto součtu fatálních a nefatálních KVO událostí bylo úmyslné, i když ne všeobecně oblíbené. Míra nefatálních událostí je zásadně závislá na užitých definicích a metodách užitých při jejich diagnostice. Použití mortality dále umožňuje re-kalibraci, aby bylo možné počítat s časovými trendy v KVO mortalitě. Jakýkoli systém odhadu rizik bude v zemích, kde úmrtnost klesá, nadhodnocovat riziko a v zemích, kde klesá, podceňovat. Jsou-li k dispozici kvalitní data, aktuální úmrtnost a údaje o prevalenci rizikových faktorů, lze provést re-kalibraci, která zohlední změny.

V případě nefatálních událostí to není umožněné. Z těchto důvodů byly vytvořeny grafy KVO úmrtnosti, které byly znovu kalibrovány pro řadu evropských zemí. Riziko celkových fatálních a nefatálních příhod je přirozeně vyšší a kliničtí lékaři často požadují, aby bylo vyčísleno. Data SCORE naznačují, že celkové riziko KVO je u mužů přibližně třikrát vyšší než riziko fatálního KVO. Hodnota SCORE rovna 5% riziku fatálního KVO tedy odpovídá 15% celkovému riziku rozvoje KVO (fatálního plus nefatálního), u žen je toto riziko čtyřnásobné. U starších osob je naopak méně než trojnásobné, protože první událost je s vyšší pravděpodobností fatální. Jak je uvedeno v úvodu, určení prahových hodnot k zavedení určité intervence je problematické, protože riziko je kontinuum a neexistuje žádný práh, při kterém je například farmakoterapie automaticky indikovaná. Je samozřejmé, že rozhodnutí o zahájení léčby by mělo být také založeno na preferencích pacienta.

**Tabulka 6:** Výhody a limitace používání SCORE rizikové tabulky

<p><b>Výhody:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Intuitivní, snadno použitelný nástroj.</li><li>• Zavádí společnou základnu pro posuzování KVO rizika zdravotnickými pracovníky.</li><li>• Umožňuje objektivnější posouzení rizika.</li><li>• Zohledňuje multifaktoriální povahu KVO.</li><li>• Umožňuje flexibilitu v řízení; pokud nemůže být dosaženo ideální úrovně rizikového faktoru, lze celkové riziko stále snížit snížením dalších rizikových faktorů.</li><li>• Zabývá se problémem nízkého absolutního rizika u mladých lidí s více rizikovými faktory: schéma relativního rizika pomáhá ilustrovat, jak může být mladý člověk s nízkým absolutním rizikem ohrožen podstatně vysokým a redukovatelným relativním rizikem; výpočet „kardiovaskulárního věku“ pacienta může být také užitečné.</li></ul>
<p><b>Limitace:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Odhaduje riziko fatálního, ale ne celkového (fatálního + nefatálního) KVO rizika z důvodů uvedených v textu.</li><li>• SCORE je přizpůsobeno, aby vyhovovalo různým evropským populacím, ale ne jiným etnické skupinám v těchto populacích.</li><li>• Je omezeno na hlavní determinanty rizika.</li><li>• Ostatní systémy mají sice více funkcí, ale jejich využití ve více zemích je nejisté.</li><li>• Omezené věkové rozmezí (40–65 let).</li></ul>

Specifický problém se týká mladých lidí s vysokou úrovní rizikových faktorů, kde nízké absolutní riziko může skrývat velmi vysoké relativní riziko vyžadující intenzivní změny životního stylu. Níže je uvedeno několik doporučení ke komunikaci o KVO riziku s mladšími lidmi (viz také oddíl 2.5.1). Patří sem použití grafu relativního rizika, určení kardiovaskulárního věku nebo vyčíslení „celoživotního rizika“. Cílem je

sdělit, že změny životního stylu mohou podstatně snížit relativní riziko a také snížit riziko, které přichází se stárnutím.

Další problém se týká starších lidí. V některých věkových kategoriích bude mít většina, zejména mužů, odhadované riziko fatálního KVO vyšší než 5–10 %, a to pouze na základě věku (a pohlaví), i když nejsou jiné rizikové faktory výrazné. To by mohlo vést k nadměrnému užívání medikace u starších osob. Je třeba poznamenat, že z randomizovaných kontrolovaných studií máme o farmakoterapii starších osob pouze omezené důkazy. Role lipoproteinového cholesterolu s vysokou hustotou (HDL-C) při odhadu rizika byla systematicky zkoumaná pomocí databáze SCORE.

Celkově HDL-C má skromný, ale užitečný efekt při určování odhadu rizika, ale nemusí to být patrné u některých populací s nízkým rizikem. Hodnocení HDL-C je obzvláště důležité na úrovních rizika těsně pod 5 %, tj. pod prahem pro intenzivní intervence KVO rizika, kde bude pro mnoho osob s nízkým HDL-C užitečné pracovat na redukci rizikových faktorů. Grafy SCORE obsahující HDL-C jsou znázorněny na doplňkových obrázcích B–I. V těchto grafech je HDL-C vždy využit. Elektronická verze SCORE, [HeartScore](#), byla upravena tak, aby vždy zohledňovala HDL-C, a je tedy přesnější. Role triglyceridu v plazmě jako prediktoru KVO byla diskutována mnoho let. Vztah hladiny triacylglycerolů odebraných nalačno má dle univariabilních analýz vztah k riziku, ale jejich pozorovaný efekt je zmírněn adjustací dalšími faktory, zejména HDL cholesterolem.

Brát v potaz další rizikové faktory, jako je tělesná hmotnost, rodinná anamnéza a moderní rizikové markery, je v rámci omezení papírové tabulky obtížné. Je však třeba zdůraznit, že ačkoli bylo identifikováno mnoho dalších rizikových faktorů, jejich příspěvek je velmi mírný, a to jak k absolutním odhadům KVO rizika, tak pokud jde o re-klasifikaci jednotlivce do jiné rizikové kategorie (tabulka 7).

Tabulky SCORE jsou na obrázcích 1–4, včetně zobrazení relativních rizik (obrázek 3). Následují pokyny pro jejich použití. Upozorňujeme, že obrázek 3 ukazuje relativní, nikoli absolutní riziko. Osoba v pravém horním rámečku s více KVO rizikovými faktory má tedy dvanáctkrát větší riziko než osoba vlevo dole s normálním rizikem. To může být užitečné při poskytování doporučení mladému člověku s nízkým absolutním, ale vysokým relativním rizikem o potřebě změnit životní styl.

**Tabulka 7:** Příklady modifikátorů rizika, které pravděpodobně budou mít potenciál re-klasifikovat pacientovo KVO riziko (viz následující text pro další podrobnosti)

Sociálně-ekonomické postavení, sociální izolace nebo nedostatek sociální podpory.
Rodinná anamnéza předčasného KVO.
BMI a centrální obezita.
CT koronární kalciové skóre.
Aterosklerotické pláty zjištěné vyšetřením karotických tepen.
Index kotník-paže.

## Kardiovaskulární věk

Kardiovaskulární věk osoby s několika KVO rizikovými faktory je věk osoby stejného pohlaví se stejnou mírou rizika, ale s ideální úrovní rizikových faktorů. 40letý muž s výraznými rizikovými faktory může mít rizikový věk 60 let (obrázek 4), protože riziko se rovná riziku 60letého muže s ideální úrovní rizikových faktorů (tj. nekuřák, celkový cholesterol 4 mmol/l a systolický TK 120 mmHg). Kardiovaskulární věk je intuitivní a srozumitelný způsob prezentace pravděpodobného zkrácení očekávané průměrné délky

života, které hrozí mladému pacientovi s nízkým absolutním, ale vysokým relativním rizikem KVO, pokud nebudou zavedena preventivní opatření. Tabulka 7 ukazuje různé kombinace rizikových faktorů a je zahrnuta do webových dodatků, může sloužit k přesnějšímu odhadu kardiovaskulárního věku. Kardiovaskulární věk je rovněž automaticky vypočten v rámci výpočtu HeartScore. Ukázalo se, že kardiovaskulární věk je nezávislým end-pointem, který řeší dilema, zda použít systém odhadu rizika, který je založený na KVO mortalitě, nebo na počtu KVO událostí. Kardiovaskulární věk může být použit v jakékoli populaci bez ohledu na výchozí riziko a změny mortality v čase, tím odpadá nutnost rekalibrace. V současnosti se doporučuje, aby byl kardiovaskulární věk využit v komunikaci; zejména s mladšími lidmi s nízkým absolutním rizikem, ale vysokým relativním rizikem.

### Odhad celoživotního vs. 10letého kardiovaskulárního rizika

Konvenční schémata predikující KVO rizika odhadují 10leté KVO riziko. Modely predikce celoživotního KVO rizika identifikují vysoce rizikové jedince v krátkodobém i dlouhodobém horizontu. Takové modely zasazují předvídané riziko do souvislosti s riziky jiných chorob během zbývajících očekávané délky života. Zejména určování 10letého rizika identifikuje osoby, které by s největší pravděpodobností těžily z časného zahájení farmakoterapie. Účinek farmakoterapie se projeví poměrně rychle a farmakoterapie může být řízena krátkodobým, například 10letým, rizikem. Problém s krátkodobým rizikem spočívá v tom, že se většinou řídí věkem, a v důsledku toho pouze menšina překoná hranici k nasazení léčby, patrné je to zejména u žen. Existuje tedy názor, že odhad celoživotního rizika může pomoci v komunikaci zejména s mladšími lidmi a ženami. Důkazy o roli určování celoživotního rizika při rozhodování o léčbě chybí.

Chybí také dostatečná data pro přesný odhad celoživotního rizika, stejně jako chybí smysluplné prahové hodnoty pro vytvoření rizikových kategorií. Také může být obtížné interpretovat odhady celoživotního KVO rizika u některých skupin s vysokým rizikem úmrtí z nekardiovaskulární příčiny. Důležité je zmínit, že chybí důkazy o přínosu celoživotní preventivní terapie (např. léky snižující hladinu TK nebo lipidů) u mladších jedinců s nízkým krátkodobým, ale vyšším celoživotním KVO rizikem. Z těchto důvodů nedoporučujeme, aby stratifikace rizika založená na určení celoživotního KVO rizika rozhodovala o léčbě. Může se jednat, stejně jako u kardiovaskulárního věku a relativního rizika, o užitečný nástroj při komunikaci KVO rizik s jednotlivci s výraznými rizikovými faktory, kteří jsou ale vystaveni nízkému 10letému absolutnímu riziku KVO události, jako je tomu u některých mladých lidí.

Bez ohledu na použitý nástroj platí, že nízké absolutní riziko a vysoké relativní riziko nebo vysoký kardiovaskulární věk signalizuje potřebu spolupráce s pacientem ve smyslu podání informací o zdravém životním stylu s případným zvážením zahájení farmakoterapie s narůstajícím věkem.

Určení kardiovaskulárního věku nebo celoživotního rizika jsou blíže k relativnímu než absolutnímu riziku a nemáme důkazy v jejich využití pro rozhodnutí o zahájení farmakoterapie.

### Níže rizikové, vysoce rizikové a velmi vysoce rizikové země

Níže uvedené země mají národní kardiologické společnosti, které patří k ESC; jak evropské, tak mimoevropské.



## Které země jsou v nízkém riziku?

Vzhledem k tomu, že úmrtnost na KVO v mnoha evropských zemích poklesla, spadá nyní více zemí do kategorie s nízkým rizikem. Přestože je jakýkoli zvolený mezní bod otevřený k debatě, je v těchto doporučených postupech mezní bod pro označení země za „nízce rizikovou“ založen na KVO mortalitě v roce 2012 u osob ve věku 45–74 let (225/100 000 u mužů a 175/100 000 u žen). Následující země jsou tedy dle výše uvedené definice označeny za nízce rizikové: Andorra, Rakousko, Belgie, Kypr, Dánsko, Finsko, Francie, Německo, Řecko, Island, Irsko, Izrael, Itálie, Lucembursko, Malta, Monako, Nizozemsko, Norsko, Portugalsko, San Marino, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Švýcarsko a Spojené království.

## Co jsou to vysoce rizikové a velmi vysoce rizikové země?

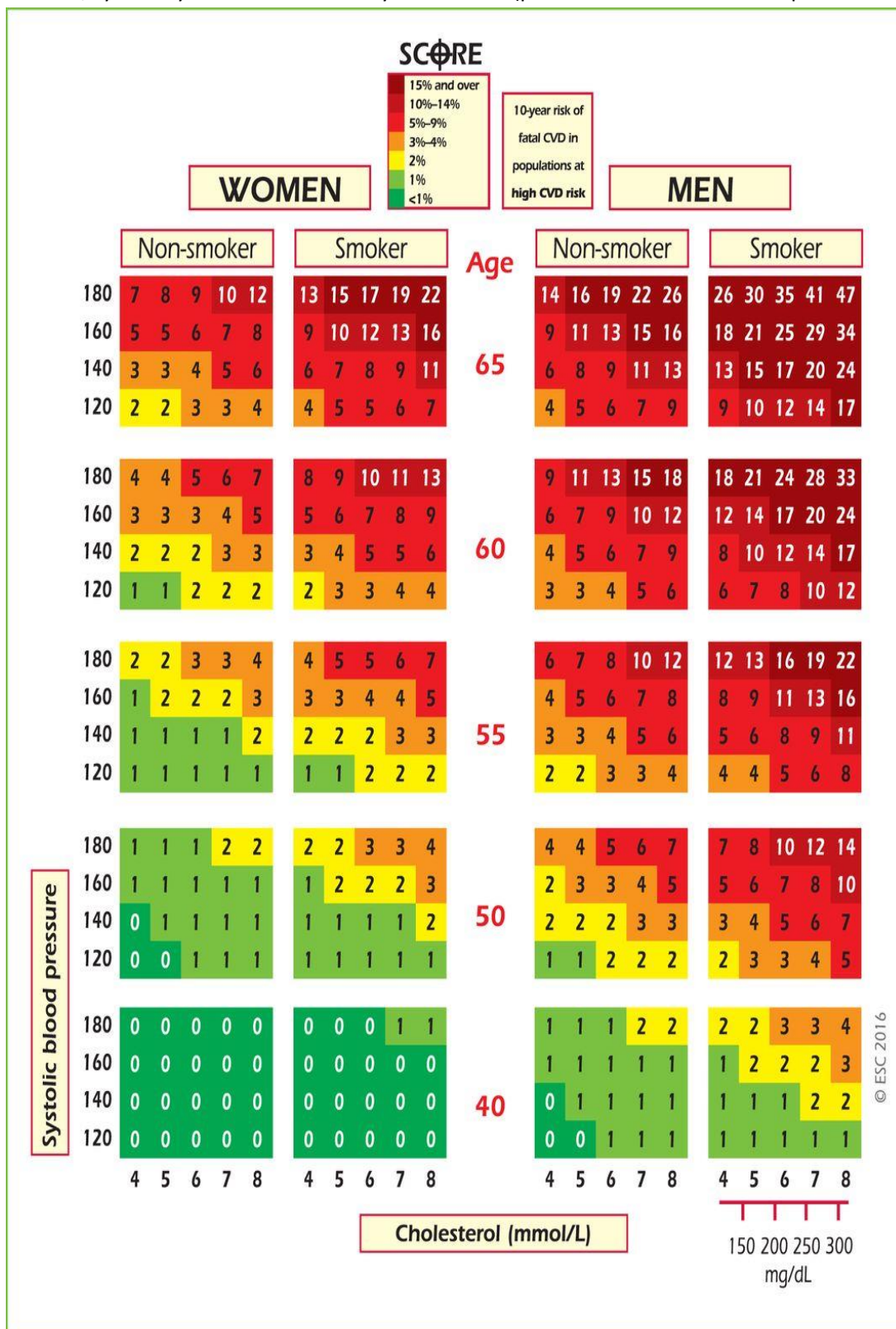
Mezi vysoce rizikové země patří Bosna a Hercegovina, Chorvatsko, Česká republika, Estonsko, Maďarsko, Litva, Černá Hora, Maroko, Polsko, Rumunsko, Srbsko, Slovensko, Tunisko a Turecko. Země s velmi vysokým rizikem představují úroveň rizika, která je více než dvojnásobná proti zemím s nízkým rizikem (tj. KVO mortalita je vyšší než 450/100 000 u mužů a 350/100 000 u žen). Navíc poměr muži/ženy je menší než v nízkorizikových zemích, což ukazuje na velký problém žen.

Velmi vysoce rizikovými zeměmi jsou Albánie, Alžírsko, Arménie, Ázerbájdžán, Bělorusko, Bulharsko, Egypt, Gruzie, Kazachstán, Kyrgyzstán, Lotyšsko, Bývalá jugoslávská republika, Makedonie, Moldavsko, Ruská federace, Syrská arabská republika, Tádžikistán, Turkmenistán, Ukrajina a Uzbekistán.

## Jak používat tabulky pro odhad rizika

- Tabulky SCORE se používají u zdravých lidí, kteří přesto potřebují intenzivní poradenství v otázce KVO rizika. Nejsou vhodné pro osoby se známým KVO nebo s velmi vysokým rizikem nebo vysokým rizikem z jiného důvodu [např. DM (viz bod 3 a 8) nebo chronické onemocnění ledvin (CKD)].
- Pro příslušné země uvedené výše se doporučuje používat tabulku s nízkým rizikem. Používání tabulky s vysokým rizikem se doporučuje pro všechny ostatní evropské a středomořské země, přičemž je třeba vzít v úvahu, že tabulky s vysokým rizikem mohou podcenit KVO riziko v zemích z velmi vysoce rizikové skupiny (viz výše). Upozorňujeme, že několik zemí provedlo národní re-kalibraci, aby zohlednily časové trendy v mortalitě a u rizikových faktorů. Takové grafy pravděpodobně lépe ukážou úroveň rizika.
- Chcete-li odhadnout 10leté riziko úmrtí na KVO, vyhledejte v příslušné tabulce pohlaví, status kouření a (nejbližší) věk. V tabulce najdete buňku nejbliže k systolickému tlaku a celkovému cholesterolu vyšetřované osoby. Odhady rizik budou muset být posunuty směrem nahoru, jakmile se osoba přiblíží k další věkové kategorii. I když není obecně užívaná nějaká prahová hodnota, nárůst intenzity intervence by měl být úměrný zvyšujícímu se KVO riziku. Pozitivní vliv intervencí na absolutní KVO riziko se zvyšuje s rostoucím výchozím rizikem; to znamená, že počet osob, které je nutno léčit, abychom zabránili jedné KVO příhodě (NNT), klesá se zvyšujícím se rizikem.

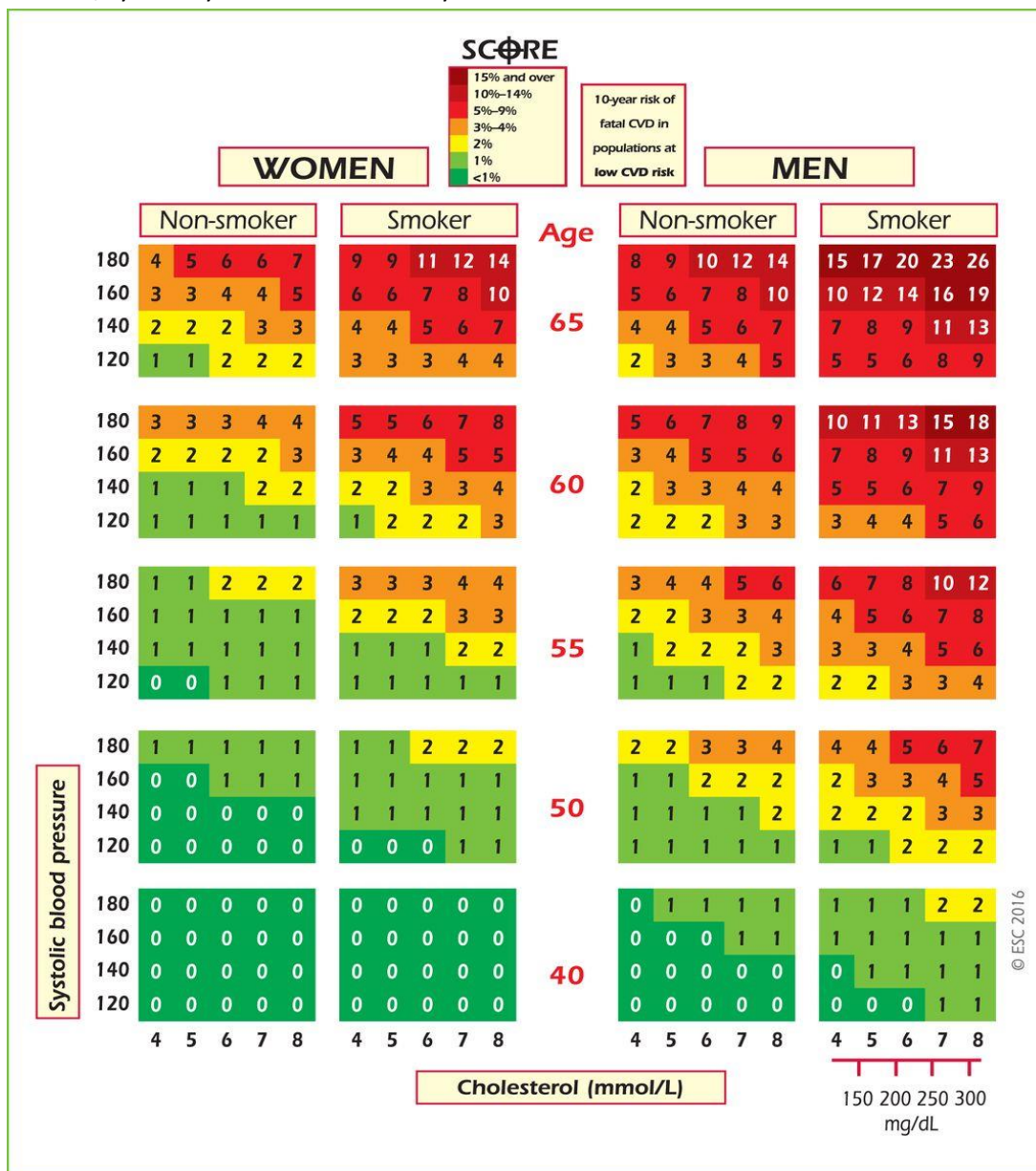
**Obrázek 1:** Tabulka SCORE pro odhad rizika: 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s nízkým kardiovaskulárním rizikem v závislosti na rizikových faktorech: věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak a celkový cholesterol (původní verze obrázku v doporučení 2327).





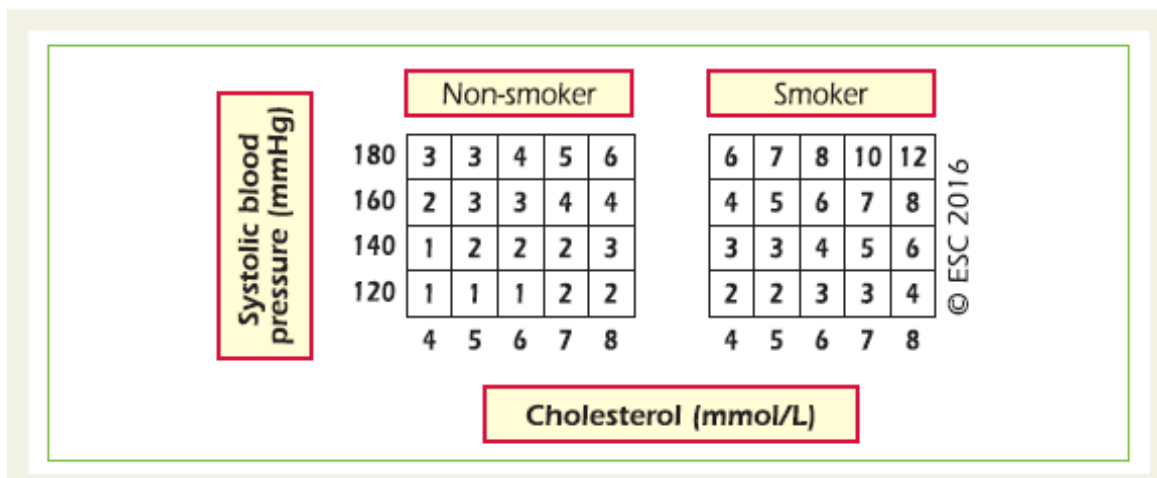
KVO = kardiovaskulární onemocnění; SCORE Systematický odhad koronárních rizik (Systematic Coronary Risk Estimation)

**Obrázek 2:** SCORE pro odhad rizika: 10leté riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění v populacích s vysokým kardiovaskulárním rizikem v závislosti na rizikových faktorech: věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak a celkový cholesterol.<sup>2</sup>

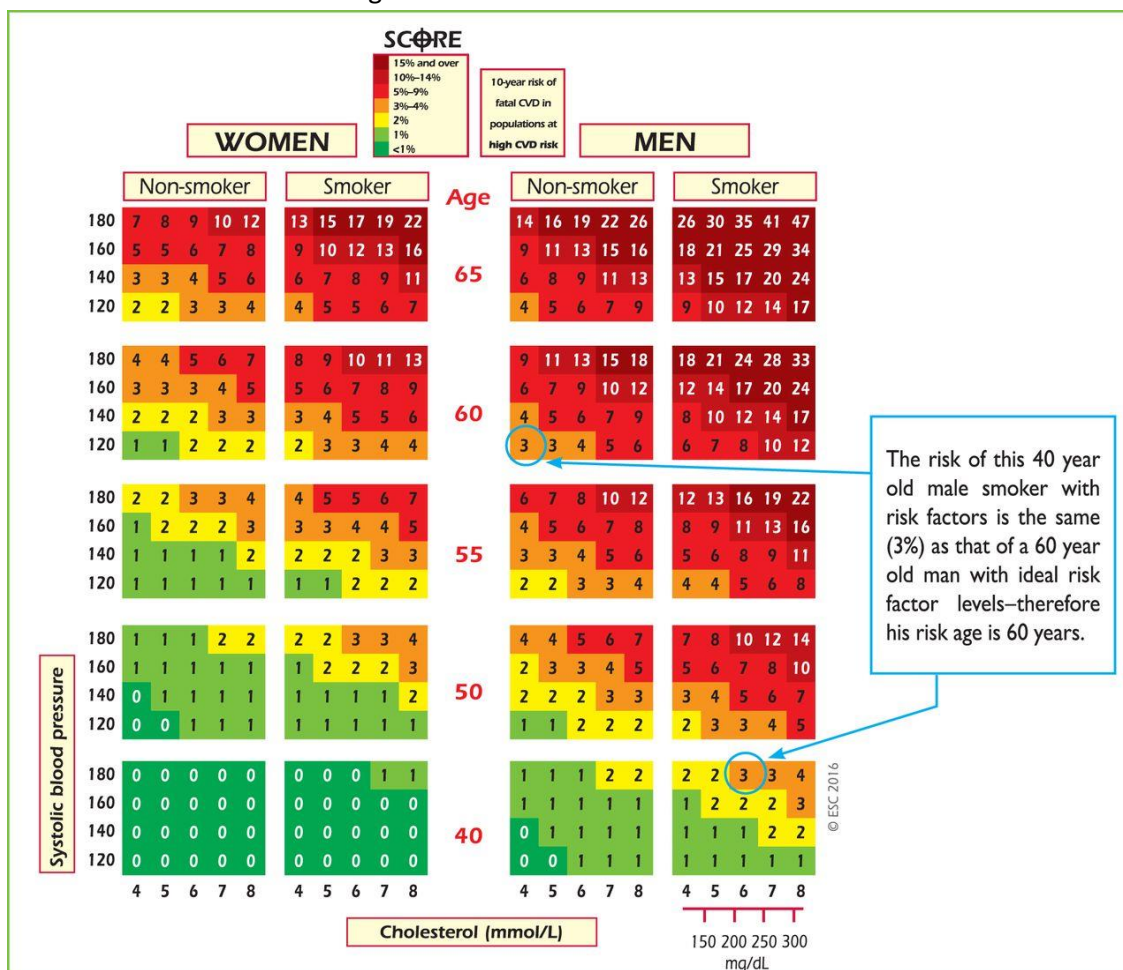


<sup>2</sup> V rámci hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění v České republice, viz analýza výše, se využívá skórování vyššího gradu.

**Obrázek 3:** Schéma relativního rizika odvozená od SCORE Konverze cholesterolu mmol/l →mg/dl: 8 = 310; 7 = 270; 6 = 230; 5 = 190; 4 = 155.



**Obrázek 4:** Schéma SCORE (pro použití ve vysoce rizikových evropských zemích) ilustrující, jak lze odečíst kardiovaskulární věk z grafu.



Poznámka: Český překlad – KVO riziko tohoto 40letého muže kuřáka je stejné (3%) jako u 60letého muže s ideální kompenzací rizikových faktorů – proto můžeme říct, že jeho kardiovaskulární věk je 60 let.

- Osoby v nízkém až středním riziku (s vypočteným SCORE < 5 %): mělo by jim být nabídnuto poradenství v otázce životního stylu k udržení tohoto nízké až středně rizikového statusu.
- Vysoce rizikové osoby (s vypočteným SCORE  $\geq$  5 % a < 10 %): pro tyto osoby je vhodná intenzivní intervence životního stylu a mohou být kandidáti zahájení farmakoterapie
- Velmi vysoce rizikové osoby (s vypočteným SCORE  $\geq$  10 %): u těchto osob je častěji nutná farmakoterapie. U osob starších 60 let by tyto prahové hodnoty měly být interpretovány s opatrností, protože KVO riziko v takové skupině je zvýšené, i když jsou jiné KVO rizikové faktory „normální“.

Zejména bychom se měli vyvarovat nerozváženému a paušálnímu zahajování farmakoterapie u starších osob s KVO rizikem vyšším než 10 %.

Použití tabulek SCORE by mělo být podmíněno znalostmi některých aspektů:

- Grafy mohou být nápomocné při odhadu KVO rizika, ale musí být interpretovány na základě znalostí a zkušeností klinického lékaře s ohledem na faktory, které mohou vypočítané riziko modifikovat (viz níže).
- Relativní riziko může být u mladých lidí vysoké i přes nízké absolutní 10leté riziko, protože KVO příhody se obvykle vyskytují později v životě. Při identifikaci a poradenství těchto osob může být užitečný graf relativního rizika nebo odhad kardiovaskulárního věku.

**Tabulka 8:** Kategorie rizik

Velmi vysoké riziko	<p>Osoby s alespoň jedním z následujících faktorů:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• KVO prokázané klinicky nebo při zobrazovacích metodách. Prokázané KVO zahrnuje proběhlý IM, AKS, koronární revaskularizaci (PCI, CABG) a revaskularizaci jiných tepen, CMP, TIA a ICHDK. KVO prokázané při zobrazovacích metodách zahrnuje nálezy, které silně predisponují ke klinické příhodě, jako je významné postižení při koronarografii nebo ultrazvuku karotid.</li> <li>• DM s postižením cílových orgánů, jako je proteinurie nebo s hlavními rizikovými faktory jako kouření, hypertenze nebo dyslipidémie.</li> <li>• Pokročilé stadium chronického onemocnění ledvin (GF &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících deseti letech podle tabulek SCORE <math>\geq</math> 10 %.</li> </ul>
Vysoké riziko	<p>Osoby s:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Významně zvýšeným jedním rizikovým faktorem, zejména celkovým cholesterolem <math>\geq</math> 8 mmol/l (např. u familiární hypercholesterolemie) nebo TK <math>\geq</math> 180/110 mmHg.</li> <li>• Většina ostatních s DM (někteří mladší pacienti s DM 1. typu mohou mít střední nebo nízké riziko).</li> <li>• Středně závažné chronické onemocnění ledvin (GF 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících 10 letech podle tabulek SCORE <math>\geq</math> 5 % a &lt; 10 %.</li> </ul>
Střední riziko	<p>Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících 10 letech podle tabulek SCORE <math>\geq</math> 1 % a &lt; 5 %.</p>

### Nízké riziko

Vypočtené riziko fatálního KVO v následujících 10 letech podle tabulek SCORE < 1%.

AKS – akutní koronární syndrom; CABG – aortokoronární bypass; CMP – cévní mozková příhoda; DM – diabetes mellitus; GF – glomerulární filtrace; ICHDK – ischemická choroba dolních končetin; IM – infarkt myokardu; KVO – kardiovaskulární onemocnění; PCI – perkutánní koronární intervence; SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation; TIA – transitorní ischemická ataka; TK – krevní tlak

Nížší riziko u žen se vysvětluje tím, že jejich KVO riziko je odloženo o 10 let – riziko 60leté ženy je podobné riziku 50letého muže. Nakonec ale na KVO umírají více ženy než muži.

Tabulky mohou být použity k poskytnutí informací o účinku redukce rizikových faktorů, vzhledem k tomu, že než se riziko skutečně sníží, zabere to nějaký čas, a výsledky randomizovaných kontrolovaných studií jsou přínosnější v odhadu efektu intervencí. Zanechání kouření obecně snižuje KVO riziko na polovinu.

## Modifikátory ovlivňující celkové kardiovaskulární riziko

Kromě hlavních KVO rizikových faktorů zahrnutých v tabulkách SCORE existují i další rizikové faktory, které by mohly být relevantní pro hodnocení celkového KVO rizika. Pracovní skupina doporučuje posouzení dalších rizikových faktorů, pokud by takový rizikový faktor zlepšil klasifikaci rizik [např. výpočtem čistého re-klasifikačního indexu (net reclassification index – NRI)] a pokud je jeho posouzení proveditelné v každodenní praxi. Obecně je význam re-klasifikace nejvýraznější, pokud se riziko vyšetřované osoby blíží prahové hodnotě, jako je například riziko SCORE 5 %. Ve velmi vysoce rizikových nebo velmi nízké rizikových situacích je nepravděpodobné, že by dopad dalších rizikových faktorů změnil klinické rozhodnutí.

Přítomnost modifikátorů rizika může posunout odhadované riziko jednotlivce směrem vzhůru, naopak absence těchto modifikátorů by měla vést ke snížení odhadovaného KVO rizika.

Tabulka 8 uvádí příklady faktorů, které splňují výše uvedená kritéria.

V dalších odstavcích rozebíráme další faktory, které jsou sice v literatuře často diskutovány, ale asi nemají schopnost změnit klasifikaci rizika.

V další části je diskutována role etnické příslušnosti a specifických stavů nebo nemocí, které mohou být spojeny s vyšším než vypočteným KVO rizikem, jako je tomu např. u chronických onemocnění ledvin a autoimunitních onemocnění. Způsob, jakým modifikátory souvisejí s KVO rizikem, je různorodý.

Například sociální deprivace a nadváha jsou důležité jako „příčiny příčin“ KVO, protože mohou být spojeny s vyšší úrovní hlavních rizikových faktorů. Rodinná anamnéza může poukazovat na genetické faktory, ale i na sdílené prostředí, nebo obojí. Markery, jako je kalciové skoré zjištěné při výpočetní tomografii (CT), jsou spíše ukazateli nemoci než rizikovými faktory budoucího onemocnění.

## Rizikové kategorie: vytvoření priorit léčby

Osoby s nejvyšším rizikem profitují z preventivního úsilí nejvíce, což vytváří priority, které jsou podrobně popsány v tabulce 8.



## Cílové hodnoty rizikových faktorů

Cílové hodnoty důležitých KVO rizikových faktorů jsou uvedeny v tabulka 9.

### Závěry

Odhad celkového KVO rizika zůstává klíčovou částí těchto doporučených postupů.

Priority (kategorie rizika) definované v této části jsou určeny pro klinické použití a odrážejí skutečnost, že lidé v největším KVO riziku mají z preventivních opatření největší prospěch. Tento přístup by měl doplňovat veřejná opatření snižující úroveň rizikových faktorů ve společnosti a podporující zdravý životní styl. Zásady odhadu rizika a definice prioritních skupin jsou pokusem o zjednodušení a zpřístupnění komplexní problematiky. Jejich jednoduchost je činí lehce zpochybnitelnými. Především je nutné, aby byly interpretovány ve světle podrobně odebrané anamnézy s přihlédnutím na místní možnosti a doporučení.

**Tabulka 9:** Léčebné cíle v prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Kouření	Žádná expozice tabáku v jakékoliv formě.
Strava	Racionální strava s nízkým obsahem nasycených tuků se zaměřením na celozrnné výrobky, zeleninu a ryby.
Fyzická aktivita	2,5–5 h fyzické aktivity ve střední zátěži týdně nebo 30–60 min po většinu dní.
Tělesná hmotnost	BMI 20–25 kg/m <sup>2</sup> , obvod pasu < 94 cm u mužů a < 80 cm u žen.
Krevní tlak	< 140/90 mmHg
Lipidy LDL-C je primárním cílem HDL-C Triacylglyceroly	Sekundární cílové hodnoty pro non-HDL-C jsou u osob s velmi vysokým, vysokým a středním rizikem < 2,6 a 3,4 a 3,8 mmol/l, v uvedeném pořadí.
Diabetes HbA1c	Žádná expozice tabáku v jakékoliv formě.

Pro HDL-C nemáme žádné cílové hodnoty, ale hodnoty > 1,0 mmol/l u mužů a > 1,2 mmol/l u žen odpovídají nižšímu riziku.

Pro TG nemáme žádné cílové hodnoty, ale hodnoty < 1,7 mmol/l odpovídají nižšímu riziku a vyšší hodnoty ukazují na potřebu zhodnocení dalších rizikových faktorů.

B7- < 53 mmol/mol

BMI – index tělesné hmotnosti; HbA1c – glykovaný hemoglobin; HDL-C – cholesterol v lipoproteinech o vysoké hustotě (high-density lipoprotein cholesterol); LDL-C – cholesterol v lipoproteinech o nízké hustotě (low-density lipoprotein cholesterol); TG – triglyceridy. Cílová hodnota krevního tlaku může být odlišná u některých pacientů s diabetem 2. typu a některých vysoce rizikových nemocných bez diabetu, kteří tolerují více antihypertenziv. Pojem „výchozí hodnota LDL-C“ označuje hodnotu cholesterolu u osoby neužívající hypolipidemika.

### Chybějící důkazy:

- Neexistují žádné nové randomizované kontrolované studie týkající se přístupu k hodnocení celkového KVO rizika a jeho ovlivnění.
- Mladí lidé, ženy, starší lidé a etnické menšiny mají v klinických studiích stále nedostatečné zastoupení.
- K definování oblastí shody a identifikování důvodů nesrovnalostí je třeba systematicky porovnávat současné mezinárodní doporučené postupy.

## Další rizikové markery

### Rodinná anamnéza/(epi) genetika

#### Hlavní poselství:

- Rodinná anamnéza předčasného rozvoje KVO u příbuzných prvního stupně ve věku před 55 lety u mužů a 65 lety u žen zvyšuje riziko rozvoje KVO.
- Několik genetických markerů je spojeno se zvýšeným rizikem KVO, ale jejich použití v klinické praxi se nedoporučuje.

#### Doporučení pro posuzování rodinné anamnézy/(epi)genetiky

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Posuzování rodinné anamnézy předčasného KVO (definovaného jako fatální nebo nefatální KVO událost nebo/a stanovení KVO u příbuzných prvního stupně před 55 lety nebo příbuzných žen před 65 rokem) se doporučuje jako součást hodnocení KVO rizika.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Všeobecné používání DNA testů pro hodnocení KVO rizika není doporučeno.	B	III	⊕⊕⊕⊖	↓↓

### Rodinná anamnéza

Rodinná anamnéza předčasného rozvoje KVO je přibližným, ale jednoduchým ukazatelem rizika rozvoje KVO odrážejícím jak genetické rysy, tak prostředí sdílené mezi členy domácnosti.

Pozitivní rodinná anamnéza předčasného úmrtí na KVO je spojena se zvýšením časného i celoživotního KVO rizika.

V několika studiích, které zároveň hodnotily vliv rodinné anamnézy a genetických skórovacích systémů, zůstala rodinná anamnéza signifikantně asociovaná s incidencí KVO, i když byl výsledek genetických skóre brán v potaz. Existují pouze omezené údaje, že by znalost rodinné anamnézy mohla zpřesnit predikci KVO nad rámec užití KVO rizikových faktorů. Jedním možným vysvětlením je proměnlivost užívaných definic rodinné anamnézy a že konvenční KVO rizikové faktory mohou částečně vysvětlit dopad rodinné anamnézy. Rodinná anamnéza předčasného KVO je jednoduše získatelná informace, která by měla být vždy součástí hodnocení KVO rizika. Rodinná anamnéza může být modifikátorem rizika, pokud vypočítané riziko pomocí SCORE leží blízko hranice pro rozhodnutí: pozitivní rodinná anamnéza by znamenala intenzivnější zásahy, zatímco negativní rodinná anamnéza by vedla k méně intenzivní intervenci.

### Genetické markery

Genetické poradenství a screening jsou účinné u některých onemocnění, jako je familiární hypercholesterolemie (FH). Tento odstavec se zaměří na genetický screening vysokého KVO rizika v populaci. Některé nedávné asociační genomové studie identifikovaly kandidátní geny asociované s KVO. Protože je účinek každého genetického polymorfismu malý, většina studií použila genetické skórovací systémy ke shrnutí genetické složky. Neexistuje shoda ohledně toho, které geny s odpovídajícími jednotlivými nukleotidovými polymorfismy (pozn. překl. single nucleotide

polymorphisms – SNPs) by měly být zahrnuty do genetického skóre KVO rizika a která metoda by měla být použita pro výpočet genetického skóre. Asociace hodnoty genetického skóre s incidencí KVO byla prospektivně studována s adjustací pro hlavní KVO rizikové faktory. Většina studií zjistila signifikantní asociaci, přičemž relativní riziko narostlo s koeficientem 1,02 až 1,49 se zvýšením genetického skóre o jednu jednotku. Schopnost genetického skóre predikovat KVO nad rámec tradičně užívaných KVO rizikových faktorů (tj. definovaných NRI) byla zjištěna přibližně v polovině studií.

NRI je statistické měřítko, které kvantifikuje užitečnost přidání nové proměnné do rovnice predikce rizika. Největší zlepšení v NRI byla pozorována u účastníků se středním rizikem, zatímco u účastníků s vysokým rizikem bylo pozorováno zlepšení malé, nebo žádné. Jedna studie odhadla, že by mohlo být zabráněno jedné KVO události na každých 318 středně rizikových osob, u nichž by bylo provedeno kromě stanovení běžných rizikových faktorů také stanovení KVO genetického skóre.

Důležité je dodat, že vzhledem k proměnlivé frekvenci jednotlivých polymorfismů se mohou lišit i výsledky u jednotlivých populací. V nedávné době vytvořené skóre genetického KVO rizika založené na 27 genetických variantách umožnilo identifikaci osob se zvýšeným KVO rizikem, které by měly největší prospěch z léčby statiny, a to po adjustaci na rodinnou anamnézu.

Přesto je pravděpodobné, že některé pozorované asociace mohou být náhodné a pro potvrzení pozitivních nálezů je zapotřebí opakování studií. V současné době je k dispozici mnoho komerčních testů, které umožňují téměř úplné přečtení genomu jednotlivce. To vyvíjí silný tlak, aby byly rutinně tyto informace použity k výpočtu genetického KVO rizika. Vzhledem k nedostatečné shodě ohledně výběru genetických markerů, způsobu výpočtu skóre genetického KVO rizika a nejistého zlepšení predikce KVO rizika, není použití genetických markerů pro predikci KVO doporučeno.

## Epigenetika

Epigenetika studuje chemické změny v DNA, které ovlivňují genovou expresi. Methylace genů souvisejících s rizikovými KVO faktory vede ke změnám KVO rizika. Nižší úroveň methylace DNA je spojena se zvýšeným rizikem KVO a cévní mozkové příhody (CMP). Nejsou však k dispozici žádné informace týkající se potenciálu epigenetických markerů zlepšit predikci KVO rizika nad rámec konvenčních rizikových faktorů. Epigenetický screening KVO se proto nedoporučuje.

### Chybějící důkazy:

- Je třeba posoudit dopad rodinné anamnézy na KVO riziko vypočtené SCORE.
- Další studie by měly posoudit schopnost různých genetických skóre KVO rizika zlepšit predikci KVO rizika u různých populací, zjistit počet KVO událostí, kterým pomohly předejít a nákladovou efektivitu takových testů.

## Psychosociální rizikové faktory

### Hlavní poselství:

- Nízké socioekonomické postavení, nedostatek sociální podpory, stres v práci a v rodinném životě, nepřátelství, deprese, úzkost a další duševní poruchy přispívají k riziku rozvoje KVO

a k horší prognóze KVO. Naopak absence těchto faktorů je spojena s nižším rizikem rozvoje KVO a lepší prognózou KVO.

- Psychosociální rizikové faktory jsou překážkami v dodržování léčebných postupů a snah o zlepšení životního stylu, jakož i podpory zdraví pacientů a populací.

### Doporučení pro hodnocení psychosociálních rizikových faktorů

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Hodnocení psychosociálního rizikového faktoru pomocí klinického rozhovoru nebo standardizovaného dotazníku by mělo být zvaženo k identifikaci možné překážky ke změně životního stylu nebo v dodržování užívání léků u jednotlivců s vysokým rizikem KVO nebo u pacientů s KVO.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?

Nízký socioekonomický status, definovaný jako nízká úroveň vzdělání, nízký příjem, zaměstnání v nízkém postavení nebo bydlení v chudé oblasti, představuje zvýšené KVO riziko; relativní riziko (RR) riziko KVO mortality je 1,3–2,0. Ve srovnání s Framinghamským rizikovým skóre bylo přidání sociální deprivace k hodnocení KVO rizika schopno podstatně snížit neatributivní riziko.

Lidé, kteří žijí v izolaci, odloučení od ostatních, jsou ve zvýšeném riziku předčasného úmrtí z KVO příčiny. Podobně nedostatečná sociální podpora zvyšuje riziko KVO a zhoršuje prognózu případného KVO. Náhle prodělaný psychický stres může působit jako spouštěč akutního koronárního syndromu (AKS). Mezi tyto stresory patří přírodní katastrofy, jakož i stres v osobním životě (např. Ztráta blízkého nebo jiné závažné životní události), které vedou k silným negativním emocím (např. výbuchy hněvu, truchlení).

Po úmrtí blízké osoby je incidence akutního infarktu myokardu (AMI) během prvních 24 hodin zvýšena 21krát, během následujících dnů postupně klesá. Chronický stres v práci (např. dlouhá pracovní doba, rozsáhlá práce přesčas, vysoké psychologické nároky, pocit nespravedlnosti a pracovní zátěž) vede předčasnému KVO u mužů [relativní riziko (RR) 1,2–1,5]. Kromě toho dlouhodobé stresové podmínky v rodinném životě zvyšují riziko KVO (RR 2,7–4,0). Klinická deprese (RR 1,6) a depresivní příznaky (RR 1,9) prorokují manifestaci KVO a zhoršují jeho prognózu (RR 1,6 u deprese a 2,4 u depresivních příznaků). Celkové vyčerpání, které představuje nejčastější somatický příznak deprese, významně přispělo k incidenci KVO (populační atributivní riziko 21,1 % u žen a 27,7 % u mužů). NRI se výrazně zlepšilo. Panické ataky také zvyšují riziko výskytu KVO (RR 4,2). Úzkost je nezávislý rizikový faktor rozvoje KVO (RR 1,3), úmrtí z kardiální příčiny po akutním infarktu myokardu [odd ratio (OR) 1,2] a kardiální příhody (OR 1,7). Metaanalýzy uvádějí u pacientů se schizofrenií 1,5násobný nárůst rizika výskytu KVO, 1,2násobný nárůst rizika ICHS a 1,7násobný nárůst rizika CMP, dále uvádí 1,3násobný nárůst rizika výskytu ICHS u pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou, a to i po úpravě dle přítomnosti deprese. Konfliktnost je osobnostní rys charakterizovaný rozsáhlou zkušeností s nedůvěrou, vztekem a hněvem a tendencí zapojovat se do sociálních vztahů s agresivními a nepřízpůsobivými jedinci. Metaanalýza potvrdila, že hněv a konfliktnost jsou spojeny s malým, ale signifikantně zvýšeným KVO rizikem jak u zdravých lidí, tak u lidí s už známým KVO (RR 1,2). Osobnost typu D („depresivní, distresovaná“) popisuje přetrvávající tendenci prožívat širokou škálu negativních emocí (negativní afektivita) a tlumí schopnost sebevyjádření ve vztahu k ostatním (sociální inhibice).



Ukázalo se, že osobnost typu D znamená pro pacienta s ICHS špatnou prognózu (RR 2,2). Ve většině situací se psychosociální rizikové faktory u jednotlivců i skupin shlukují. Například ženy i muži s nižším sociálně-ekonomickým statusem a/nebo s chronickým stresem jsou s větší pravděpodobností depresivní, konfliktní a sociálně izolovaní. Studie INTERHEART ukázala, že skupina psychosociálních rizikových faktorů (tj. sociální deprivace, stres v práci nebo v rodinném životě a deprese) je spojena se zvýšeným rizikem infarktu myokardu (IM) (RR 3,5 u žen a 2,3 u mužů). Populační atributivní riziko bylo 40 % u žen a 25 % u mužů.

Mezi mechanismy, které spojují psychosociální faktory se zvýšeným KVO rizikem, patří nezdravý životní styl (častější kouření, vyšší příjem nezdravého jídla a méně fyzické aktivity) a nízká ochota dodržovat režimová opatření a užívat medikaci. Kromě toho je deprese a/nebo chronický stres spojen se změnami autonomního systému, zejména v hypotalamo-hypofyzární ose a dalších endokrinních složek, které ovlivňují hemostatické a zánětlivé procesy, endoteliální funkci a perfuzi myokardu. Zvýšené riziko u pacientů s depresí může být částečně způsobeno nepříznivými účinky tricyklických antidepresiv.

#### Chybějící důkazy:

- Není známo, zda by rutinní screening psychosociálních rizikových faktorů přispěl k menšímu počtu srdečních příhod.

## Cirkulující a močové biomarkery

#### Hlavní poselství:

- Cirkulující a močové biomarkery nemají pro výpočet KVO rizika systémem SCORE žádný, nebo jen omezený význam.

**Tabulka 10:** Základní otázky pro hodnocení psychosociálních rizikových faktorů v klinické praxi

Nízké socioekonomické postavení	<ul style="list-style-type: none"> <li>Jaké je vaše nejvyšší dosažené vzdělání?</li> <li>Pracujete v dělnické profesi?</li> </ul>
Práce a rodina stres	<ul style="list-style-type: none"> <li>Máte problémy vyhovět požadavkům v práci?</li> <li>Je vaše odměna nedostatečná s ohledem na vaše úsilí?</li> <li>Máte v manželství vážné problémy?</li> </ul>
Sociální izolace	<ul style="list-style-type: none"> <li>Žijete sám?</li> <li>Chybí vám blízká osoba?</li> <li>Ztratil jste v minulém roce důležitého příbuzného nebo přítele?</li> </ul>
Deprese	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cítíte se na dně; pociťujete depresi a beznaděj?</li> <li>Ztratil jste v životě zájem a potěšení?</li> </ul>
Úzkost	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pociťujete někdy náhlé návaly strachu nebo paniky?</li> <li>Vyskytují se u vás často obavy, které nejste schopni zvládat?</li> </ul>
Nepřátelství	<ul style="list-style-type: none"> <li>Často se naštvete kvůli drobnostem?</li> <li>Štvou vás často zvyky jiných lidí?</li> </ul>
Typ D osobnost	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cítíte se často úzkostně, podrážděně nebo deprimovaně?</li> <li>Vyhýbáte se sdílení svých myšlenek a pocitů s ostatními lidmi?</li> </ul>
Posttraumatická stres porucha	<ul style="list-style-type: none"> <li>Byl jste vystaven traumatické události?</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trpíte nočními můrami nebo rušivými myšlenkami?</li> </ul>
Jiné duševní poruchy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trpíte jinou duševní poruchou?</li> </ul>

- Existují důkazy, že nové biomarkery k odhadu KVO rizika zkresluje tzv. publikační bias, což vede k přecenění jejich významu ve schopnosti předvídat riziko.

#### Doporučení pro posouzení cirkulujících a močových biomarkerů

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Rutinní posouzení cirkulujících a močových biomarkerů není doporučeno ke stratifikaci KVO rizika.	B	III	⊕⊕⊕⊖	↓↓

Obecně lze biomarkery klasifikovat na zánětlivé (např. vysoce citlivý C-reaktivní protein – hsCRP, fibrinogen), trombotické (např. homocystein, fosfolipáza spojená s lipoproteiny A2), markery související s glukózou a lipidy (např. Apolipoproteiny) a markery specifické pro orgány (např. renální a kardiální parametry). Pro účely odhadu celkového KVO rizika však toto rozlišení není relevantní. Rovněž z hlediska stratifikace rizika (tj. predikce rozvoje KVO) je irelevantní otázka, zda je biomarker kauzálně spojen s KVO, nebo zda může být markerem preklinického onemocnění. Mezi nejvíce studované a diskutované biomarkery patří hsCRP. Tento biomarker prokázal konzistenci ve velkých prospektivních studiích jako rizikový faktor integrující řadu metabolických a zánětlivých ukazatelů rizika s RR, které se přibližuje klasickým KVO rizikovým faktorům. Jeho příspěvek ke stávajícím metodám hodnocení KVO rizik je však pravděpodobně malý. Metaanalýzy a systematické review naznačují, že drtivá většina ostatních cirkulujících a močových biomarkerů nemá žádnou nebo jen omezenou schopnost zpřesnit klasifikaci rizik. Rozsah, v jakém byly testovány pro svou schopnost zlepšit stratifikaci rizika, se však značně liší. Navíc máme silné důkazy o zkreslení výsledků (tzv. reporting bias). Biomarkery, které jsou specifické pro určité orgány, mohou být za specifických okolností užitečné při vedení terapie (např. albuminurie při arteriální hypertenzi nebo u diabetu mellitu může předpovídat dysfunkci ledvin a nutnost renoprotektivních opatření). Pokud se i přes tato doporučení biomarkery využijí jako modifikátory rizika, je důležité si uvědomit, že nepříznivý profil biomarkerů může být spojen s poněkud vyšším KVO rizikem, a že příznivý profil je spojen s nižším než vypočteným rizikem. Není známa míra, do jaké je vypočítané riziko ovlivněno biomarkery, ale téměř vždy je nižší než RR, o kterém hovoří literatura. Proto je u pacientů odůvodněna pouze relativně malá úprava vypočteného rizika, a to jen u pacientů se středně rizikovým profilem. Pacienti, kteří jsou jasně ohroženi vysokým KVO rizikem, nebo jsou klasifikováni jako nízcí riziková, by neměli být re-klasifikováni na základě biomarkerů.

#### Chybějící důkazy:

- Ne všechny potenciálně užitečné oběhové a močové biomarkery prošly nejmodernějším zhodnocením přidané hodnoty v predikci KVO rizika, jako tomu bylo u konvenčních rizikových faktorů.
- Biomarkery mohou být užitečné v konkrétních podskupinách, ale toto bylo zkoumáno pouze na omezeném počtu studií.
- Role metabolomiky jako KVO rizikového faktoru zlepšujícího predikci KVO, by měla být dále posouzena.

## Měření preklinického poškození cév

### Hlavní poselství:

- Rutinní screening pomocí zobrazovacích metod k predikci budoucích KVO událostí se v klinické praxi obecně nedoporučuje.
- Zobrazovací metody mohou být považovány za modifikátory KVO rizika, tj. u jedinců s hraničním vypočteným KVO rizikem.

### Doporučení pro zobrazovací metody

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Hodnocení kalciového skóre koronárních tepen může být zváženo jako modifikátor KVO rizika.	B	IIb	⊕⊕⊕⊖	↑?
Detekce aterosklerotických plátů pomocí zobrazení karotických tepen může být zvážena jako modifikátor KVO rizika.	B	IIb	⊕⊕⊕⊖	↑?
Lze zvážit použití indexu kotník-paže jako modifikátoru KVO rizika.	B	IIb	⊕⊕⊕⊖	↑?
Screening ultrazvukovým vyšetřením karotických tepen měřením intimo-mediální tloušťky pro hodnocení KVO rizika není doporučeno.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Ačkoli většinu případů KVO lze vysvětlit tradičními rizikovými faktory, existuje značná variabilita v míře aterosklerózy. To vysvětluje zájem o využití neinvazivních zobrazovacích technik ke zlepšení hodnocení KVO rizika. U jedinců s hraničně vypočtenou hodnotou KVO rizika založenou na hlavních konvenčních rizikových faktorech mohou být některé zobrazovací metody považovány za modifikátory rizika zpřesňující predikci rizik, což vede k lepšímu rozhodování o léčbě.

### Přítomnost kalcifikací koronárních tepny

Kalcifikace koronárních tepen (pozn. překl. coronary artery calcium – CAC) je vyšetřování elektronovým paprskem, nebo CT. Kalcifikace ukazují na subklinickou koronární aterosklerózu v pozdním stádiu. Aterosklerózou postižené koronární tepny nemusí být vždy kalcifikované. Rozsah kalcifikací koreluje s rozsahem celkového postižení aterosklerotickými pláty. Kalcifikace koronárních tepen není indikátorem (ne)stability aterosklerotického plátu. U pacientů s AKS je rozsah kalcifikace koronárních tepen vyšší než u pacientů bez ICHS. kvantifikace kalcifikací koronárních tepen (kalciové skóre) je napříč studii poměrně konzistentní. Většina studií používá Agatstonovo skóre. Hodnotu skóre lze dále zvýšit, pokud se vezmou v úvahu percentily ve věkové distribuci daného pohlaví. Agatstonovo skóre  $\geq 300$  jednotek nebo  $\geq 75$ . percentil pro věk, pohlaví a etnicitu se považuje za známku zvýšeného KVO rizika. Hodnocení přítomnosti kalcifikací koronárních tepen má velmi vysokou negativní prediktivní hodnotu, protože Agatstonovo skóre 0 má téměř 100% negativní prediktivní hodnotu k vyloučení významné stenózy koronárních tepen. Studii byla negativní prediktivní hodnota kalciového skóre koronárních tepen zpochybněna, protože významná stenóza se někdy objeví i přes nízké kalciové skóre. Mnoho prospektivních studií ukázalo spojení mezi nálezem kalcifikací koronárních tepen a ICHS; a Agatstonovo skóre je považováno za nezávislý prediktor ICHS. Zařazení hodnocení kalcifikací koronárních tepen by mohlo zpřesnit predikci KVO rizika nad rámec hodnocení konvenčních rizikových faktorů. Hodnocení CAC tedy může být zvažováno u osob s vypočítaným SCORE kolem 5 %

nebo 10 %. Ačkoli nedávné studie také prokázaly přítomnost kalcifikací koronárních tepen u osob s nízkým rizikem, přidaná prediktivní hodnota pro KVO události přetrvává. Existují obavy ohledně nákladů a radiační zátěže. Pro hodnocení kalcifikací koronárních tepen je radiační expozice při správně zvolených technikách +1 mSv.

## Ultrazvuk karotických tepen

Studie obyvatelstva ukázaly korelaci mezi závažností aterosklerózy v jedné arterii a postižením dalších tepen. Proto se včasná detekce onemocnění arterií u zdravých jedinců zaměřuje na periferní tepny; zejména karotické. Posouzení rizik pomocí ultrazvuku karotických tepen se zaměřuje na měření tloušťky intimy-médie, tzv. intimomediální tloušťka (IMT, pozn. překl. Intima-media thickness) a přítomnosti a vlastností plátů. IMT není jen měřítkem časné aterosklerózy, ale také hypertrofie/hyperplázie hladké svaloviny. Se zvyšujícím se IMT dochází k postupnému zvyšování KVO rizika, hodnota nad 0,9 mm je považována za abnormální. Riziko cévní mozkové příhody asociované s IMT je nelineární, protože riziko roste rychleji při nižších hodnotách IMT. Riziko srdečních příhod spojené s IMT je také nelineární. Hodnota IMT, změřená na karotických tepnách, je nezávislým prediktorem KVO, ale zdá se, že prediktivní hodnota je lepší u žen než u mužů. Obavy týkající se IMT jsou způsobeny nedostatečnou standardizací definice a způsobu měření IMT, vysokou variabilitou a nízkou intraindividuální reprodukovatelností měření. Nedávná metaanalýza neprokázala jakoukoli přidanou hodnotu IMT ve srovnání s Framinghamským rizikovým skóre při predikci rozvoje KVO, a to ani ve středně rizikové skupině. Systematické použití ultrazvukem změřené IMT se ke zlepšení hodnocení rizik nedoporučuje.

Plát je obvykle definován jako přítomnost lokálního rozšíření stěny tepny o více než 50 % ve srovnání s okolní stěnou cévy nebo jako oblast tepny s naměřenou IMT  $\geq 1,5$  mm, která se vyklenuje do lumen tepny. Pláty mohou být popsány počtem, velikostí, nepravidelností a echodensitou (echolucentní, tedy anechogenní vs. kalcifikované). Pláty jsou spojeny s koronárními i cerebrovaskulárními příhodami a echolucentní (na rozdíl od kalcifikovaných) plátů zvyšují riziko ischemických cerebrovaskulárních příhod. Mnoho studií zdůrazňuje potřebu zpřesnění predikce KVO rizika měřením, kromě samotného IMT, i změřením plochy a tloušťky plátu. Proto, ačkoli nebyly provedeny formální re-klasifikační analýzy, může být v některých případech hodnocení plátů karotických tepen pomocí ultrasonografie považováno za modifikátor rizika v predikci KVO.

## Arteriální tuhost

Arteriální tuhost se běžně měří buď pomocí rychlosti šíření pulzní vlny (pozn. překl. pulse wave velocity – PWV) v aortě, nebo pomocí arteriálního augmentačního indexu. Zvýšení arteriální tuhosti obvykle souvisí s poškozením arteriální stěny, což bylo prokázáno u hypertenzních pacientů. Ačkoli vztah mezi aortální tuhostí a KVO je kontinuální, jako konzervativní odhad byla navržena hranice rychlosti šíření pulzní vlny nad 12 m/s, nad kterou dochází k významným funkčním změnám aorty u hypertenzních pacientů středního věku. Metaanalýza ukázala, že zjištěním arteriální tuhosti lze predikovat KVO a zpřesňovat rizikovou klasifikaci. Nicméně platnost tohoto závěru je zpochybněna důkazy o značné zaujatosti publikace. Pracovní skupina dochází k závěru, že arteriální tuhost může sloužit jako užitečný biomarker pro zlepšení predikce KVO rizika u pacientů s hraničním vypočítaným KVO rizikem, ale její systematické užití se v obecné populaci ke zlepšení hodnocení KVO rizik nedoporučuje.

## Index kotník-paže

Index kotník-paže (pozn. překl. Ankle-brachial index, ABI) je snadno proveditelný a reprodukovatelný test sloužící k detekci asymptomatické aterosklerózy. ABI nižší než 0,9 znamená  $\geq 50\%$  stenózu mezi aortou a distálními tepnami dolních končetin. Index kotník-paže má senzitivitu 79 % a specifitu 90 %, díky tomu je  $ABI < 0,9$  považován za spolehlivý ukazatel ischemické choroby dolních končetin (ICHDKK, pozn. překl. v originále peripheral artery disease, PAD). Hodnota ABI značící ICHDKK je hodnotná položka ve fyzikálním vyšetření, protože 50–89% pacientů s  $ABI < 0,9$  nemá klaudikační bolesti a vyskytuje se u 12–27% asymptomatických jedinců ve věku 55 let. ABI je nepřímo úměrný KVO riziku, ale jeho potenciál re-klasifikovat pacienty do jiných kategorií rizika je kontroverzní.

## Echokardiografie

Při diagnostice hypertrofie levé komory (LVH) je echokardiografie citlivější metoda než elektrokardiografické vyšetření a přesně kvantifikuje hmotnost a geometrii levé komory. Další abnormality detekované echokardiografií mají také prediktivní hodnotu. S ohledem na nedostatek přesvědčivých důkazů, že by echokardiografie zlepšila klasifikaci KVO rizika a vzhledem k logistické náročnosti tohoto vyšetření, se nedoporučuje provádět echokardiografii ke zlepšení predikce KVO rizika.

### Chybějící důkazy:

- V současné době většina zobrazovacích technik nebyla detailně testována jako nástroje screeningu při hodnocení KVO rizika; stále je zapotřebí více důkazů o nastavení, re-klasifikaci a nákladové efektivitě.
- Je potřeba prokázat schopnost vyšetření indexu kotník-paže nebo kalciového skóre koronárních tepen snížit KVO riziko u pacientů, kterým byly po re-klasifikaci do jiné rizikové skupiny nasazeny léky k léčbě dyslipidémie nebo arteriální hypertenze.

## Klinické stavy ovlivňující riziko kardiovaskulárních onemocnění

### Chronické onemocnění ledvin

#### Hlavní poselství:

- Chronické onemocnění ledvin je spojeno se zvýšeným rizikem KVO, nezávisle na úrovni konvenčních KVO rizikových faktorů.

Arteriální hypertenze, dyslipidémie a diabetes mellitus jsou běžné u pacientů s chronickým onemocněním ledvin. Kromě toho zánětlivé mediátory a promotory kalcifikace způsobují cévní poškození a mohou být vysvětlením, proč je chronické onemocnění ledvin spojeno s KVO i po úpravě konvenčními rizikovými faktory. Snížená glomerulární filtrace (eGFR) je důležitým ukazatelem zvyšující se KVO mortality, začínající na  $< 75 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , a postupně se zvyšuje na přibližně trojnásobné riziko u pacientů s hodnotami kolem  $15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Terminální renální selhání je spojeno s velmi vysokým KVO rizikem. Nezávisle na eGFR je zvýšené vylučování albuminu také spojeno s rizikem KVO úmrtí; u zjevné proteinurie je RR 2,5.

Objevují se studie hodnotící, zda se zvýší přesnost stratifikace KVO rizika, pokud budeme s eGFR počítat. Neexistuje ale shoda v otázce měření renálních funkcí (tj. jaký užít vzorec a zda použít kreatinin, nebo cystatin). Na základě důkazů se pracovní skupina rozhodla zařadit pacienty se závažným chronickým onemocněním ledvin (GFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) do kategorie „velmi vysokého rizika“ a pacienty se středně závažným chronickým onemocněním ledvin (GFR 30–59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) jako „vysoce rizikové“.

#### Chybějící důkazy:

- Význam různých markerů chronického onemocnění ledvin ve stratifikaci rizika KVO zůstává nejasný.

## Chřipka

#### Hlavní poselství:

- Existuje souvislost mezi akutním infarktem myokardu a akutními respiračními infekcemi, zejména infekcemi vyskytujícími se v chřipkovém období.

#### Doporučení na očkování proti chřipce

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Každoroční očkování může být zvažováno u pacientů se známým KVO.	C	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?

Chřipka může vyvolat KVO. Studie ukázaly zvýšení míry infarktu myokardu během chřipkové sezóny. Riziko IM nebo cévní mozkové příhody bylo zvýšeno po infekci dýchacích cest, zejména v prvních 3 dnech.

Nedávná metaanalýza naznačuje, že prevence chřipky, zejména očkováním, může zabránit akutnímu infarktu myokardu vyvolanému chřipkou, ale existují obavy, že některé studie jsou zkreslené.

#### Chybějící důkazy:

- Pro posouzení účinnosti vakcíny proti chřipce při prevenci chřipkou vyvolaného akutního infarktu myokardu jsou zapotřebí rozsáhlé randomizované kontrolované studie.

## Periodontitida (paradontóza)

Studie našly spojitost periodontálních onemocnění s aterosklerózou a KVO.

Sérologické studie spojily zvýšené titry protilátek proti paradontálním bakteriím s aterosklerózou. Kohortová studie naznačila během tříletého sledování, že zlepšení klinického a mikrobiálního stavu paradontu souvisí se snížením rychlosti progresu intimomediální tloušťky v karotické tepně, ale progresu intimomediální tloušťky se nezdá být spojena s KVO případy. Je ale stále nejasné, zda by zlepšení léčby nebo prevence periodontitidy zlepšilo klinickou prognózu.



## Pacienti léčení s rakovinou

### Hlavní poselství:

- Pacienti, kteří přežijí rakovinu, mají po léčbě chemoterapií nebo radioterapií zvýšené riziko KVO.
- Zvýšená incidence KVO koreluje s dávkou a kombinacemi podávané léčby.
- Přítomnost konvenčních KVO rizikových faktorů u pacientů s rakovinou dále zvyšuje KVO riziko.

### Doporučení pro pacienty léčené na rakovinu

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Kardiální ochrana u vysoce rizikových pacientů, kteří dostávají chemoterapii typu I, by měla být zvážena k prevenci dysfunkce levé komory.	B	Ia	⊕⊕⊕⊖	↑?
Optimalizace KVO rizika by měla být zvážena u pacientů léčených s rakovinou.	C	Ia	⊕⊖⊖⊖	↑?

Pacienti přeživší rakovinu představují stále větší část populace a většina těchto pacientů byla léčená chemoterapií nebo radioterapií. Postchemoterapeutická kardiotoxicita souvisí s přímým účinkem (u látek podobných antracyklinům) kyslíkových radikálů (ROS) na buňky.

Může být zprostředkována topoisomerázou IIb v kardiomyocytech vytvářením terciárních komplexů (topoisomeráza IIb – antracyklin – DNA), které indukují zlom dvouvláknové DNA a změny transkriptomu odpovědné za vadnou mitochondriální biogenezi a tvorbu kyslíkových radikálů. Některé látky (fluorouracil, bevacizumab, sorafenib a sunitinib) mohou vyvolat přímou ischemii účinkem nesouvisejícím s předčasným vývojem aterosklerózy. Kromě toho mohou zejména u starších pacientů zvýraznit rizikové faktory, jako je hypertenze, a tím urychlit aterosklerózu. Tyto účinky mohou být ireverzibilní (látky typu I) nebo částečně reverzibilní (látky typu II) a mohou se vyvíjet i mnoho let po expozici léčbě. Typicky jsou antracykliny představitelem látky typu I. a trastuzumab látky typu II. Kardiotoxicita způsobená radioterapií hrudníku může vyvolat mikro- a makrovaskulární poškození. To může urychlit aterosklerózu, a to i mnoho let po počáteční expozici. Latence a závažnost postradioterapeutické kardiotoxicity souvisí s více faktory, včetně dávky a objemu ozářeného myokardu, současného podávání jiných kardiotoxických léčiv a faktorů pacienta (mladší věk, tradiční rizikové faktory, anamnéza kardiálního onemocnění). První krok v identifikaci vyššího rizika kardiotoxicity spočívá v pečlivém posouzení KVO rizikových faktorů. Primární péče, kardiologie a onkologie by měly spolupracovat v poskytování optimální péči o pacienty přeživší rakovinu, která se zabývá rizikovými faktory KVO a přítomným chorobám. Měli bychom důrazně doporučovat chování podporující zdraví, včetně faktorů životního stylu (zdravá strava, odvykání kouření, pravidelné cvičení, kontrola hmotnosti). Zejména aerobní cvičení je považováno za slibné nefarmakologické opatření k prevenci a/nebo léčbě chemoterapií indukované kardiotoxicity. Znamky nebo příznaky kardiální poruchy by měly být monitorovány před léčbou i pravidelně v jejím průběhu k včasnému odhalení i asymptomatických abnormalit u pacientů, kteří dostávají potenciálně kardiotoxickou chemoterapii. V případě indikace by měly být dodržovány pokyny z doporučených postupů pro léčbu srdečního selhání. Proto by měla být před zahájením léčby vyšetřena funkce levé komory. Byl navržen cílený přístup k léčbě pacientů s časnou dysfunkcí levé komory v kombinaci s globálními abnormalitami



longitudinálního strainu a zvýšením biomarkerů (zejména troponinu). Užívání kardiotoxických preparátů by mělo být v případě snížené funkce levé komory v rámci podávané chemoterapie odloženo nebo zastaveno, a to pokud možno až do komunikace onkologů a kardiologů. To vyžaduje spolupráci mezi onkology a kardiology. Aby se snížila kardiotoxicita chemoterapie typu I, byla v nedávné metaanalýze testována řada profylaktických opatření, včetně podávání b-blokátorů, inhibitorů angiotensin konvertujících enzymů (ACE-I), dexrazozanu nebo statinů. Je nutné zdůraznit, že preventivní léčba je nutná k dosažení maximálního účinku.

#### Chybějící důkazy:

- Důkaz o účinku včasných preventivních opatření ke snížení kardiotoxicity typu I je neprůkazný.
- Nejvhodnější strategie ke zlepšení stratifikace rizika a prevenci KVO u onkologicky léčených pacientů musí být prospektivně otestována.

#### Autoimunitní onemocnění

##### Hlavní poselství:

- Revmatoidní artritida (RA) zvyšuje riziko KVO nezávisle na tradičních rizikových faktorech, s RR 1,4 u mužů a 1,5 u žen.
- Přibývají důkazy, že jiná imunitní onemocnění, jako je ankylozující spondylitida nebo časná těžká psoriáza, také zvyšují KVO riziko, přičemž RR se blíží riziku u RA.
- Retrospektivní analýza dvou studií se statiny naznačuje, že relativní snížení incidence KVO u autoimunitních onemocnění je srovnatelné s tím, které bylo pozorováno za jiných podmínkách.

##### Doporučení pro autoimunitní choroby

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Použití multiplikace KVO rizika 1,5x u pacientů s revmatoidní artritidou by mělo být zváženo, zejména pokud je vysoká aktivita onemocnění.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?
Použití multiplikace KVO rizika 1,5x u pacientů s jinou imunitně zánětlivou chorobou, než je revmatoidní artritida, může být individuálně zvažováno.	C	Ilb	⊕⊖⊖⊖	↑?

Existuje jasný důkaz, který naznačuje, že závažný zánět působí jako urychlení vaskulárního onemocnění. Zdá se, že systémový zánět přímo a nepřímo zvyšuje KVO riziko prostřednictvím akcentace již přítomných rizik. Už malé pilotní studie naznačily, že RA zvyšuje KVO riziko nad rámec ostatních rizikových faktorů. Nejlepší dostupné důkazy o tom dává nejnovější analýza národní databáze QRESEARCH, která zahrnovala 2,3 milionu osob. Tyto důkazy byly nyní implementovány do některých národních skórovacích systémů rizika a evropských doporučených postupů. Důkazy o vlivu psoriázy jsou slabší, ale nedávná studie poukazuje na srovnatelné KVO riziko s RA. Chybí robustní důkazy pro nezávislé zvýšení KVO rizika u jiných autoimunitních stavů. Proto by měl být klinický úsudek tvořen případ od případu. Existují důkazy z retrospektivních analýz randomizovaných studií, které podporují názor, že statiny snižují KVO riziko u autoimunitních onemocnění. Lékové interakce protizánětlivých

a imunosupresivních léků, například se statiny, antiagregačními látkami a antihypertenzivy, se kterými se můžeme setkat u všech autoimunitních onemocnění, zasluhují pozornost.

#### Chybějící důkazy:

- Kromě RA chybí průkazná asociace mezi imunitně zánětlivým onemocněním a KVO rizikem.
- Není znám vztah mezi antirevmatiky a KVO rizikem.

### Syndrom obstrukční spánkové apnoe

#### Hlavní poselství:

- Existuje důkaz o pozitivním vztahu mezi syndromem obstrukční spánkové apnoe (pozn. překl. OSAS, obstructive sleep apnoea syndrome) a hypertenzí, ICHS, fibrilací síní (FS), CMP a srdečním selháním. OSAS je charakterizován opakujícím se částečným nebo úplným kolapsem horních dýchacích cest během spánku. Nalézáme jej přibližně u 9 % dospělých žen a 24 % dospělých mužů a je spojen s RR 1,7 pro morbiditu a mortalitu KVO. Opakované zvýšení aktivity sympatiku, nárůsty TK a oxidační stres způsobený bolestí a epizodickou hypoxémií jsou spojeny se zvýšenými hladinami mediátorů zánětu, které podporují endoteliální dysfunkci a aterosklerózu. Screening na OSAS lze provádět pomocí Berlínského dotazníku, noční oxymetrií a posouzením denní ospalosti, což lze vyhodnotit pomocí stupnice Epworth Sleepiness Scale. Definitivní diagnóza často vyžaduje polysomnografii, obvykle během nočního vyšetření ve spánkové laboratoři, během něhož jsou průběžně sledovány fyziologické pochody. Možnosti léčby zahrnují intervenci životního stylu, jako je vyhýbání se alkoholu, kofeinu nebo jiným stimulatorům před spánkem, zvýšená fyzická aktivita, omezení podávání sedativ a kontrola obezity. Kontinuální přetlak v dýchacích cestách je zlatým standardem a snižuje KVO mortalitu a incidenci KVO událostí.

#### Chybějící důkazy:

- Je zapotřebí dalších studií ke zjištění, zda rutinní screening snižuje počet fatálních a nefatálních KVO.

### Erektilní dysfunkce

#### Hlavní poselství:

- Erektilní dysfunkce (ED) je spojena s KVO rizikem, jak u mužů s již známým KVO, tak u mužů bez diagnostikovaného KVO.

#### Doporučení pro erektilní dysfunkci

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Posouzení KVO rizikových faktorů a příznaků KVO u mužů s erektilní dysfunkcí by mělo být zváženo.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

Erektilní dysfunkce je definovaná jako stálá neschopnost dosáhnout a udržet erekci uspokojivou pro sexuální aktivitu. Jedná se o běžný problém a ovlivňuje téměř 40 % mužů ve věku nad 40 let (s různou mírou závažnosti) a prevalence dále roste s věkem. ED a KVO mají společné rizikové faktory, včetně

věku, hypercholesterolemie, hypertenze, inzulínové rezistence a diabetu mellitu, kouření, obezity, metabolického syndromu, sedavého životního stylu a deprese. KVO a ED také sdílejí společný patofyziologický podklad etiologie a progresu. Četné studie prokázaly, že ED je asociovaná s asymptomatickou ICHS. ED předchází ICHS, CMP a ICHDKK obvykle o 2 až 5 let (průměrně o 3 roky). Metaanalýza ukázala, že pacienti s ED mají ve srovnání s osobami bez ED o 44 % vyšší riziko KVO příhody, o 62 % infarktu myokardu, o 39 % CMP a o 25 % vyšší celkovou mortalitu. Prediktivní schopnost ED je vyšší u mladších pacientů s ED, přestože pravděpodobnost ED se zvyšuje s věkem a s největší pravděpodobností identifikuje skupinu pacientů s časným a agresivním KVO. Důkladný odběr anamnézy, včetně symptomů KVO, přítomnosti rizikových faktorů a komorbidit, posouzení závažnosti ED a fyzikálního vyšetření jsou základní prvky při prvotním vyšetření. Změna životního stylu je účinná při zlepšování sexuální funkce u mužů: patří sem fyzické cvičení, racionální výživa, kontrola hmotnosti a odvykání kouření.

#### Chybějící důkazy:

- Přínos rutinního screeningu ED a neefektivnější nástroj k jeho posuzování jsou stále nejasné.

## Důležité skupiny

### Osoby mladší 50 let

#### Hlavní poselství:

- Někteří lidé ve věku > 50 let mají vysoké relativní nebo celoživotní riziko a mělo by jim být minimálně nabídnuto poradenství ohledně životního stylu.
- Někteří mladí lidé mohou mít izolovaně zvýšený KVO rizikový faktor, který si sám o sobě vyžádá zásah. Jako je například hladina cholesterolu > 8 mmol/l nebo TK > 180/110 mmHg.
- Nejdůležitější skupinou lidí ve věku do 50 let jsou jedinci s rodinnou anamnézou předčasného výskytu KVO. Ti by měli být testováni na přítomnost familiární hypercholesterolemie a dále léčeni odpovídajícím způsobem.

#### Doporučení pro osoby mladší 50 let

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se provádět screening u všech osob mladších 50 let s rodinnou anamnézou předčasného KVO u příbuzných prvního stupně (mladší 55 let u mužů a 65 let u žen) na familiární hypercholesterolemii pomocí validovaného klinického skóre.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑

Nejvýznamnější faktor všech krátkodobých (5 nebo 10 let) algoritmů pro výpočet KVO rizika je věk. V důsledku toho všechny standardní kalkulátory KVO rizika zařadí pacienty mladší 50 let do skupiny nízkého rizika rozvoje KVO, a to bez ohledu na ostatní rizikové faktory. Někteří mladší jedinci mají však velmi vysoké relativní riziko ve srovnání s vrstevníky a mohou mít vysoké celoživotní riziko: je pravděpodobnější, že se u nich časně vyvine KVO a mohou předčasně trpět fatálními, nebo nefatálními důsledky KVO. Identifikace takových osob je tedy důležitou výzvou.

## Hodnocení KVO rizika u osob do 50 let

Informace o KVO rizikových faktorech by měly být rutinně shromažďovány u všech dospělých mladších 50 let s předčasným výskytem KVO u příbuzného prvního stupně (tj. < 55 let pro mužské a < 65 let pro ženské příbuzné). Nejsou k dispozici žádné údaje o vhodném věku pro zahájení sběru těchto informací, ale některá doporučení hovoří o věku 40 let. Doporučuje se toto hodnocení opakovat například každých 5 let, ale neexistují pro to žádná data. Lidé ve věku pod 50 let by měli být léčeni podle standardního algoritmu. Velmi vysoké úrovně individuálních rizikových faktorů nebo diagnózy familiární hypercholesterolemie jejich 10leté KVO riziko nikdy nebude dost vysoké na to, aby byla zahájena léčba vysokého tlaku nebo dyslipidémie. Lékaři by mohli dále rozlišovat KVO riziko u mladších lidí použitím grafu relativního rizika (viz Obr. 3); to může být užitečné u lidí ve věku pod 50 let k porovnání jejich rizika k osobě stejného věku s nízkou úrovní rizikových faktorů. Lékaři by také měli zvážit použití kalkulátoru kardiovaskulárního věku (viz Obr. 4) nebo kalkulátoru celoživotního rizika, jako je JBS3 webový nástroj (viz Obr. J ve webových dodatcích), který by mohl ilustrovat, jak změna rizikových faktorů změní skóre celoživotního rizika a následně dlouhodobé KVO riziko. Lidé ve věku pod 50 let s pozitivní rodinnou anamnézou předčasného KVO by měli být vyšetřeni na familiární hypercholesterolemii užitím klinických kritérií (nebo příležitostně genetickým testováním), jako jsou kritéria definovaná v Dutch Lipid Clinic Network. Alternativou jsou Simon Kritéria registru Broome nebo program USA MedPed.

## Intervence rizika kardiovaskulárních chorob u lidí mladších 50 let

Se všemi lidmi ve věku pod 50 let se zvýšenými rizikovými faktory KVO by měly být rozebrány faktory životního stylu (s důrazem na kouření, nadváhu a nízkou fyzickou aktivitu) a vztah mezi KVO rizikem a následným onemocněním. Nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, jaké jsou neúčinnější metody ke změně životního stylu u mladých lidí. Ukončení kouření, udržování zdravé váhy a pravidelná aerobní aktivita jsou však důležitými zvyky, na jejichž základě lze stavět podpora a poradenství. U mladších lidí s velmi vysokým TK, který vyžaduje léčbu, by se mělo postupovat stejně jako u starších lidí s hypertenzí. U mladších lidí, u kterých je indikován statin z důvodu buď familiární hypercholesterolemie, nebo velmi vysoké hladiny lipidů, je nabízena ekvivalentní péče jako u starších lidí. Velmi důležité je, aby ošetřující lékař zajistil screening familiární hypercholesterolemie u rodinných příslušníků pacienta, u kterého se familiární hypercholesterolemie předpokládá.

### Chybějící důkazy:

- Věk k zahájení stratifikace KVO rizika.
- Zda a jak provádět screening familiární hypercholesterolemie v populaci.

## Starší lidé

Věk je dominantním faktorem kardiovaskulárního rizika a většina jedinců je již ve věku 65 let ve (velmi) vysokém riziku. Zejména u nejstarších je zvládnání kardiovaskulárního rizika kontroverzní. Odpůrci tvrdí, že riziko by se nemělo intervenovat, pokud vychází z vysokého věku pacienta. Zastánci na druhé straně poukazují na to, že mnohé preventivní léčebné postupy jsou i v pokročilém věku účinné ve snížení morbidity a mortality. Pracovní skupina zaujala stanovisko, že hlavním podkladem pro tyto doporučené

postupy jsou epidemiologické důkazy absolutního snížení rizika v klinických studiích. Přesto doporučujeme s pacienty diskutovat o kvalitě života a potenciálním prodloužení života, jakož i o etických dilematech snižování rizika spojeného se stárnutím, o celkové zátěži spojené s farmakologickou léčbou a nevyhnutelných nejistotách prospěchu. V těchto doporučených postupech, v částech o intervenci hlavních rizikových faktorů, jsou uvedeny doporučení specifické pro seniory, jsou-li takové důkazy k dispozici.

## Hypertenze

Máme důkazy o léčbě arteriální hypertenze u starších lidí (Kap. 3). Obecně se u starších osob prosazují mírnější cíle léčby. Literatura o hypertenzi také obsahuje rostoucí důkazy, že biologický věk je důležitější než kalendářní.

## Diabetes mellitus

Pro DM jsou také k dispozici důkazy podporující mírnější kontrolu glykémie u starších pacientů (Kap. 3). Role biologického věku je u diabetu mellitu méně průkazná než u arteriální hypertenze, nicméně máme doporučení třídy IIa ke zmírnění glykemických cílů u starších nebo křehkých pacientů.

## Hyperlipidémie

Málo oblastí v prevenci KVO je kontroverznější než hromadné používání statinů u starších osob. Jak upozorňuje oddíl věnovaný lipidům, není prokázán pokles účinnosti statinů u pacientů starších 75 let (Kap. 3). Na druhé straně je nákladová efektivita statinů u těchto pacientů dorovnaná i drobnými nežádoucími účinky, specifickými pro geriatrickou populaci. Rovněž důkazy podporující účinnost u nejstarších (tj. < 80 let) jsou velmi skromné. Nedávná studie neprokázala neblahý vliv vysazení statinů u seniorů s předpokládanou omezenou délkou života.

Souhrnně by doporučení pro léčbu snižující hladinu cholesterolu u starších osob mělo být dodržováno s opatrností a zdravým rozumem, nežádoucí účinky a léčba by měly být pečlivě sledovány.

## Stavy specifické pro ženy

### Hlavní poselství:

- Několik porodnických komplikací, zejména preeklampsie a hypertenze související s těhotenstvím, jsou spojeny s vyšším rizikem KVO později v životě. Toto zvýšené riziko je alespoň částečně vysvětleno hypertenzí a diabetem mellitem.
- Syndrom polycystických ovarií představuje významné riziko budoucího rozvoje diabetu mellitu.

### Doporučení pro stavy specifické pro ženy

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U žen s anamnézou preeklampsie a/nebo těhotenské hypertenze by měl být zvažován periodický screening arteriální hypertenze a diabetu mellitu (DM).	B	IIa	⊕⊕⊕⊖	↑?
U žen s anamnézou polycystických ovarií nebo gestačního DM, by měl být prováděn periodický screening DM.	B	IIa	⊕⊕⊕⊖	↑?

U žen s anamnézou předčasného porodu by měl být zvážen periodický screening arteriální hypertenze a DM.	B	IIB	⊕⊕⊕⊕	↑?
---	---	-----	------	----

Specifické podmínky, které se mohou vyskytnout pouze u žen a které mohou mít vliv na KVO riziko, lze rozdělit na porodnické a ne-porodnické.

### Porodnické stavy

Preeklampsie je arteriální hypertenze související s těhotenstvím doprovázená proteinurií. Objevuje se u 1–2 % všech těhotenství. Studie naznačují, že preeklampsie je spojena s 1,5–2,5násobným zvýšením KVO rizika, a RR rozvinutí hypertenze je trojnásobné a diabetu mellitu dvojnásobné. Protože většina studií nevzala do úvahy hladinu konvenčních faktorů při srovnávání KVO rizika, nelze stanovit, zda ke zvýšení KVO rizika po preeklampsii dochází nezávisle na konvenčních KVO rizikových faktorech. Screening hypertenze a DM u těchto žen má však poměrně silné odůvodnění. Hypertenze související s těhotenstvím se objevuje u 10–15 % všech těhotenství. Riziko rozvoje KVO je nižší než v případě preeklampsie, ale je stále zvýšené (RR 1,9–2,5). Také je zvýšené riziko přetrvávající hypertenze nebo rozvoje hypertenze v budoucnosti (RR od 2,0 do 7,2 nebo dokonce vyšší). Opět však studie nebraly v úvahu přítomnost, či nepřítomnost konvenčních rizikových faktorů. Riziko rozvoje DM je pravděpodobně u těchto žen také zvýšeno, přesné důkazy však nejsou k dispozici. Neexistují žádné údaje, které by naznačovaly, že by opakující se aborty byly spojeny se zvýšeným KVO rizikem. Anamnéza předčasného porodu je pravděpodobně spojena se zvýšeným rizikem KVO u potomků (RR 1,5–2,0), což lze částečně vysvětlit zvýšeným výskytem hypertenze a DM. A konečně, gestační diabetes přináší výrazně zvýšené riziko budoucího rozvoje DM, přičemž až 50 % případů DM se vyvíjí do 5 let po těhotenství. Dříve byl u těchto pacientů doporučen orální glukózový toleranční test pro screening DM, ale screening měřením glykémie nalačno nebo glykovaného hemoglobinu může být výhodnější.

### Ne-porodnické stavy

Syndrom polycystických ovarií postihuje 5 % všech žen v jejich fertlním období. Syndrom polycystických ovarií je spojen se zvýšeným rizikem budoucího rozvoje KVO, ale rozsáhlejší studie přinesly protirečící si výsledky. Riziko vzniku hypertenze je pravděpodobně zvýšené, ale opět máme rozporuplná data. Zdá se, že syndrom polycystických ovarií je spojen s vyšším rizikem rozvoje DM (RR 2–4), což naznačuje, že by byl vhodný pravidelný screening na DM. Předčasná menopauza, lépe definovaná jako primární ovariální insuficience, se vyskytuje přibližně u 1 % mladších 40 let a dle některých studií je spojena se zvýšeným rizikem KVO (RR 1,5), ale důkazy nejsou silné. Nejsou k dispozici dostatečné údaje pro vyvození závěrů o možném zvýšeném riziku hypertenze nebo DM.

### Chybějící důkazy:

- Nevíme, nakolik zvýšené KVO riziko (nezávisle na konvenčních rizikových faktorech) souvisí s výše uvedenými stavy specifickými pro ženy.
- Informace o tom, zda by zařazení stavů specifických pro ženy pomohlo ve stratifikaci KVO rizika.



## Etnické menšiny

### Hlavní poselství:

- Riziko KVO se mezi skupinami přistěhovalců značně liší. Jižní Asiaté a subsaharští Afričané mají vyšší riziko, zatímco Číňané a Jihoameričané mají nižší riziko.
- Jižní Asiaté se vyznačují vysokou prevalencí a nedostatečně léčeným DM.
- Současně užívané kalkulátory neposkytují odpovídající odhady rizika KVO u etnických menšin.

### Doporučení pro etnické menšiny

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Etnikum by mělo být při posuzování KVO rizika zvaženo.	A	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

Evropa přijímá velký počet přistěhovalců ze zemí mimo EU, hlavně z Indie, Číny, severní Afriky a Pákistánu. Jeden z 25 Evropanů pochází ze zemí mimo Evropu, ale není mnoho důkazů týkajících se rizika KVO nebo KVO rizikových faktorů mezi přistěhovalci. Migranti první generace obvykle vykazují nižší KVO úmrtnost než lidé rodilí v hostitelské zemi, ale časem se mortalita přibližuje občanům hostitelské země. Ve vztahu k domorodcům hostitelské země se KVO mortalita a prevalence KVO mezi migranty liší podle země původu a hostitelské země.

Vzhledem ke značné variabilitě KVO rizikových faktorů mezi skupinami přistěhovalců nemá žádný skórovací systém KVO rizika dostatečnou přesnost ve všech skupinách a může být nutné použít specifická skóre u různých etnických skupin. Mezi přistěhovalci z jižní Asie (zejména z Indie a Pákistánu) jsou KVO častější a mají mnohem vyšší prevalenci DM, zatímco prevalence dalších KVO rizikových faktorů je o něco nižší nebo srovnatelná s domorodci v hostitelské zemi. Je zajímavé, že dle některých studií zvýšená prevalence DM zvyšuje KVO riziko u přistěhovalců z Jižní Asie, ale v jiných studiích se tento vliv neukázal. Kompenzace DM je také výrazně horší, zatímco kompenzace hypertenze a hypercholesterolemie je u Jihoasijských lepší než u domorodců v hostitelské zemi. Vyšší KVO riziko u Jihoasijských činí screening nákladově efektivnější než v jiných skupinách přistěhovalců, ale predikce KVO rizika pomocí SCORE nemusí být optimální. Přistěhovalci z Číny a Vietnamu jsou v nižším KVO riziku než domorodci v hostitelské zemi, ačkoli toto zjištění bylo zpochybněno. Toto nižší riziko se zdá být způsobeno nižšími hladinami KVO rizikových faktorů a vyššími hladinami HDL-C. Imigranti z Turecka mají vyšší odhadované KVO riziko a vyšší úmrtnost na KVO než domorodci v hostitelské zemi. Zdá se to zejména kvůli vyšší prevalenci kouření, DM, dyslipidémie, hypertenze a obezity. Kompenzace KVO rizikových faktorů se také liší podle hostitelské země; neexistují žádné rozdíly v kontrole hypertenze ve srovnání s domorodci v Nizozemsku, ale v Dánsku je kontrola rizikových faktorů u přistěhovalců horší. Imigranti z Maroka vykazují nižší míru KVO než domorodci hostitelské země. Možná vysvětlení zahrnují nižší hladiny KT a cholesterolu a nižší prevalenci kouření, ačkoli jim byla zjištěna vyšší prevalence DM a obezity. Nebyly nalezeny žádné rozdíly mezi marockými imigranty a nizozemskými domorodci ohledně kontroly hypertenze. Imigranti ze subsaharské Afriky a Karibiku dle některých studií vykazují vyšší míru KVO než domorodci z hostitelské země, jiné studie ale tento nálezní rozporují.

Imigranti z Afriky mají vyšší prevalenci DM, ale kouří méně než rodáci z hostitelské země. V jedné studii byla kompenzace KVO rizikových faktorů horší než u domorodců, ale jiná studie ukázala opak. Imigranti



z Jižní Ameriky mají nižší KVO úmrtnost než domorodci ve Španělsku, zatímco v Dánsku nebyl zjištěn žádný rozdíl. Jihoameričtí imigranti ve Španělsku mají nižší prevalenci KVO rizikových faktorů a KVO než domorodci ve Španělsku, ale tyto rozdíly se snižují s rostoucí délkou pobytu.

Na základě dostupných údajů o úmrtnosti a na základě prospektivních dat byly určeny korekční faktory pro první generaci přistěhovalců při posuzování KVO rizika pomocí SCORE:

- **Jižní Asie:** vynásobte riziko 1,4 x
- Subsaharská Afrika a Karibik: vynásobte riziko 1,3 x
- **západní Asie:** vynásobte riziko 1,2 x
- **Severní Afrika:** vynásobte riziko 0,9 x
- východní Asie nebo Jižní Amerika: vynásobte riziko 0,7 x

Tyto hodnoty odrážejí nejlepší odhady z dostupných údajů a měly by být uvážlivě interpretovány. Je možné je použít jako vodítko při intervenci KVO rizik.

#### **Chybějící důkazy:**

- Jsou zapotřebí studie zaměřené na prevalenci KVO rizikových faktorů u menšin v Evropě.
- Je třeba ověřit schopnost SCORE odhadnout rizika u etnických menšin.
- Měly by být určeny etnicky specifické prahové hodnoty vysokého KVO rizika (na základě hodnocení SCORE). Alternativou by bylo vytvoření etnicky specifických kalkulačů KVO rizika.

### 3. Jak zasáhnout na individuální úrovni: intervence rizikových faktorů

#### Behaviorální změny

##### Hlavní poselství:

- Kognitivně behaviorální metody jsou účinné při osvojování zdravého životního stylu.

##### Doporučení pro usnadnění behaviorálních změn

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Je doporučeno zavádět kognitivně-behaviorální strategie (např. motivační rozhovor) pro usnadnění změn životního stylu.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Zapojení multidisciplinárního zdravotnického týmu (např. zdravotní sestry, dietologové, psychologové) je doporučeno.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U jedinců s velmi vysokým KVO rizikem je doporučeno zapojení multimodálních intervencí se zaměřením na zdravý životní styl, fyzickou aktivitu, zvládání stresu a poradenství o psychosociálních rizikových faktorech.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

„Životní styl“ je obvykle založen na dlouhodobých vzorcích chování, které jsou udržovány sociálním prostředím. Individuální a environmentální faktory brání jednotlivci osvojit si zdravý životní styl, stejně jako složité nebo matoucí rady od poskytovatelů zdravotní péče. Přátelský a pozitivní přístup zvyšuje šanci jednotlivce vyrovnat se s nemocí a dodržovat doporučené změny životního stylu. Je důležité prozkoumat zkušenosti, myšlenky, obavy, znalosti a okolnosti každodenního života každého pacienta. Základem pro motivaci a odhodlání je individualizované poradenství. Rozhodování by měl být proces sdílený pečovatелеm a pacientem (včetně manžela/manželky a rodiny pacienta). Použití zásad efektivní komunikace (tabulka 11) usnadní léčbu a prevenci KVO. Kromě toho mohou poskytovatelé zdravotní péče používat kognitivně behaviorální strategie ke zhodnocení myšlenek, postojů, přesvědčení a prostředí pacienta ve vztahu ke změně chování. Behaviorální intervence jako „motivační pohovory“ zvyšují motivaci a samostatnost. Předchozí neúspěšné pokusy často ovlivňují schopnost změn budoucích.

Klíčovým krokem je stanovení realistických cílů v kombinaci se sebekontrolou vybraného chování. Posun vpřed malými kroky je klíčem k dlouhodobé změně. Školení v komunikaci je pro zdravotníky důležité. „Deset strategických kroků“ uvedených v tabulce 12 mohou pomoci při změně chování.

**Tabulka 11:** Zásady efektivní komunikace usnadňující změnu chování

• Věnujte pacientovi dostatek času – dokonce i několik minut navíc může znamenat rozdíl.
• Uvědomte si osobní pohled pacienta na nemoc a faktory, které k rozvoji nemoci přispěly.
• Podpořte vyjádření obav, pocitu úzkosti a sebereflexi v otázce motivace ke změně chování.
• Mluvte s pacientem v jeho vlastním jazyce a podpořte každé zlepšení životního stylu.
• Ptejte se, abyste si ověřili, že pacient rozumí radám a má dostatečnou podporu, kterou ke změně potřebuje.
• Dejte najevo, že změnit celoživotní návyky je obtížné a že postupná změna je často trvalejší než změna překotná.
• Berte jako fakt, že jednotlivci mohou potřebovat dlouhodobou podporu a možná i opakovaně k zachování změn životního stylu.

- Zajistěte, aby všichni zúčastnění zdravotničtí pracovníci podávali konzistentní informace.

**Tabulka 12:** Deset strategických kroků k usnadnění změn chování

1. Rozvíjejte vztah s pacientem.
2. Poskytněte rady všem pacientům, kteří jsou ohroženi nebo mají zjevné kardiovaskulární onemocnění.
3. Pomozte pacientům pochopit vztah mezi jejich chováním a zdravím.
4. Pomozte pacientům posoudit překážky, které brání změnám chování.
5. Pomozte získat odhodlání ke změně chování.
6. Nechte pacienta vybrat, které rizikové faktory chce změnit.
7. Použijte kombinaci strategií včetně posílení schopnosti jednotlivce udělat změnu.
8. Navrhněte plán.
9. Pokud je to možné, zapojte další zdravotnický personál.

Použití znalostí a dovedností pečovatелů (jako jsou lékaři, zdravotní sestry, psychologové, odborníci na výživu, srdeční rehabilitaci a sportovní medicínu) v multimodálních behaviorálních intervencích může být v preventivním úsilí optimální. Multimodální behaviorální intervence jsou zvláště doporučovány pro jedince s velmi vysokým rizikem. Tyto intervence zahrnují podporu zdravého životního stylu prostřednictvím změn chování, včetně vhodné výživy, fyzické aktivity, relaxačního tréninku, hubnutí a programů odvykání kouření. Pomáhají zvládnout nemoc, zlepšují adherenci k léčbě, a tím i KVO výsledky. Psychosociální rizikové faktory (stres, sociální izolace a negativní emoce), které mohou působit jako bariéry proti změně chování, by se měly řešit při individuálních nebo skupinových poradách. Existují důkazy, že rozsáhlejší/delší intervence vedou k lepším dlouhodobým výsledkům s ohledem na změnu chování a prognózu. Lidé s nízkým sociálně-ekonomickým statutem, starší lidé nebo ženy mohou potřebovat programy šité na míru, aby vyhovovaly jejich specifickým potřebám v otázce dostupnosti informací a emocionální podpory.

#### Chybějící důkazy:

- Existují omezené důkazy, abychom mohli vybrat nejefektivnější intervenci u specifických skupin (např mladý vs. starý, mužský vs. ženský, vysoký vs. nízký socioekonomický status).

## Psychosociální faktory

#### Hlavní poselství:

- Intervence psychosociálních rizikových faktorů může působit proti psychosociálnímu stresu, depresi a úzkosti, a tím usnadnit změnu chování a zlepšit kvalitu života a prognózu.
- Interakce mezi poskytovatelem zdravotnických služeb a pacientem by měla být zaměřena na pacienta. Měly by se zvážit psychosociální aspekty specifické pro věk a pohlaví pacienta.

#### Doporučení pro psychosociální faktory

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Multimodální behaviorální intervence, integrace zdravotního vzdělání, fyzického cvičení a psychologické terapie se doporučují u	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

pacientů se známým KVO ke zlepšení psychosociálního zdraví.				
Doporučení k provádění psychoterapie, nasazení farmakologické léčby nebo využití mezioborové spolupráce je doporučeno u pacientů s významnou depresí, úzkostí nebo nepřátelskými tendencemi.	<b>A</b>	<b>Ila</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?
Léčba psychosociálních rizikových faktorů s cílem zabránit KVO by měla být zvážena, v případě že je rizikový faktor sám o sobě diagnostikovanou nemocí (např. deprese), nebo když tento faktor zhoršuje klasické KVO rizikové faktory.	<b>B</b>	<b>Ila</b>	⊕⊕⊕⊖	↑?

Poskytovatelé zdravotnických služeb jsou ve své klinické praxi v jedinečné pozici, aby mohli své pacienty s vysokým KVO rizikem, nebo už známým KVO přímo podporovat v intervenci psychosociálních rizikových faktorů. Empatická a trpělivá komunikace pomáhá navázat a udržovat důvěrný vztah a je důležitým zdrojem emoční podpory a profesionálního vedení při zvládnání psychosociálních stresorů, deprese, úzkosti, KVO rizikových faktorů a KVO.

Principy podpůrné interakce mezi lékařem a pacientem jsou:

- Věnujte pacientovi dostatek času, pozorně naslouchejte a opakujte základní zásady.
- Zvažte psychosociální aspekty specifické pro věk a pohlaví pacienta.
- Podporujte projev emocí, netrivializujte psychosociální zátěž a starosti.
- Vysvětlíte základní lékařská fakta v jazyce srozumitelném pacientovi. Předejte pacientovi naději a zároveň úlevu od pocitů viny a podporujte jeho myšlenky a činy směřující ke změně.
- V případě závažných duševních příznaků zjistěte léčebné preference pacienta a nechte pacienta být součástí rozhodování ohledně dalších diagnostických a terapeutických kroků.
- Shrňte důležité myšlenky konzultace, abyste si potvrdili pacientovo porozumění.
- Zorganizujte pravidelné kontroly.

Specializované psychologické intervence mají další příznivé účinky na zvládnání stresu, depresivitu a úzkost, i když jsou přidány ke standardní rehabilitaci. Mezi tyto intervence patří individuální, nebo skupinové poradenství věnující se psychosociálním rizikovým faktorům, zvládnání nemocí, včetně programů zvládnání stresu, meditaci, autogennímu tréninku, biofeedbacku, dýchání, józe a/nebo svalové relaxaci. Výrazné a konzistentní účinky na depresi byly prokázány v „kooperativní péči“, která může zahrnovat systematické hodnocení deprese, (nelékařský) ošetřující personál provádějící dlouhodobé sledování příznaků, léčebné zásahy a koordinaci péče a odborníky poskytovaná víceúrovňová péče a léčba. Kooperativní péče o pacienty s depresí měla za následek o 48 % nižší riziko rozvoje ICHS po 8 letech léčby ve srovnání s běžnou péčí [RR 0,52 (95% CI 0,31, 0,86)]. Internetová kognitivní behaviorální terapie u pacientů s depresí s vysokým KVO rizikem rozhodně ukázala malé zlepšení depresivních příznaků, adherence k léčbě a životního stylu. U pacientů se známou ICHS má léčba deprese (psychoterapií a/nebo farmakoterapií) sice skromný účinek při snižování srdečních příhod (NNT 34), ale nesnižuje celkovou mortalitu. Kooperativní péče je zvláště účinná při depresivních symptomech a částečně efektivní na zlepšení prognózy KVO. Kromě toho existuje důkaz, že fyzická aktivita může zmírnit depresi u pacientů s ICHS. Kromě léčby změn nálad existuje několik dalších přístupů psychosociální intervence, které se ukázaly jako užitečné. Dvě randomizované kontrolované studie prokázaly příznivý dopad skupinových terapií a terapií pro zvládnání stresu na prognózu klinické

ICHs. Intervence sesterského personálu se ukázaly jako účinné proti úzkosti, depresi a zvyšovaly spokojenost u pacientů s ICHs. U pacientů s tendencí k nepřátelskému chování, u nichž je diagnostikovaná ICHs, může skupinová terapie vést nejen ke snížení behaviorálně hodnocených úrovní nepřátelství, ale také ke snížení úrovně deprese, klidové srdeční frekvence a reaktivit KVO systému na duševní stres, jakož i k zesílení sociální podpory a spokojenosti se životem. Reorganizace práce zaměřená na zlepšení samostatnosti v práci může vést k zesílení sociální podpory a snížení míry fyziologických stresových reakcí. Snížení pracovního stresu u vedoucích a supervizorů tedy může mít příznivé zdravotní účinky na cílové jedince a může také zlepšit vnímanou sociální podporu u jejich podřízených.

#### Chybějící důkazy:

- Nemáme průkazná data, že léčba klinicky významné deprese a úzkosti sama o sobě zabrání KVO a zmírní dopad KVO.

## Sedavý způsob života a fyzická aktivita

#### Hlavní poselství:

- Pravidelná fyzická aktivita je základem KVO prevence; snižuje úmrtnost ze všech příčin a KVO úmrtnost.
- Fyzická aktivita zvyšuje kondici a zlepšuje duševní zdraví.
- Lidé se sedavým způsobem života by měli být motivováni k zahájení aerobní fyzické aktivity s nízkou intenzitou.

#### Doporučení pro fyzickou aktivitu

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se zdravým dospělým osobám všech věkových kategorií, aby prováděli alespoň 150 minut týdně fyzickou aktivitu o mírné intenzitě nebo 75 minut týdně intenzivní aerobní fyzickou aktivitu.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pro další zdravotní benefit u dospělých se doporučuje postupné zvyšování aerobní fyzické aktivity na 300 minut týdně se střední intenzitou nebo 150 minut týdně vysokou intenzitou.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pravidelné posuzování a poradenství ve fyzické aktivitě se doporučuje k propagaci a zvýšení objemu fyzické aktivity v průběhu času.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Fyzická aktivita se doporučuje u pacientů s nízkým rizikem bez nutnosti dalšího posuzování.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Mělo by být zvaženo naplánování několik sezení s poradenstvím fyzické aktivity, každé trvající ≥ 10 minut, rovnoměrně rozprostřených v průběhu týdne, tzn 4–5 dní v týdnu a nejlépe každý den v týdnu.	B	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
Klinické hodnocení, včetně zátěžového vyšetření, by mělo být zvaženo u lidí se sedavým způsobem života s KVO rizikovými faktory, kteří chtějí zahájit intenzivní fyzickou aktivitu nebo sport.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Úvod

Pravidelná fyzická aktivita snižuje riziko mnoha nepříznivých zdravotních problémů v průběhu života: úmrtnost ze všech příčin a KVO mortalita jsou u zdravých osob sníženy o 20–30 % v závislosti na míře fyzické aktivity.

U osob s KVO rizikovými faktory a u pacientů s KVO má fyzická aktivita pozitivní vliv na mnoho rizikových faktorů, včetně hypertenze, hladiny LDL a non-HDL cholesterolu, tělesné hmotnosti a DM 2. typu. To platí jak pro muže, tak pro ženy a v širokém spektru věkových skupin od dětí po seniory. Sedavý způsob života je jedním z hlavních KVO rizikových faktorů, nezávisle fyzické aktivitě.

## Doporučení fyzické aktivity

Poskytovatelé zdravotní péče by měli posoudit fyzickou aktivitu u všech pacientů (kolik dní v týdnu a minut denně jsou fyzicky aktivní a s jakou intenzitou). Měli by varovat před nečinností a pomoci zařadit fyzickou aktivitu do každodenního života. Pacienti by měli být informováni o vhodných typech fyzické činnosti, způsobech, jak docílit pokroku a jak nastavit osobní cíle k dosažení a udržení prospěchu z fyzické aktivity. Za tímto účelem by jednotlivci měli být povzbuzováni k hledání činnosti, kterou si užívají a/nebo kterou mohou zařadit do svých každodenních činností, protože taková činnost bude s větší pravděpodobností udržitelná. Pro účinnější změnu chování by měl lékař najít praktické způsoby, jak překonat překážky bránící pacientovi ve cvičení. Z tohoto důvodu je zásadní spojení mezi primární péčí a lokálně existujícími možnostmi pro činnost, rekreaci a sport. Množství času stráveného sedavým způsobem života by mělo být minimalizováno aktivním cestováním (na kole nebo pěšky) a přestávkami při delším sezení u TV. Krátká cvičení jsou nákladově efektivnější než cvičení v tělocvičně nebo chůze pod dohledem instruktora.

## Aerobní fyzická aktivita

Aerobní fyzická aktivita, nejprozkoumanější a doporučená varianta s prospěšným účinkem závislým na míře pohybu. Spočívá v rytmickém pohybu velkých svalových skupin po dlouhou dobu. Zahrnuje každodenní činnosti, včetně aktivního cestování (jízda na kole nebo chůze), těžké práce v domácnosti, zahrádkářství, profesní činnosti a volnočasové aktivity nebo cvičení, jako je rychlá chůze, Nordic walking, turistika, jogging nebo běh, jízda na kole, běžkování, aerobik, tanec, bruslení, veslování nebo plavání. Podobně jako u všech ostatních intervencí lze i doporučení fyzické aktivity specifikovat z hlediska frekvence, trvání a intenzity. Provádět fyzickou aktivitu s intenzitou pod nejnižší doporučenou úroveň, by však mělo být doporučeno u jedinců neschopných splnit minimum nebo u osob, které právě začaly s plánem postupného zvyšování úrovně aktivity. Mělo by být doporučeno mírné nebo intenzivní aerobní cvičení. To lze vyjádřit buď absolutně, nebo relativně.

Absolutní intenzita je množství energie vynaložené za minutu aktivity, stanovené spotřebou kyslíku za jednotku času (ml/min nebo L/min) nebo metabolickým ekvivalentem (MET), který je odhadem energetického výdeje při sezení v klidu. Podle konvence to odpovídá 3,5 ml O<sub>2</sub>/kg/min. K dispozici je seznam intenzit fyzických činností v hodnotách MET. Absolutní míra nezohledňuje individuální faktory, jako je tělesná hmotnost, pohlaví a úroveň kondice: pro starší osoby může být cvičení s intenzitou 6 MET maximální intenzitou, zatímco pro mladšího člověka může být stejná absolutní intenzita subjektivně mírná. Relativní intenzita je úroveň úsilí potřebného k provedení činnosti. Méně fit osoby



jsou obecně nuceny vynaložit vyšší úsilí než lidé s lepší kondicí vykonávající stejnou činnost. Relativní intenzita se určuje ve vztahu k úrovni kardiorespirační zdatnosti jedince ( $V\dot{V}O_2\max$ ) nebo jako procento měřené, nebo odhadované maximální srdeční frekvence (% HRmax). Může být také vyjádřena jako index individuální intenzity úsilí (jak intenzivně má člověk pocit, že cvičí), tj. hodnocení vnímané námahy nebo frekvence dýchání (tzv. test řeči). Pro jednotlivce užívající léky je důležité zvážit změnu frekvenční odpovědi a pro odhad relativní intenzity využít jiný parametr. Zejména u starších nebo méně zdatných jedinců je relativní míra intenzity vhodnější. Klasifikace pro absolutní a relativní intenzitu a příklady aktivit jsou uvedeny v tabulce 13. Fyzická aktivita by měla prováděna nejméně 3–5x týdně, ale nejlépe každý den. Doporučuje se, aby byl člověk aktivní alespoň 30 minut denně, 5 dní v týdnu (tj. 150 min/týden) se střední intenzitou nebo 15 min denně, 5 dní v týdnu s vysokou intenzitou (75 min/týden), nebo kombinace obou, provedené v blocích s trváním alespoň 10 min. Vhodné může být i kratší cvičení (tj. < 10 minut), zejména u nejméně zdatných jedinců. Pro ovlivnění lipidů nebo kontrolu tělesné hmotnosti se doporučuje cvičení s delším trváním. Bylo navrženo 40 minut cvičení denně ke kontrole dyslipidémie a 60–90 minut denně ke kontrole tělesné hmotnosti. Aerobní intervalový trénink a intervalový trénink s vysokou intenzitou nelze až do získání dalších důkazů o bezpečnosti a účinnosti obecně doporučit.

**Tabulka 13:** Klasifikace intenzity fyzické aktivity a příklady absolutních a relativních úrovní intenzity

Absolutní intenzita			Relativní intenzita		
Intenzita	MET	Příklad	% HRmax	Míra vnímané zátěže (Borgova škála)	Test řeči
Lehká	1,1–2,9	Lehké domácí práce, chůze < 4,7 km/h	50–63	10–11	
Střední	3–5,9	Svižná chůze (4,8–6,5 km/h), pomalá cyklistika (15 km/h), vysávání, zahradničení, tenis, vodní aerobik, společenské tance	64–76	12–13	Je schopen plynulé řeči.
Těžká	≥ 6	Klus, běh, cyklistika >15 km/h, těžká práce na zahradě, závodní plavání, tenis.	77–93	14–16	Dýchání velmi tvrdé, nekompatibilní s konverzací pohodlně.

MET (metabolický ekvivalent) se odhaduje jako spotřeba energií danou aktivitou děleno klidovou spotřebou energie.

### Trénink zaměřený na posílení svalů/rezistenční trénink

Izotonická fyzická aktivita stimuluje tvorbu kostí a snižuje úbytek kostí; zachovává a zvyšuje svalovou hmotu, sílu a funkčnost. Máme určitá data o prospěšném vlivu na lipidy, TK a inzulínovou rezistenci, zejména pokud je prováděn v kombinaci s aerobním cvičením.

Takový trénink by se měl zaměřovat na hlavní svalové skupiny (agonisty a antagonisty), a zahrnují složené pohyby využívající celý rozsah většího množství kloubů, jako je cvičení s odporovými gumami, kalistenika využívající tělesnou hmotnost, přenášení těžkých nákladů a těžká práce na zahradě. Pro každý trénink se doporučují dvě až tři série o 8–12 opakování při intenzitě 60–80 % osobního maxima (osobní maximum je maximální zatížení, které lze jednou zvednout) při frekvenci tréninků nejméně

61



2 dny za týden. Pro starší nebo málo zdatné jednotlivce je doporučeno začít s jednou sérií o 10–15 opakováních s intenzitou 60–70 % osobního maxima.

## Neuromotorická fyzická aktivita

U starších dospělých se zvýšeným rizikem pádů jsou vhodné neuromotorická cvičení pomáhající udržovat a zlepšit rovnováhu a motorické dovednosti (rovnováha, obratnost, koordinace a chůze).

To zahrnuje mnohostranné činnosti, jako je tai-chi a jóga a rekreační sporty s hracími raketami nebo sportovními míči ke zlepšení koordinace. Optimální počet tréninků za týden není znám.

## Fáze pokroku ve vykonávání fyzické aktivity

Tělesný trénink by měl zahrnovat následující fáze: zahřívání, samotné cvičení (aerobní, trénink svalové síly/odporová cvičení a neuromotorický trénink), zklidnění a protahování. Postupné zahřívání před a ochlazení po cvičení může zabránit úrazům a kardiálním událostem. Dosud neaktivní dospělí by měli začít postupně, s nízkou nebo střední intenzitou v krátkých intervalech (i méně než 10 minut), několikrát za týden.

Se zlepšením tolerance cvičení postupuje, dojde ke zvýšení intenzity fyzické zátěže; ale zvýšení jakékoliv složky (tj. frekvence, trvání a intenzita) by mělo být postupné, aby se minimalizovalo riziko bolesti svalů, zranění, únavy a dlouhodobě rizika přetrénování. Po jakýchkoli změnách tréninku by se měl jedinec zaměřit na nepříznivé následky (např. nadměrné dušnost) a dle nálezu event. deescalovat úroveň fyzické zátěže.

## Posouzení rizika

Riziko nepříznivé KVO události během fyzické aktivity je u zdravých dospělých extrémně nízké (5–17 náhlých úmrtí/milion obyvatel/rok). Riziko provádění fyzické aktivity je vyváжено výraznými zdravotními přínosy, které fyzická aktivita přináší. Riziko při cvičení s nízkou nebo střední intenzitou je nižší než při vysoce intenzivní činnosti. Tedy u zdravých jedinců, kteří plánují mírnou fyzickou aktivitu (jako je např. chůze), není nutné předběžné lékařské vyšetření. Před zahájením intenzivnějších volnočasových aktivit (tj. závodní sport, amatérský sport, cvičení a fitness trénink), by mělo být posouzení rizik přizpůsobeno klinickému stavu (tj. metabolickému, muskuloskeletálnímu/nemoci), úrovni KVO rizika a srovnání úrovně obvyklé fyzické aktivity a zamýšlené fyzické aktivity. Zdá se, že jedinci, kteří cvičí jen příležitostně, mají zvýšené riziko akutních koronárních příhod a náhlé srdeční smrti během nebo po výkonu. Lidé se sedavým způsobem života nebo s KVO rizikovými faktory by měli zahájit aerobní fyzickou aktivitu s nízkou intenzitou a intenzitu postupně navyšovat. Klinické hodnocení, včetně zátěžových testů, lze zvážit u lidí se sedavým způsobem života a s KVO rizikovými faktory, kteří se chtějí intenzivně věnovat fyzické aktivitě a sportu. Informace získané ze zátěžových testů mohou být užitečné při stanovení bezpečného a účinného cvičebního plánu. Dotazníky pro sebehodnocení byly navrženy pro jedince se sedavým způsobem života, kteří začínají se sportovními aktivitami s nízkou intenzitou nebo střední intenzitou (viz tabulka B ve webových dodatcích).

## Chybějící důkazy:

- Dolní a horní mez intenzity aerobní fyzické aktivity, trvání a frekvence pro dosažení příznivého účinku není známa.

- Účinnost monitorování fyzické aktivity proti prostému podání informací při optimalizaci motivace pacientů k aktivnímu životnímu stylu není známa.
- Role a udržitelnost moderních technologií (jako je nositelná technologie, „exergaming“ a aplikace pro chytré telefony) k motivaci lidí k fyzické aktivitě nebyla stanovena.

## Kouření

### Hlavní poselství:

- Přestat kouřit je nákladově nejefektivnější strategií pro KVO prevenci.
- Existují silné důkazy pro účinnost poradenství v kombinaci s dočasnými intervencemi, mezi které patří všechny typy nikotinové substituční terapie, bupropion, vareniklin. Kombinace léčiv má vyšší účinnost s výjimkou nikotinové substituční terapie plus vareniklinu. Neúčinnější jsou dočasné intervence v kombinaci s odborně nabídnutou pomocí a sjednanou následnou podporou.
- Elektronické cigarety mohou pomoci při odvykání kouření, ale měla by se na ně vztahovat stejná marketingová omezení jako na cigarety.
- Pasivní kouření s sebou nese značné riziko, kvůli kterému je nutné chránit nekuřáky.

### Doporučení pro intervenci kouření

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se kuřáky identifikovat a opakovaně jim zdůrazňovat, aby zanechali kouření. Je doporučeno nabídnout pomoc, naplánovat kontroly, využít preparátů k substituci nikotinu; vareniklin, a bupropion, a to jednotlivě nebo v kombinaci.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučujeme zanechat kouření tabáku nebo jiných rostlin, protože se jedná o silný a nezávislý KVO rizikový faktor.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Je doporučeno vyhnout se pasivnímu kouření.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑

## Úvod

Kouření je život ohrožující návyk. Celoživotní kuřák má 50% pravděpodobnost úmrtí v důsledku kouření a v průměru ztratí 10 let života, v kontrastu s < 3 lety u těžké hypertenze a < 1 rokem u mírné hypertenze.

Kouření je prokázanou příčinou značného množství nemocí a je zodpovědné za 50 % všech úmrtí kuřáků, jímž by šlo předejít; polovina z nich je způsobena KVO. 10leté riziko fatálního KVO je u kuřáků přibližně dvojnásobné. Relativní riziko je u kuřáků mladších 50 let pětkrát vyšší než u nekuřáků. Necelá polovina celoživotních kuřáků bude kouřit až do smrti. Přibližně 70 % kuřáků ve Velké Británii chce v budoucnu přestat kouřit, 43 % se snažilo v minulém roce přestat; skutečně přestat kouřit se však podaří jen 2–3 % populace. I mírné kouření zvyšuje KVO riziko. Ačkoli míra kouření v Evropě klesá, je stále velmi běžná a zvyšuje se u žen, adolescentů a sociálně znevýhodněných. V mnoha evropských zemích byl pozorován vliv vzdělání na úspěch v zanechání kouření. V průzkumu EUROASPIRE IV u pacientů s ICHS bylo po 16 měsících 16 % kuřáků a téměř polovina účastníků, kteří kouřili v době jejich koronární události, byli perzistentní kuřáci. Průzkum také zjistil, že léčba pro odvykání kouření založená na důkazech byla nedostatečně využívána.

## Závislost účinku na dávce a typu kouření

Rizika spojená s kouřením vykazují vztah mezi dávkou a účinkem bez dolní meze škodlivých účinků.

Trvání kouření také hraje roli, a zatímco kouření cigaret je nejčastější, všechny typy kouřeného tabáku, včetně cigaret s nízkým obsahem dehtu nebo „light“ cigarety, cigarety s filtrem, doutníky a dýmky jsou škodlivé. Kouření je škodlivé bez ohledu na způsob inhalace, včetně vodní dýmky. Tabákový kouř je škodlivější při vdechování, ale kuřáci, kteří tvrdí, že kouř nevdechují (např. kuřáci dýmek), jsou také vystaveni zvýšenému riziku KVO. Bezdýmny tabák je také spojován s malým, ale statisticky významným zvýšením rizika infarktu myokardu a CMP.

## Pasivní kouření

Pasivní kouření zvyšuje riziko ICHS. Pasivní kouření u partnera kuřáka nebo na pracovišti zvyšuje riziko KVO odhadem o 30 %. Výrazné zdravotní přínosy vyplývají ze snížení množství tabákového kouře v prostředí, kdy zákaz veřejného kouření v různých lokalitách vede k významnému snížení míry infarktu myokardu.

## Mechanismy, kterými kouření tabáku zvyšuje KVO riziko

Kouření urychluje rozvoj aterosklerózy a nasedajících trombotických komplikací. Kouření ovlivňuje endoteliální funkci, oxidační procesy, funkci krevních destiček, fibrinolýzu, zánět, oxidaci lipidů a vazomotorickou funkci. V experimentálních studiích je několik z těchto účinků zcela nebo alespoň částečně reverzibilních ve velmi krátké době po zanechání kouření. Tvorba plátů se nepovažuje za plně reverzibilní, a proto by se u kuřáků nikdy nemělo očekávat, že by dosáhli úrovně KVO rizika celoživotních nekuřáků. Nikotinová substituce nevykazuje nepříznivé účinky u pacientů se srdečním onemocněním.

## Odvykání kouření

Pro benefit odvykání kouření máme silné důkazy. Některé výhody jsou téměř okamžité; jiné zaberou více času. Riziko KVO u bývalých kuřáků je uprostřed mezi rizikem aktivních kuřáků a nikdy nekouřících osob. Přestat kouřit po infarktu myokardu je potenciálně nejúčinnější ze všech preventivních opatření: Systematická review a metaanalýzy ukázaly snížení počtu infarktů myokardu a kompozitních end-pointů mortality a míry infarktu myokardu (RR 0,57 a 0,74) v porovnání s pacienty, kteří kouření nezanechali. Benefit je nezávislý na pohlaví, délce sledování, místa studie a časového období. K významnému snížení morbidity dochází během prvních 6 měsíců. Randomizované studie také podporují odvykání kouření, kdy se KVO rizik po 10–15 let přiblíží (ale nikdy se nevyrovná) riziku nikdy nekouřících osob. Ukázalo se, že omezení kouření nezvyšuje pravděpodobnost budoucího zanechání kouření, ale někteří obhajují alespoň omezení kouření s použitím substituce nikotinu u kuřáků, kteří nejsou schopni nebo nechtějí přestat kouřit. U všech kuřáků musí být odvykání kouření podporováno (tabulka 14). Zanechání kouření je prospěšné v každém věku. Rovněž je prospěšné vyhýbat se pasivnímu kouření. Odborná podpora zvýší šanci na zanechání kouření [RR 1,66 (95% CI 1,42, 1,94)] Diagnostika nebo (invazivní) léčba KVO je podnět k odvykání kouření. Doporučit, aby se pacient pokusil přestat kouřit, opakovat KVO rizika a dohodnout se na konkrétním plánu s následnými opatřeními, jsou intervence založené na důkazech (viz obrázek K ve webových dodatcích). Program pro odvykání

kouření zahájený během přijetí do nemocnice by měl pokračovat i po propuštění. Míra opatření a farmakologické podpory by měla být vedena informacemi z anamnézy, kde by měla být uvedena denní spotřeba tabáku a stupeň závislosti (nejčastěji hodnocené Fagerstromovým testem). Kuřáci by měli být poučeni o očekávaném přírůstku na váze, v průměru 5 kg a o tom, že přínosy odvykání od tabáku zdaleka převažují nad riziky vyplývajícími z přibývání na váze.

### Farmakologická intervence založená na důkazů

Po selhání poradenských a motivačních intervencí, nebo jako jejich součást by měla být nabídnuta substituce nikotinu, vareniklinu nebo bupropionu. Všechny formy substituce nikotinu (žvýkačky, transdermální nikotinové náplasti, nosní sprej, inhalátor, sublingvální tablety) jsou účinné: v systematickém review bylo RR pro abstinenci s NRT vs. kontrolní skupina 1,60; NRT zvyšuje míru zanechání kouření o 50–70 %, bez ohledu na okolnosti. Antidepresivum bupropion napomáhá dlouhodobému odvykání kouření s podobnou účinností jako léčba substitucí nikotinu.

**Tabulka 14:** Strategie „Pět P“ (v originále 5x A) pro odvykání kouření v rutinní praxi

P – Ptej se (A – ASK):	Systematicky se informujte, zda pacient kouří.
P – Porad' přestat (A – ADVISE):	Jednoznačně pobídněte všechny kuřáky, aby přestali.
P – Posuď ochotu přestat (A – ASSESS):	Určete stupeň závislosti a motivaci přestat.
P – Pomoz přestat (A – ASSIST):	Dohodněte se s pacientem na strategii odvykání kouření, včetně nastavení data ukončení, behaviorální změn a farmakologické podpory.
P – Plánuj kontroly (A – ARRANGE):	Sjednejte harmonogram následných opatření a kontrol.

Metaanalýza 44 studií srovnávající míru dlouhodobého zanechání kouření pomocí bupropionu proti kontrole ukázala relativní úspěšnost (1,62). Bupropion nese známé riziko záchvatů (hlášeno u 1/1000 uživatelů), bez zvýšení rizika neuropsychiatrických nebo srdečních a oběhových problémů. Celkově substituce nikotinu a bupropion pomohlo přestat kouřit o 80 % více lidem než placebo; to znamená, že na každých 10 lidí, kteří přestali kouřit s placebem, by šlo očekávat zanechání kouření u 18 osob při použití substituce nikotinu nebo bupropionu. Parciální agonista nikotinového receptoru vareniklin zvyšuje ve standardní dávce pravděpodobnost zanechání kouření více než dvojnásobně ve srovnání s placebem (14 studií, 6166 lidí). Počet lidí, kteří přestali kouřit vareniklinem, je vyšší než u bupropionu (tři studie, 1622 lidí). Varenicline více než zdvojnásobí šance na zanechání kouření ve srovnání s placebem. Takže na každých 10 osob, které skončily kouřit s placebem, by se při použití vareniklinu dalo očekávat, že kouření zanechá 18 osob. Varenicline pomůže zanechat kouření o 50 % více lidem, než nikotinové náplasti a jiné způsoby substituce nikotinu (tablety, spreje, pastilky a inhalátory) a o 70 % více lidem než nikotinová žvýkačka. Takže na každých 10 lidí, kteří zanechali kouření s použitím nějaké substituce nikotinu, by se dalo očekávat zanechání kouření u 15 osob užívající vareniklin. A na každých 10 osob, kteří zanechali kouření s užitím nikotinové žvýkačky, by se dalo očekávat zanechání kouření u 17 osob s vareniklinem. Nízkodávkový vareniklin (čtyři studie, 1272 lidí) zhruba zdvojnásobuje šance na ukončení a snižuje počet a závažnost vedlejších účinků. Hlavním vedlejším účinkem vareniklinu je nevolnost, ale ta je většinou hodnocena jako mírná nebo střední a obvykle

v průběhu času ustupuje. Ačkoli existují obavy, retrospektivní kohortové studie a randomizovaná kontrolovaná studie nenaznačují žádné závažné nežádoucí účinky při užití vareniklinu u pacientů s akutním koronárním syndromem, přičemž probíhá velká studie EVITA u skupiny pacientů s akutním koronárním syndromem. Klonidin může také některým lidem pomoci, ale vzhledem k vedlejším účinkům je lékem druhé linie. Není jasné, zda mecamylamin použitý se substitucí nikotinu je nápomocný v zanechání kouření. Jiné medikamenty se nezdály účinné. Nikotinové vakcíny nemají zatím nikde ve světě licenci na použití. Kombinace dvou typů nikotinové substituce je stejně účinné jako použití vareniklinu, a pomáhá více lidem zanechat kouření než jen jediný typ substituce nikotinu.

## Elektronické cigarety

Elektronické cigarety (e-cigarety) jsou zařízení napájená z baterií, která simulují efekt klasických cigaret zahříváním nikotinu a dalších chemikálií, tím vznikají výpary, které jsou vdechovány.

Elektronické cigarety dodávají návykový nikotin bez drtivé většiny tabákových chemikálií a jsou pravděpodobně méně škodlivé než tabák. Důkazy o účinnosti e-cigaret jsou omezené kvůli malému počtu pokusů, nízkému počtu dostupných studií a širokým intervalům spolehlivosti.

Údaje z některých observačních a randomizovaných studií naznačují, že účinnost e-cigaret první generace je podobná účinnosti transdermálních nikotinových náplastí nebo substitucí nikotinu inhalátorem. Přínos může plynout z nízkého dodávání nikotinu nebo pouze z uplatnění behaviorálních návyků kouření při použití elektronické cigarety. Přibližně 6 % bývalých kuřáků se při denním užití e-cigarety ke kouření po 1 měsíci vrátilo a 6 % se ke kouření vrátilo po 1 roce a téměř polovina duálních uživatelů tabáku i e-cigaret přestala kouřit po 1 roce, což naznačuje, že použití e-cigarety může být účinné při prevenci relapsu a odvykání kouření. Tyto studie naznačují, že e-cigarety jsou středně účinné jako pomůcky pro odvykání kouření, ale že významná složka tohoto účinku je způsobena spíše změnami chování než dodávkou nikotinu. Nedávné důkazy naznačují, že e-cigarety, jak jsou v současnosti používány, jsou spojeny s výrazně menší úspěšností odvykáním kouření. Ačkoli v krátkodobém horizontu (2 let) nebyly pozorovány žádné bezpečnostní problémy, až určení dlouhodobých zdravotních účinků e-cigaret (a zejména dvojí užívání s klasickými cigaretami) bude rozhodující, což bude vyžadovat další výzkum.

## Jiné intervence při odvykání kouření

Individuální i skupinové behaviorální intervence pomáhají kuřákům přestat kouřit. Podpora partnera a rodiny kuřáka je důležitá. Nejsou k dispozici žádné spolehlivé údaje o tom, že by akupunktura, akupresura, laserová terapie, hypnoterapie nebo elektrostimulace byly účinné při odvykání kouření.

### Chybějící důkazy:

- Jsou zapotřebí účinnější, bezpečnější a nákladově efektivnější pomůcky pro odvykání kouření.

## Výživa

### Hlavní poselství:

- Stravovací návyky ovlivňují riziko KVO a jiných chronických onemocnění, jako je rakovina.

- Příjem energie by měl být omezen na množství energie potřebné k udržení (nebo získání) zdravé hmotnosti, tj. BMI 20,0 ale 25,0 kg/m<sup>2</sup>.
- Obecně platí, že při dodržování pravidel zdravé výživy není nutný žádný doplněk stravy.

### Doporučení ve stravování

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Zdravá strava se doporučuje jako základ prevence KVO u všech pacientů.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑

### Úvod

Stravovací návyky ovlivňují KVO riziko, a to buď vlivem na rizikové faktory, jako je cholesterol, TK, tělesná hmotnost a DM, nebo prostřednictvím jiných účinků. Tabulka 15 shrnuje zásady zdravé výživy. Nejvíce důkazů o vztahu mezi výživou a KVO je na základě observačních studií; randomizované klinické studie věnující se vlivu stravy na sledované parametry jsou vzácné. Dopad stravy je studován na třech úrovních: specifické živiny, specifické potraviny/skupiny potravin a specifické stravovací návyky, z nichž je středomořská strava nejprozkoumanější. Živiny, které nás zajímají nejvíce s ohledem na KVO jsou mastné kyseliny (které ovlivňují hlavně hladiny lipoproteinů), minerály (které ovlivňují hlavně TK), vitamíny a vláknina.

### Tabulka 15: Zásady zdravé výživy

• Nasycené mastné kyseliny by měly představovat < 10 % celkového příjmu energie a měly by být nahrazeny polynenasycenými mastnými kyselinami.
• Trans nenasycené mastné kyseliny ze zpracovaných potravin by ideálně neměly být přítomny vůbec a tyto mastné kyseliny přírodního původu by měly tvořit < 1 % z celkového příjmu energie.
• < 5 g soli denně.
• 30–45 g vlákniny denně, nejlépe z celozrnných produktů.
• ≥ 200 g ovoce denně (2–3 porce).
• ≥ 200 g zeleniny denně (2–3 porce).
• Ryby 1–2krát týdně, z nichž jedna porce by měla být tučná ryba.
• 30 gramů nesolených ořechů denně.
• Spotřeba alkoholických nápojů by měla být omezena na 2 skleničky na den (20 g/d alkoholu) pro muže a 1 sklenka denně (10 g/d alkoholu) pro ženy.
• Nealkoholické nápoje a alkoholické nápoje slazené cukrem je třeba omezovat.

### Mastné kyseliny

Pro prevenci KVO jsou typy konzumovaných mastných kyselin důležitější než celkový obsah přijatého tuku.

Riziko ICHS se sníží o 2–3 %, když 1 % příjmu energie z nasycených mastných kyselin je nahrazen polynenasycenými mastnými kyselinami. Totéž nebylo prokázáno u nahrazení sacharidů a mononenasycenými mastnými kyselinami (MUFA). Příjem nasycených mastných kyselin by měl být snížen na maximálně 10 % celkového příjmu energie nahrazením polynenasycenými mastnými kyselinami. MUFA mají příznivý účinek na hladiny HDL-C, když jimi nahradíme nasycené mastné kyseliny nebo sacharidy, ale existuje jen málo důkazů o tom, že MUFA snižují riziko ICHS. Když



polynenasycenými mastnými kyselinami nahradíme nasycené mastné kyseliny, snížíme hladinu LDL-C a v menším rozsahu i HDL-C.

Polynenasycené mastné kyseliny lze rozdělit do dvou podskupin: omega-6 mastné kyseliny, původem z rostlinné stravy, a omega-3 mastné kyseliny z rybího tuku. V rámci podtřídy omega-3 mastných kyselin jsou zvláště důležité eikosapentaenová kyselina a dokosahexaenová kyselina (EPA/DHA). Nemění hladiny cholesterolu v séru a je sporné, zda mají při současné kardioprotektivní terapii příznivý účinek na celkovou mortalitu ICHS a CMP. Trans mastné kyseliny, jako podtřída nenasycených mastných kyselin, mají zvláště škodlivý vliv kvůli jejich nepříznivému dopadu na celkový cholesterol (zvýšení) i HDL-C (pokles). Tyto mastné kyseliny vznikají při průmyslovém zpracování (ztužování) tuků a jsou přítomny například v margarínu a některém pečivu. V metaanalýze prospektivních kohortních studií se ukázalo, že 2% zvýšení příjmu energie z trans mastných kyselin zvyšuje riziko ICHS o 23%. Doporučuje se snížit příjem energie z trans mastných kyselin na 1% celkově přijaté energie – čím méně, tím lépe. Dopad příjmu cholesterolu z potravy má relativně slabý vliv na hladinu cholesterolu v séru, ve srovnání s významem složení mastných kyselin. Při dodržení doporučení ke snížení příjmu nasycených tuků obvykle také dojde ke snížení příjmu cholesterolu v potravě. Některé doporučené postupy (včetně tohoto) týkající se zdravé výživy proto neposkytují konkrétní množství cholesterolu, které by bylo doporučeno přijmout; jiné doporučují omezený příjem 300 mg/den.

## Minerály

Dle metaanalýzy i mírné snížení příjmu sodíku o 1 g/den snižuje systolický TK u pacientů s arteriální hypertenzí o 3,1 mmHg a u normotenzních pacientů o 1,6 mmHg. Dietní opatření k léčbě hypertenze (DASH) ukázala, že snížení TK je závislé na množství sníženého příjmu sodíku. Ve většině západních zemí je příjem soli vysoký (9–10 g/den), i když doporučený maximální příjem je 5 g/den. Optimální úroveň příjmu může být až pod 3 g/den. Přestože vztah mezi příjmem soli a TK zůstává kontroverzní, zatím dostupné důkazy předpokládají redukci příjmu soli jako důležité opatření v prevenci ICHS a CMP. V průměru 80% z přijaté soli pochází ze zpracovaných potravin, zatímco pouze 20% je sůl přidaná následně. Snížení příjmu soli lze dosáhnout vhodným výběrem stravy (méně zpracovaných potravin, více základních potravin) a vhodným výběrem potravin dle množství obsažené soli (viz kapitola 3c.2).

Draslík má příznivé účinky na TK. Hlavními zdroji draslíku jsou ovoce a zelenina. Mezi příjmem draslíku a rizikem mozkové mrtvice existuje inverzní statisticky významná souvislost [RR 0,76 (95% CI 0,66, 0,89)]. Kromě snižování příjmu sodíku přispívá ke snížení TK i zvýšený příjem draslíku.

## Vitamíny

Mnoho případových studií a prospektivních observačních studií zjistilo inverzní souvislost mezi hladinami vitamínu A a E a rizikem KVO. Intervenční studie však tyto observační studie nepotvrdily. Studie rovněž neprokázaly prospěšné účinky vitamínu B (B6, kyselina listová a B12) a vitamínu C.

U hladin vitamínu D ve spodní třetině rozložení všech hladin vitamínu D je KVO a celková úmrtnost o 35% vyšší [RR 1,35 (95% CI 1,13, 1,61)] než u pacientů s hodnotami vitamínu D nacházejícími se v horní třetině. U pacientů s hladinou vitamínu D nacházející se v nejnižší pětině je o 41% vyšší KVO mortalita [RR 1,41 (95% CI 1,18, 1,68)] a o 57% vyšší celková mortalita [RR 1,57 (95% CI 1,36, 1,81)] než u pacientů s hladinou vitamínu D v nejvyšší pětině. V randomizovaných kontrolovaných studiích



byl pozorován mnohem menší účinek: při suplementaci vitamínem D3 bylo pozorováno 11% snížení rizika úmrtí ze všech příčin [RR 0,89 (95% CI 0,80, 0,99)], tohle nebylo pozorováno po suplementaci vitamínem D2. Kvůli nedostatečnému rozsahu studií nebylo možné specificky zhodnotit KVO mortalitu. Závěry týkající se suplementace vitamínem D [výběr suplementu (D2 nebo D3), vhodné dávkování a doba trvání suplementace] pro prevenci KVO tedy nemohou být zatím učiněny.

## Vláknina

Nedávné metaanalýzy prospektivních kohortových studií ukazují, že zvýšení příjmu vlákniny o 7 g/den je spojeno s 9% snížením rizika ICHS [RR 0,91 (95% CI 0,87, 0,94)] a zvýšení příjmu vlákniny o 10 g/den je spojen s 16% snížením rizikem CMP [RR 0,84 (95% CI 0,75, 0,94)] a 6% snížením rizika diabetu mellitu 2. typu [RR 0,94 (95% CI 0,91, 0,97)]. Dosud neexistuje důkaz pro podobný účinek vlákniny z ovoce a zeleniny. Ačkoli mechanismus nebyl zcela objasněn, je známo, že vysoký příjem vlákniny snižuje postprandiální nárůst glykémie po jídlech bohatých na sacharidy a snižuje hladinu celkového cholesterolu a LDL-C.

## Potraviny a potravinové skupiny

### Ovoce a zelenina

Prospektivní kohortové studie prokázaly prospěšný účinek konzumace ovoce a zeleniny na prevenci KVO, důkazy randomizovaných kontrolovaných studií jsou však vzácné. Metaanalýza ukázala pokles KVO mortality o 4 % [RR 0,96 (95% CI 0,92, 0,99)] při navýšení příjmu o porci ovoce (ekvivalent 77 g) a zeleniny (ekvivalent 80 g) za den, zatímco celková mortalita se po příjmu více než pěti porcí už nesnížila. Dle metaanalýzy došlo ke snížení rizika CMP o 11 % [RR 0,89 (95% CI 0,83, 0,97)] při příjmu tři až pěti porcí ovoce a zeleniny denně a o 26 % [RR 0,74 (95% CI 0,69, 0,79)] při příjmu více než pět porcí ve srovnání s méně než třemi porcemi. Metaanalýza vykázala 4% snížení rizika ICHS [RR 0,96 (95% CI) 0,93, 0,99]] na každou další denní porci ovoce a zeleniny.

### Ořechy

Metaanalýza prospektivních kohortových studií ukázala, že denní příjem 30 g ořechů snižuje riziko KVO o 30 % [RR 0,71 (95% CI 0,59, 0,85)]. Je třeba poznamenat, že ořechy jsou energeticky bohaté.

### Ryby

Ochranný účinek ryb před KVO je připisován obsahu n-3 mastných kyselin. Souhrnné odhady rizik z prospektivních kohortových studií ukazují, že konzumace ryb alespoň jednou týdně vede k 16% snížení rizika ICHS [RR 0,85 (95% CI 0,75, 0,95)] ve srovnání s nižší konzumací ryb. Nedávná metaanalýza ukázala, že konzumace ryb dvakrát až čtyřikrát týdně snižuje riziko CMP o 6 % [RR 0,94 (95% CI 0,90, 0,98)] ve srovnání s konzumací ryb méně často než jednou týdně. Vztah mezi příjmem ryb a KVO rizikem není lineární. Riziko se zvyšuje zejména u lidí, kteří nekonzumují ryby vůbec nebo jen velmi málo. Dopad na veřejné zdraví i malého nárůstu spotřeby ryb v běžné populaci je proto potenciálně velký. U rybího oleje byly zveřejněny tři randomizované kontrolované preventivní studie. Všechny tři studie byly zaměřeny na pacienty s ICHS, kteří dostávali navíc 400–1 000 g EPA/DHA denně, nebylo pozorováno snížení KVO událostí u skupiny užívající rybí oleje. Nedávná metaanalýza 20 studií,

převážně zaměřených na recidivující KVO události a většinou s využitím doplňků s rybím olejem, neprokázala žádný přínos suplementace v redukci KVO rizika.

### *Alkoholické nápoje*

Pití tří nebo více alkoholických nápojů denně je spojeno se zvýšeným rizikem KVO. Výsledky epidemiologických studií naznačují nižší riziko výskytu KVO při mírné konzumaci alkoholu (jedna až dvě jednotky denně) ve srovnání s nepijáky. Zdá se, že toto spojení není vysvětleno zvláštními charakteristikami skupiny abstinentů, ačkoli nelze zcela vyloučit možnost otočení kauzality. Kromě toho nedávná Mendelova randomizační studie zahrnující analýzy z 59 epidemiologických studií zpochybnila jakýkoli příznivý účinek i mírné konzumace alkoholu, a naznačila, že nejnižší KVO riziko je u abstinentů, a že jakékoli množství alkoholu je spojeno se zvýšeným TK a BMI.

### *Nealkoholické nápoje a cukr*

Nealkoholické nápoje slazené cukrem jsou největším potravinovým zdrojem kalorií v americké stravě a jsou důležité i v Evropě. U dětí a dospívajících mohou nyní nápoje představovat dokonce 10–15 % z celkového energetického příjmu. Pravidelná konzumace nealkoholických slazených nápojů byla spojena s nadváhou, metabolickým syndromem a diabetem mellitem typu 2. Nahrazení nealkoholických nápojů slazených cukrem uměle slazenými nápoji na 18 měsíců mělo za následek menší přírůstek hmotnosti u dětí. Nápoje slazené cukrem také způsobují přírůstek hmotnosti u dospělých. Pravidelná konzumace nápojů slazených cukrem (tj. dvě porce denně ve srovnání s jednou porcí za měsíc) byla spojena s 35 % vyšším rizikem ICHS u žen, a to i poté, co byly zohledněny další dietní faktory a nezdravý životní styl, zatímco uměle slazené nápoje s nárůstem ICHS spojené nebyly. Doporučení WHO hovoří o maximálním příjmu 10 % energie z cukru (mono- a disacharidů), který zahrnuje přidané cukry i cukry přítomné v ovoci a ovocných šťávách.

### **Funkční potraviny**

Funkční potraviny obsahující fytoosteroly (rostlinné steroly a stanoly) jsou účinné při snižování hladin LDL-C v průměru o 10 %, při konzumaci v množství 2 g/den. Účinek snižující hladinu cholesterolu se může přidat k účinku nízkotučné diety užívání statinů. Další snížení cholesterolu lze dosáhnout vyššími dávkami fytoosterolů. Dosud nebyly provedeny žádné studie se sledováním klinických cílů.

### **Dietní vzorce**

Pohled na dopad jednotlivých typů dietních vzorců teoreticky ukazuje možný preventivní potenciál stravy, protože poskytuje kombinovaný odhad dopadu několika příznivých stravovacích návyků. Středomořská strava zahrnuje mnoho živin a potravin, které byly výše zmíněny: vysoký příjem ovoce, zeleniny, luštěnin, celozrnných produktů, ryb a nenasycených mastných kyselin (zejména olivového oleje); mírná konzumace alkoholu (většinou vína, nejlépe konzumovaného s jídlem) a nízká spotřeba (červeného) masa, mléčných produktů a nasycených mastných kyselin. Metaanalýza prospektivních kohortových studií prokázala, že větší dodržování středomořské stravy je spojeno s 10% snížením výskytu KVO nebo KVO mortality [sdružené RR 0,90 (95% CI 0,87, 0,93)] a 8% snížením celkové mortality [sdružené RR 0,92 (95% CI 0,90, 0,94)]. Randomizovaná kontrolovaná studie u vysoce rizikových jedinců naznačila, že středomořská dieta je po 5 letech sledování asociovaná s 29% redukcí KVO rizika ve srovnání s kontrolní dietou [RR 0,71 (95% CI 0,56, 0,90)].

## Chybějící důkazy:

- Největší výzvou v prevenci KVO pomocí dietních opatření je rozvoj účinnější strategie, jak přimět lidi ke změně své stravy (jak kvantitativně, tak kvalitativně) a udržení této zdravé stravy a normální hmotnosti.
- Stále probíhá výzkum složek potravin, které jsou podkladem ochranných účinků.

## Tělesná hmotnost

### Hlavní poselství:

- Nadváha i obezita jsou spojeny se zvýšenou KVO i celkovou mortalitou. Celková mortalita je nejnižší s BMI 20–25 kg/m<sup>2</sup> (u osob mladších 60 let); další redukci hmotnosti nelze považovat za ochrannou proti KVO.
- Zdravá hmotnost u starších lidí je vyšší než u lidí v mladém a středním věku.
- Dosažení a udržení zdravé váhy má příznivý vliv na metabolické rizikové faktory (TK, krevní lipidy, glukózová tolerance) a nižší KVO riziko.

### Doporučení pro tělesnou hmotnost

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby si osoby se zdravou váhou tuto váhu udržely. Je doporučeno, aby obézní lidé a lidé s nadváhou dosáhli zdravé váhy (nebo usilovali o snížení hmotnosti), což vede k lepší kompenzaci TK, dyslipidémie a DM typu 2, a tím se zlepšuje KVO rizikový profil.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Úvod

V mnoha zemích můžeme pozorovat příznivý trend v hladinách hlavních rizikových faktorů, jako je cholesterol, TK a prevalence kouření, což se projevuje sníženou KVO úmrtností. Nicméně BMI má ve všech zemích v posledních desetiletích výrazně rostoucí tendenci, což vede k současnému zvýšení prevalence diabetu mellitu 2. typu. V USA se předpokládá, že v případě pokračování trendu nárůstu obezity od roku 2005 do roku 2020, bude obezita stále více kompenzovat pozitivní účinky klesající míry kouření. Hlavními klinickými komplikacemi, které se objevují při zvyšování tělesné hmotnosti, jsou arteriální hypertenze, dyslipidémie, rezistence na inzulín, systémový zánět a protrombotický stav a albuminurie a vývoj diabetu mellitu a KVO událostí (srdeční selhání, ICHS, fibrilace síní, CMP).

### Který index obezity je nejlepším prediktorem kardiovaskulárního rizika?

BMI [hmotnost (kg)/výška (m<sup>2</sup>)] lze snadno změřit a hojně se používá k definování kategorií tělesné hmotnosti (viz tabulka C na webu). Kromě množství tělesného tuku je také důležitá jeho distribuce. Tělesný tuk uložený intraabdominálně s sebou nese vyšší riziko než subkutánní tuk.

K dispozici je několik měření tělesné tuku (viz tabulka D v tabulce 1 webových dodatků). Většina dat je k dispozici pro BMI, poměr obvodu pasu a obvodu kyčlí, a obvod pasu.

Optimální místo pro měření obvodu pasu je uprostřed mezi spodním okrajem dolního žebra a spina iliaca anterior superior. Prahové hodnoty pro obvod pasu dle WHO jsou v Evropě široce přijímané. Na základě těchto hodnot můžeme podat dvě doporučení: i) obvod pasu ≥ 94 cm u mužů a ≥ 80 cm u žen

představuje práh, při kterém bychom měli zabránit nárůstu hmotnosti a ii) obvod pasu  $\geq 102$  cm u mužů a  $\geq 88$  cm u žen představuje prahovou hodnotu, při které by mělo být doporučeno snížení hmotnosti. Tyto prahové hodnoty byly vypočteny na základě dat o bělošské populaci a je zřejmé, že pro antropometrická měření jsou potřeba jiné prahové hodnoty pro různé rasy a etnika. Dle metaanalýzy jsou BMI i obvod pasu podobně silnými ukazateli a jejich hodnota je kontinuálně spojena s KVO a DM 2. typu. BMI je proto v běžné praxi dostačující.

### Existuje „metabolicky zdravá obezita“?

Fenotyp „metabolicky zdravé obezity“, definovaný přítomností obezity při absenci metabolických rizikových faktorů, získal velký zájem. Některé studie ukazují, že existuje podskupina obézních jedinců, u kterých se neprojevují metabolické komplikace, jako je arteriální hypertenze a inzulinová rezistence. Jednotlivci, kteří by patřili mezi metabolicky zdravé obézní, však vykazují vyšší celkovou mortalitu ve srovnání s metabolicky zdravými jedinci s normální hmotností. Dlouhodobé výsledky ze studie Whitehall podporují představu, že metabolicky zdravá obezita je spíše přechodná fáze směřující k metabolickým abnormalitám spíše než konkrétní „stav“.

### Paradox obezity u osob se známým KVO

Na populační úrovni je obezita spojena s KVO rizikem. Avšak u pacientů, kteří mají známé KVO, jsou důkazy protichůdné. Systematické hodnocení pacientů s ICHS nebo podstoupení perkutánní koronární intervence naznačují „paradox obezity“, kdy se obezita jeví jako ochranná.

To je také případ pacientů se srdečním selháním. Tyto důkazy by však neměly být nesprávně interpretovány k doporučení vyššího cílového BMI pro pacienty se známým KVO, protože výsledky mohou být zkresleny reverzní kauzalitou. Kardiorespirační zdatnost může ovlivňovat vztahy mezi adipozitou a klinickou prognózou v paradoxu obezity. Jedinci s normální hmotností s nízkou fyzickou kondicí mají vyšší riziko úmrtí než fit jednotlivci, bez ohledu na jejich BMI. Osoby s nadváhou a obezitou, které jsou fyzicky zdatné, mají mortalitu podobnou jako fyzicky zdatné osoby s normální tělesnou hmotností. Výsledky studie EPIC dále naznačují, že vliv fyzické neaktivity na mortalitu se zdá být větší než u vysokého BMI.

### Cíle léčby a způsoby léčby

Riziko KVO má nepřetržitý pozitivní vztah s BMI a dalšími metodami měření tělesného tuku. Protože se zdá, že celková úmrtnost roste při BMI  $< 20$ , nedoporučují se tak nízké hodnoty BMI jako cíle léčby.

Přestože jsou dieta, cvičení a změny chování hlavními intervencemi v terapii nadváhy a obezity, jsou často neúspěšné jako dlouhodobé ošetření. Farmakoterapie orlistatem a/nebo bariatrickou chirurgií představuje další možnosti. Nedávná metaanalýza naznačuje, že pacienti po výkonu bariatrické chirurgie mají snížené riziko infarktu myokardu, CMP, KVO události a mortality ve srovnání s nechirurgickými kontrolami.

### Chybějící důkazy:

- Znalosti a implementace efektivních strategií k dosažení zhubnutí a dlouhodobému udržení zdravé váhy.

- Relativní role stravy, cvičení a úpravy chování v problematice korekce váhy u osob s nadváhou a obezích.
- Optimální úroveň BMI v průběhu života (ve stáří, po KVO události).

## Terapie dyslipidémie

### Hlavní poselství:

- Zvýšené hladiny plazmatického LDL-C jsou příčinou aterosklerózy.
- Redukce LDL-C snižuje míru KVO událostí.
- Nízký HDL-C je spojen se zvýšeným rizikem KVO, ale snahy o zvýšení HDL-C nebyly spojeny se sníženým KVO rizikem.
- Úprava životního stylu a dietní opatření jsou doporučovány všem.
- Intenzita intervence by měla být řízena celkovým rizikem KVO.
- Hladiny celkového cholesterolu a HDL-C by měly být adekvátně měřeny na vzorcích odebraných bez lačnění, což umožňuje odvodit non-HDL-C.

### Doporučení pro kontrolu lipidů

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U pacientů s velmi vysokým KVO rizikem je doporučeno cílové LDL-C < 1,8 mmol/l (pozn. překl. dle nových doporučených postupů jsou cílové hodnoty LDL změněny) (< 70 mg/dl) nebo snížení na nejméně 50 %, pokud byla výchozí hodnota mezi 1,8 a 3,5 mmol/l (70 a 135 mg/dl).	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U pacientů s vysokým KVO rizikem je doporučeno cílové LDL-C < 2,6 mmol/l (<100 mg/dl) nebo snížení na nejméně 50 %, pokud byla výchozí hodnota mezi 2,6 a 5,1 mmol/l (100 a 200 mg/dl).	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U zbývajících pacientů by mělo být zváženo cílové LDL < 3,0 mmol/l (< 115 mg/dl).	C	IIa	⊕⊖⊖⊖	↑?

## Úvod

Zásadní úloha dyslipidémie, zejména hypercholesterolémie, ve vývoji KVO je zdokumentována genetickými, patologickými, observačními a intervenčními studii.

V krevní plazmě cirkulují lipidy (cholesterol a triglyceridy) ve spojení s různými proteiny (apolipoproteiny) ve formě lipoproteinů. Hlavním nosičem cholesterolu v plazmě je LDL-C, který je aterogenní. Role lipoproteinů bohatých na triglyceridy je v současné době aktivně zkoumána: chylomikrony a velké lipoproteiny s velmi nízkou denzitou (VLDL) se nezdají být aterogenní, ale velmi vysoké koncentrace těchto lipoproteinů (bohatých na triglyceridy) mohou způsobit pankreatitidu. Remnanty lipoproteinů [celkový cholesterol – (LDL-C + HDL-C)] byly nedávno identifikovány v Mendelově randomizační studii jako pro-aterogenní.

### Celkový cholesterol a cholesterol s nízkou denzitou lipoproteinů (LDL-C)

Většina molekul cholesterolu se obvykle přenáší v LDL-C. V širokém rozmezí plazmatických koncentrací cholesterolu existuje silné a odstupňované pozitivní spojení mezi hladinou celkového cholesterolu

i LDL-C a KVO rizikem. Tato asociace se vztahuje na muže a ženy, na osoby bez KVO i se známým KVO. Důkaz, že snížení plazmatického LDL-C snižuje KVO riziko, je jednoznačný; výsledky epidemiologických studií a studií se statiny a bez statinů s použitím angiografických nebo klinických end-pointů potvrzují, že snížení LDL-C by mělo být hlavním zájmem při KVO prevenci. Metaanalýzy mnoha studií se statiny ukazují na dávce závislé snížení LDL-C a KVO rizika. Každé snížení LDL-C o 1,0 mmol/l je spojeno s 20–25% snížením KVO mortality a nefatálních infarktu myokardu.

## Apolipoprotein B

S LDL-C byl také paralelně měřen apolipoprotein B (apoB; hlavní apoprotein aterogenních lipoproteinů). Na základě dostupných důkazů se zdá, že apoB je podobný ukazatel rizika jako LDL-C. Také se zdá, že při stanovení apoB je méně laboratorních chyb než LDL-C, zejména u pacientů s výraznou hypertriglyceridémií [3,3 mmol/l (0,300 mg/dl)], ale neexistuje důkaz, že by apoB byl lepší prediktor KVO než LDL-C.

## Triglyceridy

Hypertriglyceridémie je významný nezávislý KVO rizikový faktor, ale asociace je mnohem slabší než u hypercholesterolemie. Riziko je silněji spojeno s mírným zvýšením než s velmi závažnou hypertriglyceridémií [0,10 mmol/l (0,900 mg/dl)], což je rizikový faktor pro pankreatitidu. Neexistují však žádné randomizované studie, které by poskytly dostatečné důkazy pro stanovení cílových hladin triglyceridů. Metaanalýzy naznačují, že zacílením na triglyceridy můžeme snížit KVO riziko ve specifických podskupinách s vysokými triglyceridy a nízkým HDL-C. V současné době se považuje hladina triglyceridu nalačno nad 1,7 mmol/l (150 mg/dl) za marker zvýšeného rizika, ale pro užití koncentrace  $\leq 1,7$  mmol/l jako terapeutického cíle nemáme důkazy.

## Cholesterol s vysokou denzitou lipoproteinů

Nízký HDL-C je nezávisle spojen s vyšším KVO rizikem. Nízký HDL-C může dokonce soupeřit s hypercholesteremií (kvůli vysokým koncentracím LDL-C) jako rizikovým faktorem pro ICHS.

Kombinace mírně zvýšených triglyceridů a nízké koncentrace HDL-C jsou velmi časté u pacientů s diabetem mellitem 2. typu, abdominální obezitou, fyzickou neaktivitou a inzulínovou rezistencí. U takových osob také pozorujeme přítomnost malých, denzních, aterogenních LDL částic. Hladina HDL-C  $< 1,0$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl) u mužů a  $< 1,2$  mmol/l ( $< 45$  mg/dl) u žen může být považována za ukazatele zvýšeného KVO rizika. Nedávné Mendelovy randomizační studie však zpochybňují kauzální úlohu HDL-C u KVO.

Důležitým prostředkem ke zvyšování hladin HDL-C zůstává fyzická aktivita a další faktory životního stylu spíše než farmakoterapie.

## Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) [Lp (a)] je lipoprotein s nízkou denzitou, ke kterému je připojen další protein nazývaný apolipoprotein (a). Vysoké koncentrace Lp (a) jsou spojeny se zvýšeným rizikem ICHS a ischemické cévní mozkové příhody. Mendelovy randomizační studie podporují kauzální roli Lipoprotein (a) u ICHS. Neexistuje žádná randomizovaná intervenční studie, která ukazuje, že snižování Lp (a) snižuje riziko ICHS. V současné době neexistuje důvod pro screening Lp (a) u obecné populace, ale u pacientů



se středním rizikem nebo u osob s rodinnou anamnézou raného KVO může být hladina lipoproteinu (a) užita k upřesnění rizika.

## **Poměr apolipoprotein B / apolipoprotein A1**

Apolipoprotein A1 (apoA1) je hlavním apoproteinem lipoproteinů o vysoké denzitě. Není pochyb o tom, že poměr apoB: apoA1 je jedním z nejsilnějších markerů rizika. Neexistují však dostatečné důkazy pro užití tohoto poměru jako cíle léčby. Protože měření apolipoproteinů není dostupné všem lékařům v Evropě, je nákladnější než v současnosti používané lipidové ukazatele a pouze mírně zpřesňuje informaci odvozenou z aktuálně používaných lipidových parametrů, jeho použití se nedoporučuje.

## **Hodnocení lipoproteinů vypočtenými proměnnými**

### *Lipoprotein s nízkou denzitou, LDL – cholesterol*

LDL-C lze měřit přímo, ale ve většině studií a v mnoha laboratořích se LDL-C počítá pomocí Friedewaldova vzorce: Výpočet je platný, pouze pokud je koncentrace triglyceridů < 4,5 mmol/l (to odpovídá 400 mg/dl). Podobné problémy mohou nastat, když je koncentrace LDL-C nízká [< 1,3 mmol/l (50 mg/dl)]. Přímé metody mohou být méně citlivé na hladiny triglyceridů v plazmě. Nedávné údaje však ukazují, že přímá metoda může být také ovlivněna, pokud jsou triglyceridy vysoké. Také hodnoty získané různými přímými metodami nemusí být nutně totožné, zejména při nízkých nebo vysokých hodnotách LDL-C.

- v mmol/l:  $LDL-C = \text{celkový cholesterol} - HDL-C - (0.45 \times \text{triglyceridy})$
- v mg/dl:  $LDL-C = \text{celkový cholesterol} - HDL-C - (0.2 \times \text{triglyceridy})$

### *Non-HDL cholesterol*

(přesně měřitelný ve vzorcích odebraných nalačno)

Non-HDL-C představuje cholesterol v lipoproteinech o nízké denzitě, lipoproteinech o střední denzitě, remnanty a VLDL, čímž popisuje všechny informace týkající se pro-aterogenních lipoproteinů. Non-HDL-C předpovídá riziko KVO ještě lépe než LDL-C. Limity LDL-C lze přepočítat na limity bez HDL-C přidáním 0,8 mmol/l (30 mg/dl). Vypočítat lze jednoduše odečtením HDL-C od celkového cholesterolu. Non-HDL-C, na rozdíl od LDL-C, nevyžaduje koncentraci triglyceridů < 4,5 mmol/l (< 400 mg/dl). Proto to je pro pacienty se zvýšenou koncentrací triglyceridů v plazmě jistě lepší způsob, než vypočítání LDL-C. Další výhodou je také to, že není vyžadováno, aby byly odběry prováděny nalačno. Existují důkazy o možnosti užít non-HDL-C jako terapeutický cíl. Protože non-HDL-C zachycuje informaci o přítomnosti všech aterogenních lipoproteinů obsahujících apoB, může představovat rozumný alternativní terapeutický cíl, přičemž je ale potřeba uznat, že v provedených studiích nebyl využit.

### *Cholesterolové remnanty*

V Mendelovských randomizačních studiích se cholesterolové remnanty jevily [celkový cholesterol – (HDL-C + LDL-C)] být kauzálně spojeny s aterosklerózou. Tento parametr se však nevyužívá jako prediktor nebo hlavní terapeutický cíl a čeká se na další data a klinické studie.

## Vyloučení sekundární a familiární dyslipidémie

Před zahájením léčby musí být vyloučena přítomnost sekundární příčiny dyslipidémie, protože léčba základního onemocnění může zlepšit hyperlipidémii bez užití antilipidemické terapie. To platí zejména pro hypotyreózu. Sekundární dyslipidémie mohou být také způsobeny abusem alkoholu, DM, Cushingovým syndromem, onemocněním jater a ledvin a některými léky (např. glukokortikoidy). Pacienti, kteří by mohli mít genetický podklad dyslipidémie, jako je familiární hypercholesterolemie, mohou být identifikováni nálezem extrémních abnormalit v lipidovém spektru a/nebo pozitivní rodinnou anamnézou. Pokud je to možné, měli by být tito pacienti předáni specializovanému pracovišti. Doporučení pro léčbu uvedená v tomto dokumentu se nemusí vztahovat na tyto specifické pacienty, kterým se podrobně věnují doporučené postupy ESC/Evropská společnost pro aterosklerózu o dyslipidemiích. LDL-C > 5,1 mmol/l (0,200 mg/dl) u pacientů bez léčby dyslipidémie vyžaduje pečlivé zvážení možnosti familiární hypercholesterolemie. Avšak za přítomnosti předčasného KVO nebo rodinné anamnézy by se měla možnost familiární hypercholesterolemie zvážit už při nižších hladinách LDL-C.

### *Kdo by měl být léčen a jaké jsou cíle?*

Obecně jsou data z randomizovaných kontrolovaných studií ideální k určení mezí k zahájení léčby a k určení terapeutických cílů. K definování terapeutických cílů je potřeba v randomizované kontrolované studii náhodně rozdělit pacienty do skupin s různými terapeutickými cíli. Většina důkazů, pokud jde o cíle léčby, je však odvozena z observačních studií a retrospektivních analýz randomizovaných kontrolovaných studií (a jejich metaregresních analýz), kde se provádí náhodně rozdělení různých léčebných strategií (a nikoli léčebných cílů). Doporučení tedy odrážejí shodu založenou na rozsáhlých epidemiologických datech a randomizovaných kontrolovaných studiích, které porovnávají léčebné strategie, nikoli na randomizovaných kontrolovaných studiích srovnávajících různé terapeutické cíle.

V minulosti byl LDL-C 2,6 mmol/l (100 mg/dl) považován za práh pro zahájení léčby i za terapeutický cíl. Tento cíl zůstává vhodný pro většinu pacientů, kteří mají indikaci hypolipidemické léčby na základě výpočtu KVO rizika (viz bod 2). Důkazy ze studií naznačují, že snížení LDL-C pod < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) je spojeno s nižším rizikem opakujících se KVO událostí. Proto se hladina LDL-C 1,8 mmol/l (70 mg/dl) jeví jako přiměřený cíl pro prevenci opakujících se KVO událostí a u osob ve velmi vysokém KVO riziku. Pokud je výchozí hladina LDL-C 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl), doporučuje se snížit LDL-C o nejméně 50 %. Užití pro stanovení terapeutického cíle non-HDL-C může být alternativou, pokud máme k dispozici odběry na lačno. V tom případě by měly být cíle < 2,6, < 3,3 a < 3,8 mmol/l (< 100, < 130 a < 145 mg/dl) u velmi vysokého rizika, vysokého rizika a u středního až nízkého rizika. Kromě toho je to sekundární cíl u lidí se zvýšenými triglyceridy. I když to není obecně doporučeno, mohou být hladiny apoB < 80 mg a < 100 mg/dl vhodnými cíli pro subjekty s velmi vysokým KVO rizikem a vysokým KVO rizikem. Přínos terapie snižující hladinu cholesterolu závisí na počátečních úrovních rizika: čím vyšší je riziko, tím větší je přínos při absolutním snížení rizika (tabulka 16). Rozdíl v relativní redukci rizika není závislý na pohlaví, věku ani přítomnosti, či nepřítomnosti diabetu mellitu.

**Tabulka 16:** Strategie intervencí v závislosti na celkovém kardiovaskulárním riziku a hodnotě LDL

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C				
	< 70 mg/dl < 1,8mmol/l	70 až < 100 mg/dl 1,8 až < 2,6 mmol/l	100 až < 155 mg/dl 2,6 až < 4,0 mmol/l	155 až < 190 mg/dl 4,0 až < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
< 1	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva
<b>Třída/Level</b>	I/C	I/C	I/C	I/C	Ila/A
<b>Síla/Úroveň</b>	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕
≥ 1 až < 5	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva
<b>Třída/Level</b>	I/C	I/C	Ila/A	Ila/A	I/A
<b>Síla/Úroveň</b>	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕
≥ 5 až < 10 nebo vysoké riziko	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
<b>Třída/Level</b>	Ila/A	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A
<b>Síla/Úroveň</b>	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕
≥ 10 nebo velmi vysoké riziko	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
<b>Třída/Level</b>	Ila/A	Ila/A	I/A	I/A	I/A
<b>Síla/Úroveň</b>	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕

## Pacienti s onemocněním ledvin

Pro chronické onemocnění ledvin je charakteristická smíšená dyslipidémie (vysoké triglyceridy, vysoká hladina LDL-C a nízká hladina HDL-C). Léčba statiny má příznivý vliv na KVO u pacientů s chronickým onemocněním ledvin a v některých studiích zpomalila rychlost ztráty renálních funkcí. Podobné údaje byly pozorovány pro kombinovanou terapii statinem a ezetimibem, ale nikoli pouze pro ezetimib. U pacientů v nejpokročilejším stádiu onemocnění ledvin nedoporučujeme zahajovat hypolipidemickou terapii. Pokud u pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří již mají nastavenou hypolipidemickou terapii, dojde k progresi onemocnění ledvin do terminálního stadia, je možné léčbu ponechat.

## Léky

V současnosti mezi dostupné léky snižující hladinu lipidů patří statiny (inhibitory 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym-A reduktazy) fibráty, pryskyřice, niacin (kyselina nikotinová), selektivní inhibitory absorpce cholesterolu (ezetimib) a nověji inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9 (PCSK9 inhibitory). Reakce na veškerou terapii se u jednotlivců značně liší, a proto se doporučuje sledovat účinek na hladinu LDL-C. Zdá se také, že statiny prostřednictvím snižování LDL-C snižují KVO morbiditu a mortalitu a nutnost koronárních intervencí. Statiny v dávkách, které účinně snižují LDL-C alespoň o 50 %, také zřejmě zastavují progresi, nebo dokonce přispívají k regresi aterosklerózy koronárních tepen. Statiny také snižují triglyceridy a dle metaanalýzy mohou také snižovat riziko pankreatitidy. Proto by měly být použity jako léky první volby u pacientů s hypercholesterolemií nebo kombinovanou hyperlipidémií. Data naznačují, že kombinovaná terapie s ezetimibem také přináší benefit, který je v souladu s metaanalýzou (CTT), která podporuje myšlenku, že snížení LDL-C je klíčem k dosažení snížení KVO rizika, a to nezávisle na způsobu snížení. Při užívání statinů se občas vyskytuje zvýšení hladiny jaterních enzymů v plasmě a ve většině případů je to reverzibilní nález. Rutinní monitorování hodnot jaterních enzymů není indikováno. Kromě toho si 5–10 % pacientů, kteří dostávají statiny, stěžují na myalгии, ale rabdomyolýza je extrémně vzácná. Riziko myopatie (těžké svalové příznaky) lze minimalizovat identifikací náchylných pacientů a/nebo zamezením interakcí statinu s dalšími léky (viz tabulka E v dodatcích k webu). Vzhledem k tomu, že léčba statiny je dlouhodobá, je třeba věnovat zvláštní pozornost možným interakcím s jinými léky, protože mnoho pacientů bude současně dostávat farmakologickou terapii dalších onemocnění. V praxi je však léčení pacienta s myalgií bez významného zvýšení kreatininkinázy založeno na zkoušení různých statinů nebo použití velmi nízké iniciační dávky s postupným zvyšováním dávky. Obecně je bezpečnostní profil statinů přijatelný a dřívější pozorování, že hypolipidemická léčba může přispět ke zvýšení nekardiovaskulární mortality (např. rakoviny, sebevraždy, deprese) nebo k rozvoji mentálních poruch, nebyly ve velké metaanalýze potvrzeny. Zvýšená hladina cukru v krvi a hladina glykovaného hemoglobinu (HbA1c) (tj. zvýšené riziko DM typu 2) po léčbě statiny jsou závislé na dávce, částečně jsou spojené s velmi malým přírůstkem hmotnosti, ale výhody statinů pro velkou většinu pacientů převažují nad riziky. Pacientům je třeba připomenout, že dodržování zásad zdravého životního stylu sníží riziko MD, které by statiny mohly přinést.

Nestatinová léčba selektivním inhibitorem absorpce cholesterolu (např. ezetimib) se obvykle nepoužívá jako monoterapie ke snížení koncentrací LDL-C, pokud pacient toleruje statiny. Doporučuje se jako kombinovaná terapie se statiny u vybraných pacientů, u kterých není dosaženo terapeutického cíle pomocí maximální tolerované dávky statinu. Pryskyřice také snižují celkový cholesterol a LDL-C, ale jsou špatně tolerovány a mají tendenci ke zvýšení koncentrace triglyceridů v plasmě. Proto se pro rutinní použití v prevenci KVO nedoporučují. Fibráty a niacin se používají především ke snižování triglyceridů a zvýšení HDL-C. Rybí oleje (n-3 mastné kyseliny) v dávkách 2–4 g/den se používají ke snížení triglyceridů. Důkazy pro použití těchto léků pro redukcii KVO rizika jsou omezené a vzhledem k síle důkazů upřednostňující statiny se rutinní užívání těchto léků nedoporučuje. Aby se zabránilo pankreatidě při hladině triglyceridů >0,10 mmol/l (>0,900 mg/dl), musí být zahájena nejen farmakoterapie, ale je nutné také omezení alkoholu, léčba DM, vysazení estrogenové terapie atd. U těchto vzácných pacientů s těžkou primární hypertriglyceridémií musíme zvážit referenci ke specialistovi. Pokud jde o nové preparáty, máme informace z fází I–III klinické studie s užitím

inhibitorů PCSK9 o výrazném snížení LDL-C, a to až o 60 % v monoterapii, nebo v kombinační terapii s maximální dávkou statinů. Zda tento přístup povede ke snížení počtu KVO se ukáže z výsledků studií; předběžné důkazy naznačují, že tomu tak je.

## Kombinační terapie

Pacienti s dyslipidemií, zejména pacienti s prokázaným KVO, DM nebo asymptomatictí vysoce rizikovní jedinci, nemusí vždy dosáhnout cílů léčby, a to ani při užívání nejvyšší tolerované dávky statinů. Proto může být zapotřebí kombinovaná léčba. Je však třeba zdůraznit, že jedinou kombinací, která má důkaz o klinickém přínosu (dle velké randomizované kontrolované studie), je kombinace statinu a ezetimibu. Na základě relativně omezeného množství důkazů mohou kliničtí lékaři omezit použití této kombinace pro pacienty s vysokým nebo velmi vysokým KVO rizikem. Kombinace niacinu a statinu zvyšuje HDL-C a snižuje triglyceridy lépe než kterékoliv z těchto léčiv samotně, ale vzhledem k udávaným návalům horka jako hlavního nežádoucího účinku může být snížena compliance k této kombinační léčbě. Kromě toho neexistuje důkaz o klinickém přínosu této kombinace. Fibráty, zejména fenofibrát, mohou být užitečné nejen při snižování vysokých koncentrací triglyceridů a zvyšování nízké hladiny HDL-C, ale i při dalším snižování LDL-C v kombinaci se statiny. Pro tuto kombinaci existují ale jen omezené důkazy, pokud jde o snížení míry KVO. Ve vybraných případech však lze tento přístup zvážit, například pokud během léčby statiny zůstávají triglyceridy vysoké a/nebo je hladina HDL-C velmi nízká. Je-li tato kombinace použita, je potřeba se vyhnout jiným lékům metabolizovaným prostřednictvím cytochromu P450. Fibráty by se měly nejlépe užívat ráno a statiny večer, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky s vrcholovými koncentracemi a snížilo se riziko myopatie. Pacienti musí být poučeni o varovných symptomech (myalgii), přestože jsou tyto nežádoucí účinky velmi vzácné. Gemfibrozil by neměl být přidáván k léčbě statiny, protože má vysoké riziko interakce. Nelze-li dosáhnout cílových hladin ani při maximalizované hypolipidemické farmakoterapii, tak i v takové situaci pacienti těžší z léčby, pokud se dyslipidémie alespoň zmírní čilepší. U těchto pacientů může zvýšená pozornost směřovaná na jiné rizikové faktory ke snížení celkového KVO riziko.

### Chybějící důkazy:

- Hodnoty triglyceridů nebo HDL-C použitelné jako cíl léčby.
- Zda může další snížení Lp (a) vedle statinové terapie dále snížit riziko KVO.
- Jak zvýšit klinickou využitelnost hladin non-HDL-C a výsledků z analýzy vzorků neodebíraných nalačno.
- Zda funkční potraviny a doplňky stravy se schopnosti snížit lipidy mohou bezpečně snížit riziko KVO.

## Diabetes mellitus (typ 2. a typ 1.)

### Hlavní poselství:

- Multifaktoriální přístup je velmi důležitý u pacientů s DM 2. typu.
- Zdravý životní styl, který pomocí udržitelných dietních změn a zvýšené fyzické aktivity napomáhá při regulaci hmotnosti, by měl být zásadní při sledování pacientů s DM 2. Typu.

- Intenzivní léčba hyperglykémie snižuje riziko mikrovaskulárních komplikací a v menší míře i riziko KVO. Cíle by však měly být mírnější u starších lidí, křehkých, u pacientů s dlouho diagnostikovaným DM a u pacientů se známým KVO.
- Intenzivní léčba arteriální hypertenze u DM s cílem systolického tlaku 140 mmHg u většiny pacientů snižuje riziko makrovaskulárních a mikrovaskulárních komplikací. Snížení cíle systolického tlaku na 130 mmHg dále snižuje riziko CMP, retinopatie a albuminurie a mělo by být aplikováno na vybrané pacienty.
- Snížení lipidů je klíčem ke snížení KVO rizika u pacientů s DM 2. i 1. typu. Terapie statiny se doporučuje všem pacientům ve věku 40 let a vybraným mladším pacientům se zvýšeným KVO rizikem.
- U pacientů s DM a existujícím KVO byla použitím SGLT2 inhibitorů podstatně snížena míra KVO, celková úmrtnost a hospitalizace, a to bez zachycení závažných nežádoucích účinků. Nasazení inhibitorů SGLT2 by mělo být u těchto pacientů zváženo časně při léčbě DM.
- Nedávné důkazy ukazují na značné snížení KVO mortality u pacientů s DM prostřednictvím redukce rizikových faktorů, i když rostoucí celosvětová prevalence DM bude do budoucna představovat velké výzvy. Je třeba intenzivnější práce v prevenci DM.
- Pacienti s DM mají v průměru dvojnásobné riziko KVO.

#### Doporučení pro zvládnání diabetu mellitu

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Změny životního stylu včetně odvykání kouření, nízkotučné stravy, vysokého obsahu bílkovin, aerobní fyzické aktivity a silového tréninku jsou doporučeny.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pacientům se doporučuje snížení příjmu energie k dosažení nižší hmotnosti nebo zabránění nárůstu hmotnosti.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Cílové HbA1c pro snížení KVO rizika a mikrovaskulárních komplikací < 7,0 % (< 53 mmol/mol) je doporučeno pro většinu pacientů s diabetem mellitem 1. nebo 2. typu.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s dlouho trvajícím diabetem mellitem, starších pacientů, fragilních pacientů nebo pacientů se známým KVO by měly být zváženy méně striktní cílové hladiny HbA1c.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?
Cílové HbA1c ≤ 6,5 % (≤ 48 mmol/mol) by mělo být zváženo časně po diagnóze DM 2. typu u nefragilních pacientů bez známého KVO.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?
Při screeningu DM u pacientů s, nebo bez KVO, by mělo být zváženo stanovení HbA1c (které lze provést i bez nutnosti odběrů nalačno) nebo hladina glykémie nalačno. Pokud existují pochybnosti, lze provést orální glukozový toleranční test.	A	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
Metformin se doporučuje jako lék první volby u DM 1. a 2. typu, je-li tolerován a v případě, že není kontraindikován. Při jeho použití bychom měli kontrolovat parametry renálních funkcí.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Je možné zvážit opatření k zamezení hypoglykémie a nadměrného přírůstku na váze. Je možné zvážit individuální přístup k cílovým hodnotám a volbě léků u pacientů s pokročilým onemocněním. U pacientů s DM 2. typu a KVO by mělo být časně zváženo použití inhibitoru SGLT2 ke snížení KVO (snížení srdečního selhání) a celkové úmrtnosti.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?



Látky snižující hladinu lipidů (hlavně statiny) se doporučují ke snížení KVO rizika u všech pacientů s DM 2. typu nebo u pacientů starších 40 let s DM 1. typu.	<b>B</b>	<b>Ila</b>	⊕⊕⊕⊖	↑?
Použití léků snižujících hladinu lipidů (především statinů) může být zváženo také u pacientů mladších 40 let se zvýšeným KVO rizikem, a to na základě přítomnosti mikrovaskulárních komplikací nebo více KVO rizikových faktorů.	<b>A</b>	<b>I</b>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s DM s velmi vysokým KVO rizikem je cílové LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) nebo nižší alespoň o 50 %, pokud byla výchozí hodnota LDL-C mezi 1,8 a 3,5 mmol/l (70 a 135 mg/dl).	<b>A</b>	<b>Iib</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?
U pacientů s DM s vysokým KVO rizikem je cílové LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/l) nebo nižší alespoň o 50 %, pokud byla výchozí hodnota LDL-C mezi 2,6 a 5,1 mmol/l (100 a 200 mg/dl).	<b>B</b>	<b>I</b>	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Cílová hodnota TK u pacientů s DM 2. typu se obecně doporučuje pod 140/85 mmHg, ale přísnější cíl < 130/80 mmHg je doporučen u vybraných pacientů (např. mladších pacientů se zvýšeným rizikem komplikací) pro dosažení dalšího snížení rizika CMP, retinopatie a albuminurie. Blokátor systému renin-angiotensin-aldosteron se doporučuje při léčbě arteriální hypertenze u DM; zejména v přítomnosti proteinurie nebo mikroalbuminurie. Doporučený cílový TK u pacientů s DM 1. typu je < 130/80 mmHg.	<b>B</b>	<b>I</b>	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Použití léků zvyšujících HDL-C není k prevenci KVO u pacientů s DM 2. typu doporučeno.	<b>A</b>	<b>III</b>	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Protidestičková terapie (např. aspirin) se nedoporučuje u pacientů s DM bez známého KVO.	<b>A</b>	<b>III</b>	⊕⊕⊕⊕	↓↓

Jednoduchý dotazník rizika rozvoje DM může vést ke zjištění, kteří pacienti bez KVO by měli být testováni na DM. Pro prevenci KVO je důležité udržovat se blízko doporučených cílů pro TK, hladinu lipidů, glykémii a HbA1c. K jasnému snížení KVO mortality u pacientů s DM došlo díky zlepšení kompenzace rizikových faktorů, i když rostoucí prevalence DM nadále vytváří tlak na všechny části systému zdravotní péče. Terapeutické cíle, zejména glykemické a v některých případech hladina lipidů, by měly být méně přísně dodržovány u starších lidí s DM, u těch s delším trváním DM a u pacientů s průkazem KVO. Existují důkazy o velmi vysokém relativním riziku u mladších jedinců s DM 2. typu (věk 40 let) a jsou potřeba další doporučení ohledně péče o takové pacienty. Kromě snižování glykémie se KVO prevence řídí stejnými obecnými zásadami jako u osob bez DM. Obzvláště důležité je dosažení nízkých hladin TK a nízkých koncentrací LDL-C a celkového cholesterolu. Mnoho léčebných cílů je pro pacienty s DM přísnějších. Pacienti s DM 2. typu mají obvykle více KVO rizikových faktorů, z nichž každý vyžaduje dodržování stávajících doporučení.

### Intervence v životním stylu

Vědecký postoj ESC a Evropské asociace pro studium diabetu považuje změny životního stylu za první opatření k prevenci a léčbě DM. Většina pacientů s DM jsou obézní, takže redukce hmotnosti je ústřední součástí. Přijmutí několika dietních opatření s převahou ovoce, zeleniny, celozrnných cereálií a nízkotučných bílkovin je důležitější než přesně rozpočítávat podíl hlavních makronutrientů v celkové energii. Příjem soli by měl být omezen. Specifická dietní doporučení zahrnují omezení nasycených a trans-tuků a alkoholu, sledování spotřeby sacharidů a zvýšení příjmu vlákniny. Přijatelná je

středomořská strava, kde zdroje tuku pocházejí především z mononenasycených olejů. Kombinace aerobního a odporového cvičení je účinná při prevenci progresu DM a při kontrole glykémie. O tom, jak propagovat a motivovat k provádění fyzické aktivity, je známo jen málo; zásadní je však pomoci pacientům nalézt udržitelný způsob, jak navýšit fyzickou aktivitu. Kouření zvyšuje riziko DM, KVO a předčasné smrti a pacient by měl být důsledně edukován o rizicích kouření. Intervence životního stylu může také zabránit rozvoji diabetu mellitu u osob se zvýšeným rizikem a následně snížit riziko budoucích mikrovaskulárních a makrovaskulárních rizik.

## Kardiovaskulární riziko

V období diagnózy DM nebo u pacientů s krátkým trváním DM nelze považovat DM za ekvivalent ICHS. Obecně platí, že KVO rizika pacientů se známou ICHS a pacientů s DM se přibližují a vyrovnávají se přibližně po deseti letech trvání DM nebo u pacientů s proteinurií nebo nízkým eGFR. Nové údaje naznačují, že pacienti, u kterých se DM vyvine v mladším věku, mají zvýšené riziko komplikací. Pacienti s DM s již známou ICHS mají vaskulární riziko mnohem vyšší než pacienti s ICHS ale bez DM a mají podstatně nižší střední délku života. Statiny jsou doporučeny pro všechny pacienty určitého věku s nově diagnostikovaným DM 2. typu (v současné době se doporučuje > 40 let). Toto doporučení odráží vyšší celoživotní vaskulární riziko u takových osob. Část pacientů nekuřáků s DM ve věku 40–50 let však může mít nízké 10leté riziko rozvoje KVO v důsledku normálního TK a lipidů, a v takovém případě je potřeba individuální posouzení lékařem. Stejně tak statiny mohou být indikovány u některých pacientů mladších 40 let s DM 2. typu s diagnostikovaným poškozením cílových orgánů nebo v přítomnosti významných rizikových faktorů.

## Kontrola glykémie

Studie UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) podporuje důležitost intenzivního snižování glykémie s ohledem na snížení KVO rizika u nově diagnostikovaných pacientů s DM, ale neléčených moderními léky snižující TK nebo lipidy, s nejsilnějšími důkazy pro metformin. Díky tomu je považován za léčbu první linie. Byly provedeny tři studie, aby se zjistilo, zda by se KVO událostem mohlo ještě intenzivněji předcházet intenzivnějším snižováním glykémie a nižšími cílovými hladinami HbA1c.

Výsledky však byly překvapivé: s neočekávaným nárůstem celkového počtu úmrtí na KVO ve studii ACCORD a trendem ke zvýšení úmrtí na KVO ve studii s veterány (VADT). Výsledky vyvolaly obavy týkající se bezpečnosti intenzivního snižování glykémie a vhodnosti přísného řízení hladiny glykémie, zejména u starších lidí s DM a u osob se známým KVO. Následné metaanalýzy studií zabývajících se intenzivní kontrolou glykémie, včetně dat z UKPDS, PROactive – prospektivního klinického hodnocení pioglitazonu u makrovaskulárních příhod, ACCORD, ADVANCE a VADT, prokázaly významné snížení počtu nefatálních infarktů myokardu a ICHS, ale nebyl prokázán žádný účinek na CMP nebo celkovou úmrtnost. Další analýza těchto studií naznačila, že přínos v prevenci KVO průměrným snížením HbA1c o 0,9 % během 5 let byl mnohem menší než prostřednictvím obvyklého snížení cholesterolu a TK pomocí statinů a dostupných léků na arteriální hypertenzi. Čtyři nedávné studie moderních preparátů užívaných k léčbě DM (DPP-4 a GLP-1) u pacientů s DM se známým KVO nebo s vysokým KVO rizikem prokázaly noninferiority (tj. bezpečnost), ale ne nadřazenost v prevenci KVO. Ve Saxagliptinové studii u pacientů s diabetem mellitem (SAVOR-TIMI) však došlo ke zvýšení míry hospitalizace pro srdeční selhání u pacientů užívající saxagliptin. Nedávno bylo u inhibitoru SGLT2

empagliflozinu prokázáno výrazné snížení úmrtnosti na KVO (o 38 %) a celkové mortality (o 32 %), jakož i hospitalizace pro srdeční selhání (o 35 %) ve srovnání se standardní péčí. To naznačuje, že inhibitor SGLT2 by měl být nasazen v úvodu léčby pacientů s DM a KVO. Výsledky studie, při nichž nedošlo ke snížení nefatální infarktu myokardu ani CMP při rychlé separaci mortalitních křivek, naznačují, že mechanismus pravděpodobně souvisí více s kardio-renálními hemodynamickými účinky než s atherothrombotickými účinky nebo účinky na snížení glykémie. Je zapotřebí dalšího výzkumu k porozumění výsledkům studie.

## Krevní tlak

U pacientů s DM 2. typu je potřeba kromě změn životního stylu také snižovat TK a hladinu cholesterolu se stejnou důsledností jako dosahování cílových hladin glykémie/HbA1c. Tlak krve by měl být zhodnocen bez ohledu na celkové skóre KVO rizika u pacientů s DM 2. typu. Hypertenze je častější u pacientů s DM 2. typu ve srovnání s běžnou populací. Nedávné systematické review a metaanalýza randomizovaných studií s farmaky snižujícími TK u 100 000 pacientů s DM 2. typu potvrdily, že snižování TK snižuje celkovou mortalitu, počet KVO události, ICHS, CMP, srdeční selhání, retinopatii, novou nebo zhoršující se albuminurii a selhání ledvin. Výsledky byly obdobné, i když byly vybrány studie s nízkým rizikem ovlivnění bias. Kromě toho systolický cíl 140 mmHg snižuje riziko celkové úmrtnosti a zlepšuje většinu dalších sledovaných parametrů. Při snižování TK se systolickým cílem pod 130 mmHg došlo k dalšímu snížení rizika albuminurie, retinopatie a cévní mozkové příhody, ale nedošlo ke snížení celkové mortality. U lidí ve věku nad 80 let by měla být stanovena cílová hodnota pod 150/90 mmHg, pokud není přítomno poškození ledvin. K efektivnímu snížení TK u pacientů s DM je obvykle zapotřebí kombinovaná léčba. ACE-I nebo blokátor receptoru angiotensinu (ARB), pokud je tolerován, by měl být vždy zařazen jako léčba první linie, protože existují důkazy o vynikajících ochranných účincích před rozvojem nebo progresí nefropatie.

## Hypolipidemická terapie

Studie HPS prokázala, že léčba simvastatinem 40 mg snížila riziko vzniku ICHS a CMP u lidí s, nebo bez DM, kteří neměli předchozí akutní infarkt myokardu nebo anginu pectoris. Další důkazy o prospěchu statinů pocházely ze studie Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), která srovnávala 10 mg atorvastatinu s placebem, a z metaanalýzy CTT u pacientů s DM. Existují také důkazy, které prokazují další snížení KVO rizika při užití intenzivnější terapie statiny u pacientů s DM. Novější důkazy ze studie ukazují na jasný přínos v redukci KVO rizika snižováním LDL-C pomocí kombinací statinové terapie s ezetimibem u pacientů s DM 2. typu.

Objevují se rovněž důkazy, že inhibitory PCSK9 jsou u pacientů s DM 2. typu stejně účinné při snižování LDL-C. Na výsledky studií s KVO výsledky čekáme. U pacientů s DM 2. typu, kteří mají zjevné KVO nebo chronické onemocnění ledvin, by měly být stanoveny mírnější léčebné cíle. Zatímco nejčastější abnormalitou v lipidovém spektru u pacientů s DM 2. typu je zvýšená hladina triglyceridů a nízká hladina HDL-C, studie neukázaly redukci KVO rizika při užití fibrátů ke snížení hladiny lipidů (zejména triglyceridů). US Food and Drug Administration (FDA) uvádí, že současné důkazy nejsou dostatečné k užití fibrátů v prevenci KVO a je zapotřebí více důkazů. Předepisování hypolipidemické terapie u starších osob s DM (> 85 let) vyžaduje zvláštní zvážení, protože vyšší dávka u takových pacientů nemusí zvýšit očekávanou délku života, ale může zvýšit riziko nežádoucích účinků.

## Antitrombotická léčba

Pacienti s DM 1. nebo 2. typu mají zvýšenou tendenci k rozvoji trombózy. Metaanalýza prokázala přínos antitrombotické terapie (především aspirinu) u pacientů s DM s klinicky prokázanou ICHS, cerebrovaskulárním onemocněním nebo jinou formou trombotického onemocnění, s výsledným 25% snížením KVO rizika. Úloha aspirinu u pacientů bez KVO zůstává neprokázaná. Metaanalýza šesti randomizovaných kontrolovaných studií nezjistila žádné statisticky významné snížení rizika závažných KVO příhod nebo celkové mortality při srovnání aspirinu s placebem u osob s DM bez známého KVO. Další studie sále probíhají.

## Mikroalbuminurie

Přítomnost mikroalbuminurie (vylučování 30 do až 300 mg albuminu močí za 24 h) znamená předpoklad rozvoje nefropatie u pacientů s DM 1. nebo 2. typu, zatímco přítomnost zjevné proteinurie (300 mg/24 h) obecně naznačuje poškození renálního parenchymu. U pacientů s DM a hypertenzí znamená mikroalbuminurie (dokonce pod současně užívaným prahem) zvýšené riziko KVO příhod a byla zaznamenána kontinuální souvislost mezi KVO, ne-KVO mortalitou a poměrem proteinu v moči/kreatininu. Mikroalbuminurie může být měřena ze vzorků moči (kvůli nepřesnosti při odběrech vzorků není doporučeno 24hodinové nebo noční shromažďování moči) vypočtením poměru koncentrace albuminu v moči a koncentraci kreatininu v moči (2,5/3,5–25/35 mg/mmol). Pacienti s DM a mikroalbuminurií nebo proteinurií by měli být léčeni ACE-I nebo sartany bez ohledu na výchozí hodnotu TK.

### Chybějící důkazy:

- Je třeba prozkoumat, zda skóre KVO rizika u pacientů s DM 2. typu založené na výpočtu 10letého nebo celoživotního rizika pomáhá zlepšit cílení preventivních opatření a vede ke snížení KVO rizika nebo ke zvýšení kvality života.
- Jsou zapotřebí další údaje, aby bylo možné určit, zda výsledky ze studií s empagliflozinem platí i pro jiné látky ze skupiny SGLT2 inhibitorů, a lépe porozumět mechanismu účinku. Bylo by také užitečné vědět, zda SGLT2 inhibitory snižují KVO mortalitu a snižují riziko srdečního selhání u pacientů s DM, ale bez diagnostikovaného KVO.
- Je nutný další výzkum významu GLP-1 agonistů na KVO riziko. V následujících letech by měly být ohlášeny výsledky takových studií. Časně důkazy naznačují, že u lidí s vysokým KVO rizikem nepřináší krátkodobé užívání inhibitorů dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) žádný přínos pro redukcí KVO rizika.

## Diabetes 1. typu

### Hlavní poselství:

- Riziko KVO a mortality se snížilo u pacientů s DM 1. typu, ale zůstává nepřijatelně zvýšené u pacientů s velmi špatnou glykemickou kontrolou nebo s přítomným onemocněním ledvin.
- Intenzivní léčba hyperglykémie u DM snižuje riziko makrovaskulárních komplikací a předčasného úmrtí; doporučuje se cíl 6,5–7,5 % (48–58 mmol/mol) HbA1c.
- Doporučený cíl TK u většiny pacientů s DM 1. typu je 130/80 mmHg.

- Léky snižující hladinu lipidů, které se zaměřují na snížení LDL-C, by měly být doporučeny většině pacientů ve věku nad 40 let a mladším s průkazem nefropatie nebo s více KVO rizikovými faktory.

DM 1. typu je výsledkem nedostatečné produkce inzulínu v pankreatu, což je potvrzeno nízkými nebo prakticky chybějícími hladinami C-peptidu. Průměrný věk rozvoje nemoci je 14 let, ale DM 1. typu se může rozvinout v jakémkoli věku. U každého pacienta s progresí potřeby inzulínu během prvního roku diagnózy by mělo být podezření na DM 1. typu.

Velká studie ve Skotsku zaznamenala nárůst relativního KVO rizika 2,3 u mužů a 3 u žen s DM 1. typu ve srovnání s běžnou populací, což naznačuje, že mohlo dojít k poklesu KVO rizika v čase s úměrným zlepšením délky života. Další data ze Švédska prokázala, že úmrtnost na KVO u DM 1. typu je dvojnásobná ve srovnání s běžnou populací u osob s hladinami HbA1c < 6,9 % (< 52 mmol/mol), zatímco riziko bylo zvláště vysoké (10krát vyšší) u osob s velmi špatnou kontrolou diabetu mellitu s hladinami HbA1c  $\geq$  9,7 % ( $\geq$  83 mmol/mol)]. Ve většině studií bylo riziko KVO příhod nebo KVO úmrtnost nejvyšší u pacientů s diabetickou nefropatií, makroalbuminurií nebo s chronickým onemocněním ledvin. Přítomnost proliferativní retinopatie a autonomní neuropatie také signalizovala zvýšené riziko KVO. Studie DCCT prokázaly důležitost přísné kontroly glykémie, které vedlo ke snížení rizika rozvoje mikrovaskulárního nebo makrovaskulárního onemocnění. Po dalších 27 letech sledování pacientů zařazených do studie se ukázalo, že 6,5 let trvající počáteční intenzivní terapie DM 1. typu byla spojena s nižší celkovou úmrtností ve srovnání s konvenční terapií. Terapeutický cíl pro HbA1c 6,5–7,5 % (48–58 mmol/mol) se zdá být rozumným při dlouhodobé péči o pacienty s DM 1. typu. Použití analogů inzulínu, inzulínových pump a kontinuálního monitorování glukózy pro zlepšení kontroly glykémie a minimalizaci hypoglykémie je předmětem intenzivního výzkumu, stejně jako použití léků (např. Metforminu, agonistů GLP-1) běžně používaných u DM 2. typu. Dle CTT (Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) je redukce lipidů se statiny stejně účinná u pacientů s DM typu 1 jako u typu 2. Všem pacientům starším 40 let s DM 1. typu by měly být doporučeny statiny, kromě pacientů s krátkým trváním DM při absenci dalších rizikových faktorů.

Terapii statiny je třeba zvážit u mladších pacientů s více rizikovými faktory nebo známkami poškození cílových orgánů (albuminurie, nízký eGFR, proliferativní retinopatie nebo neuropatie). Cílový TK 130/80 mmHg je přijatelným cílem u DM 1. typu. Máme důkazy pro preferenci užití ACE-I nebo sartanů z důvodu snížení rizika rozvoje a pozdější progresy mikrovaskulárních komplikací u mladších pacientů s DM 1. typu. Snížení cílových hodnot TK na 120/75–80 mmHg může být užitečné u mladších pacientů s DM 1. typu mladších 40 let s perzistentní mikroalbuminurií. Studie, které by ukázaly na snížení KVO rizika u DM 1. typu prostřednictvím redukce TK, chybí. Vzhledem k tomu, že se více pacientů s DM 1. typu dožívá vyššího věku, může být v některých případech nutné uvolnit cíle systolického TK (140 mmHg), abychom zabránili vedlejším účinkům. Současné důkazy naznačují, že mnoho pacientů s DM 1. typu starších 40 let nadále kouří, stále nepřijímají statiny a možná, což je nejdůležitější, mají velmi špatně kontrolovanou hladinu glykémie.

#### **Chybějící důkazy:**

- Jsou zapotřebí další studie na agonistech receptoru metforminu a GLP-1 u (podskupin) pacientů s DM 1. typu, aby se určilo, zda zlepšují kontrolu glykémie, pomáhají při snižování hmotnosti a zlepšují klinické výsledky.



- Je potřeba vytvořit skóre KVO rizika u DM 1. typu pro lepší zahájení a vedení preventivních opatření u mladších pacientů.

## Hypertenze

### Hlavní poselství:

- Zvýšený TK je hlavním rizikovým faktorem rozvoje ICHS, srdečního selhání, cerebrovaskulárních onemocnění, ICHDKK, chronického onemocnění ledvin a fibrilace síní.
- Rozhodnutí o zahájení léčby arteriální hypertenze závisí na hladině TK a celkovém KVO riziku.
- Přínosy léčby jsou způsobeny hlavně snížením TK, bez ohledu na použitou = účinnou látku.
- K léčbě arteriální hypertenze je u většiny pacientů nutná kombinovaná léčba.

### Doporučení pro léčbu arteriální hypertenze<sup>3</sup>

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Opatření ke změně životního stylu (kontrola hmotnosti, zvýšená fyzická aktivita, omezení příjmu alkoholu, omezení solení, zvýšený příjem ovoce, zeleniny a nízkotučných mléčných výrobků) se doporučují všem pacientům s hypertenzí a osobám s vysokým normálním TK.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Všechny hlavní lékové skupiny (tj. diuretika, ACE-I, antagonisté vápníku, ARB a β-blokátory) se neliší ve své schopnosti snižovat TK, a proto se doporučují v léčbě arteriální hypertenze.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U asymptomatických pacientů s arteriální hypertenzí, bez KVO, chronického onemocnění ledvin a DM se doporučuje použití SCORE k odhadu celkového KVO rizika.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Farmakoterapie se doporučuje u pacientů s hypertenzí 3. stupně bez ohledu na KVO riziko, stejně jako u pacientů s 1. nebo 2. stupněm hypertenze, u kterých je vysoké KVO riziko.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Farmakoterapie by měla být zvážena u pacientů s hypertenzí 1. či 2. stupně, u nichž je vysoké KVO riziko.	B	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
U pacientů s nízkým až středním celkovým KVO rizikem a s hypertenzí 1. nebo 2. stupně se doporučuje zavedení opatření životního stylu.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s nízkým až středním celkovým KVO rizikem a s hypertenzí 1. nebo 2. stupně se při selhání změn životního stylu doporučuje zahájit farmakoterapii arteriální hypertenze.	B	Ilb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Systolický TK < 140 mmHg a diastolický TK < 90 mmHg se doporučují jako cíl u všech léčených pacientů mladších 60 let.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů starších 60 let se systolickým TK ≥ 160 mmHg se doporučuje snížit systolický TK 140 až 150 mmHg.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů mladších 80 let může být zvážena cílová hodnota systolického TK < 140 mmHg, je-li léčba dobře tolerována. U pacientů, kteří jsou (velmi) vysoce rizikováni a tolerují kombinaci více léků snižujících TK, lze zvážit cílový systolický TK < 120 mmHg	B	Ilb	⊕⊕⊕⊕	↑?

<sup>3</sup> [Doporučení 2018 ESC/ESH Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.](#)



U pacientů starších 80 let se systolickým tlakem $\geq 160$ mmHg se doporučuje snížit systolický TK na 140 až 150 mmHg, pokud jsou v dobrém fyzickém a duševním stavu.	<b>B</b>	<b>I</b>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U fragilních starších pacientů je třeba pečlivě zvážit intenzitu léčby (např. počet léků snižujících TK), cílové hodnoty pro TK a klinické účinky léčby by měly být pečlivě sledovány.	<b>B</b>	<b>IIa</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?
U pacientů s výrazně zvýšenou výchozí hodnotou TK nebo s vysokým KVO rizikem lze zvážit zahájení léčby kombinací dvou léků. Kombinace dvou léků ve fixní kombinaci může být zvážena ke zlepšení adherence.	<b>C</b>	<b>IIb</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?
β-blokátory a thiazidová diuretika se nedoporučují u pacientů s arteriální hypertenzí s více metabolickými rizikovými faktory vzhledem ke zvyšování rizika rozvoje DM.	<b>B</b>	<b>III</b>	⊕⊕⊕⊕	↓↓

## Úvod

Vysoký TK je celosvětově vedoucím rizikovým faktorem rozvoje nemocí. V roce 2010 vedl k 9,4 milionu úmrtí a 7,0 % z globálních ztracených let života v důsledku nemoci (DALY – disability-adjusted life-years). Ve srovnání s rokem 1990 se vliv arteriální hypertenze zvýšil o 2,1 milionu úmrtí. Celkově je prevalence hypertenze 30–45 % dospělé populace ve věku  $\geq 18$  let a s rostoucím věkem dochází k prudkému nárůstu. Zvýšený TK je rizikovým faktorem pro ICHS, srdeční selhání, cerebrovaskulární onemocnění, ICHDKK, chronické onemocnění ledvin a fibrilaci síní. Riziko úmrtí způsobené buď ICHS, nebo CMP se zvyšuje postupně a lineárně s rostoucí hodnotou TK od 115/75 mmHg, pro absolutní riziko se křivky v nižších hodnotách TK vyrovnávají.

## Definice a klasifikace arteriální hypertenze

Definice a klasifikace hypertenze jsou uvedeny v tabulce 17.

### Měření krevního tlaku

Měření TK v ambulanci se doporučuje pro screening a diagnostiku hypertenze, která by měla být založena na průměrné hodnotě z nejméně dvou měření TK při alespoň dvou návštěvách.

Pokud je TK pouze mírně zvýšen, měla by být prováděna opakovaná měření po dobu několika měsíců, aby se dosáhlo přijatelné definice „obvyklého“ TK pacienta, která povede k rozhodnutí o zahájení farmakoterapie. Pokud je TK výrazněji zvýšen nebo je-li doprovázen poškozením cílových orgánů, jiným KVO rizikovým faktorem nebo prokázaným KVO nebo renálním onemocněním jsou pro rozhodnutí o léčbě nutná opakovaná měření TK v kratším období.

### Měření krevního tlaku v ambulanci

Přístroje užívané k měření tlaku krve by měly být validovány a pravidelně kontrolovány.

Je preferováno měření TK na horní části paže a rozměry manžety by měly být přizpůsobeny obvodu paže. Je-li to proveditelné, je vhodné automatizovaným systémem změřit více hodnot TK v ordinaci s pacientem usazeným v izolované místnosti. Takovým způsobem lze zlepšit reprodukovatelnost a porovnatelnost hodnot TK v ordinaci, a tím se přiblížit hodnotám, které poskytuje denní ambulantní monitorování TK (ABPM) nebo domácí měření TK (HBPM).

**Tabulka 17:** Definice a klasifikace stupňů arteriální hypertenze

Kategorie	Systolický tlak (mmHg)		Diastolický tlak (mmHg)
Optimální	< 120	A	< 80
Normální	120–129	a/nebo	80–84
Vysoký normální	130–139	a/nebo	85–9
Hypertenze 1. stupně	140–159	a/nebo	90–99
Hypertenze 2. stupně	160–179	a/nebo	100–109
Hypertenze 3. stupně	≥ 180	a/nebo	≥ 110
Izolovaná systolická hypertenze	≥ 140	A	< 90

Upozorňujeme, že automatizovaná zařízení nejsou validovaná pro měření TK u pacientů s fibrilací síní.

### Monitorování krevního tlaku mimo ordinaci

Mimo ordinaci se TK obvykle hodnotí pomocí ambulantního monitorování krevního tlaku (ambulatory blood pressure monitoring – ABPM) nebo domácího měření krevního tlaku (home blood pressure measurements – HBPM); je obvykle nižší než TK změřený v ordinaci a rozdíl se zvyšuje s tím, jak se zvyšuje TK změřený v ordinaci (tabulka 17 – klasifikace doporučená ESC).

Je třeba vzít v úvahu následující obecné zásady a poznámky:

- I. postup by měl být pacientovi přiměřeně slovně vysvětlen s vydáním písemných pokynů;
- II. při interpretaci výsledků by mělo být bráno v úvahu, že reprodukovatelnost měření TK mimo ordinaci je přiměřeně dobré pro zjišťování průměrného TK za 24 h, denních a nočních TK, ale méně pro zjišťování TK za kratší období;
- III. ABPM a HBPM poskytují poněkud odlišné informace o stavu a riziku arteriální hypertenze, a proto by tyto dvě metody měly být považovány spíše za doplňkové než konkurenční;
- IV. zařízení by měla být validována a pravidelně kalibrována nejméně každých 6 měsíců.

Hodnoty ABPM i HBPM úzce souvisejí s prognózou. Noční TK se zdá být silnějším prediktorem než denní TK. Měření mimo ordinaci může být užitečné nejen u neléčených jedinců, ale také u léčených pacientů, s cílem sledovat účinky léčby a zvýšit compliance pacienta (tabulka 18).

### Vyšetření u pacientů s hypertenzí

Laboratorní testy by měly zahrnovat hemoglobin, hladinu glukózy v plasmě nalačno (HbA1c, pokud není nalačno), celkový cholesterol, HDL-C, triglyceridy, draslík, kyselinu močovou, kreatinin (a vypočtenou funkci ledvin) a thyrotropin (u žen po menopauze). Analýza moči by měla zahrnovat poměr albumin: kreatinin, vyšetření diagnostickým proužkem, který je potřeba v případě positivity doplnit vyšetřením sedimentu a kvantitativní proteinurie. Lze zvážit echokardiografii a fundoskopii. Rutinní měření dalších biomarkerů a/nebo použití metod vaskulárního zobrazování se nedoporučuje.

**Tabulka 18:** Definice hypertenze podle hodnot TK naměřených v ordinaci a mimo ordinaci

	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)
TK v ordinaci	140	90
24hodinová monitorace	125–130	80
Den	130–135	85
Domácí měření TK	120	70
TK v ordinaci	130–135	85

**Tabulka 19:** Klinické indikace pro měření krevního tlaku mimo ordinaci pro diagnostické účely

<p>Podezření na hypertenzi bílého pláště nebo maskovanou hypertenzi</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vysoký TK v ordinaci u jedinců bez asymptomatického orgánového poškození a s nízkým celkovým KVO rizikem.</li> <li>• Normální TK v ordinaci u jedinců bez asymptomatického orgánového poškození a s vysokým celkovým KVO rizikem.</li> <li>• Značná variabilita TK v ordinaci během jedné návštěvy nebo během dalších návštěv.</li> <li>• Autonomní, posturální, postprandiální hypotenze, hypotenze po siestě nebo farmakologicky indukovaná.</li> <li>• Zvýšený TK v ordinaci nebo podezření na preeklampsii u těhotných žen.</li> <li>• Rozpoznání skutečné a domnělé rezistentní hypertenze.</li> </ul>
<p>Specifické indikace pro ABPM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Výrazný rozpor mezi TK naměřeným v ordinaci a doma.</li> <li>• Zjištění poklesu nočního TK (dipping status).</li> <li>• Podezření na noční hypertenzi nebo nepřítomnost poklesu TK, jako u pacientů se spánkovou apnoe, KVO nebo diabetem.</li> <li>• Vyšetření variability TK.</li> </ul>

### Stratifikace rizika u pacienta s arteriální hypertenzí

Rozhodnutí o zahájení farmakologické léčby závisí nejen na hladině TK, ale také na celkovém KVO riziku, jak je uvedeno v části 2. Avšak i subklinické hypertenzní poškození orgánů předpovídá smrt z KVO příčin nezávisle na SCORE a kombinace může zlepšit predikci rizika, zejména u osob se středním rizikem (SCORE 1–4 %). Echokardiografie je citlivější než EKG při diagnostice hypertrofie LK a při predikci KVO rizika; může také pomoci při přesnější stratifikaci celkového rizika a při nastavování terapie. Poměr albumin: kreatinin > 30 mg/g v moči je také ukazatelem subklinického poškození u pacientů s arteriální hypertenzí.

### Koho léčit a kdy zahájit antihypertenzní léčbu

Rozhodnutí o zahájení antihypertenzní léčby závisí na hladině TK a celkovém KVO riziku. Změny životního stylu jsou doporučeny u všech pacientů se suboptimálním tlakem krve, včetně pacientů s maskovanou hypertenzí. U jedinců s arteriální hypertenzí 3. stupně, bez ohledu na míru KVO rizika, je doporučeno rychlé zahájení farmakoterapie. Snížení TK léky je častěji nutné, když je celkové KVO riziko velmi vysoké, a mělo by být zváženo při vysokém riziku. Zahájení farmakoterapie arteriální hypertenze lze také zvážit u pacientů s hypertenzí 1., nebo 2. stupně s nízkým až středním KVO rizikem, pokud je TK v tomto rozmezí při několika opakovaných návštěvách nebo zůstává v tomto rozmezí navzdory změnám životního stylu. Nicméně NNT (number needed to treat) v této kategorii pacientů je

velmi vysoké a je třeba o tom pacienty informovat a zvážit jejich preference. Pouze změny životního stylu s pečlivým sledováním TK by měly být doporučeny jen u mladých osob s izolovaným mírným zvýšením systolického TK a u jedinců s TK v úrovni vyšší normy, kteří jsou v nízkém, nebo středním KVO riziku. Také u pacientů se syndromem bílého pláště bez dalších rizikových faktorů, by měly být terapeutické intervence omezeny na změny životního stylu, doprovázené pečlivým sledováním. Farmakoterapii lze zvážit také u pacientů s hypertenzí bílého pláště s vyšším KVO rizikem, nebo z důvodu metabolických poruch nebo poškození orgánů.

## Jak léčit

### Změny životního stylu

Intervence ve smyslu změn životního stylu, kontroly hmotnosti a pravidelné fyzické aktivity mohou samy o sobě být dostatečné pro pacienty s hypertenzí v pásmu vyššího normálu nebo 1. stupně a měly by být vždy doporučeny pacientům s nasazenou farmakoterapií, protože taková opatření mohou snížit potřebné dávky léků ke kompenzaci TK. Intervencí životního stylu specifickou pro hypertenzi je omezení příjmu soli. Na individuální úrovni není v žádném případě snadné dosáhnout účinné redukce příjmu soli. Minimálně by měla být poskytnuta rada, jak se vyhnout přidané soli a potravin s vysokým obsahem soli. Vzhledem k tomu, že účinek stravy DASH (bohaté na ovoce, zeleninu a nízkotučné mléčné výrobky se sníženým obsahem cholesterolu a nízkotučné potraviny se sníženým obsahem nasycených mastných kyselin) na snížení TK byl dobře zdokumentován, měli by mít pacienti s hypertenzí obecně doporučeno přijímat více ovoce a zeleniny a snižovat příjem nasycených tuků a cholesterolu.

### Léky snižující krevní tlak

Velké množství randomizovaných studií terapie snižování TK, a to jak těch, které porovnávají aktivní léčbu vs. placebo, tak těch, které porovnávají různé preparáty, potvrzují, že:

I. hlavní přínosy léčby snižující TK jsou způsobeny snížením TK jako takového a jsou do značné míry nezávislé na použitých léčivech;

II. thiazidová diuretika (chlorthalidon a indapamid), b-blokátory, antagonisté vápníku, ACE-Is a sartany mohou přiměřeně snížit TK a snížit riziko úmrtí na KVO. Všechna tato léčiva jsou tedy doporučována pro zahájení a udržování kontroly TK, buď jako monoterapie, nebo v kombinaci. Pro každou ze skupin léčiv snižujících TK by měly být zváženy některé aspekty. Byla zpochybněna pozice b-blokátorů jako léků první linie arteriální hypertenze. Metaanalýza 147 randomizovaných studií uvádí pouze mírnou inferioritu b-blokátorů v prevenci CMP (redukce 17 % spíše než 29 % snížení u jiných lékových skupin), ale podobný účinek v prevenci ICHS, srdečního selhání a vyšší účinnost u pacientů s nedávným akutním koronárním syndromem. B-blokátory vyvolávají přírůstek na váze, mají nepříznivé účinky na metabolismus lipidů a zvyšují (ve srovnání s jinými léky) riziko rozvoje DM. Proto nejsou preferovány u pacientů s hypertenzí s více metabolickými rizikovými faktory a stavy, které zvyšují riziko rozvoje diabetu mellitu (jako je obezita či zvýšená glykémie na lačno). To se však nemusí vztahovat k b-blokátorům s vazodilatačním účinkem, jako je karvedilol a nebivolol, které mají menší nebo žádný negativní metabolický účinek, jakož i snížený výskyt DM na začátku léčby ve srovnání s běžnými b-

blokátory. Thiazidová diuretika mají také dyslipidemické a diabetogenní účinky, zejména pokud se používají ve vysokých dávkách. Při podávání thiazidů společně s b-blokátory došlo k nárůstu incidence DM. ACE inhibitory a sartany jsou zvláště účinné při snižování hypertrofie LK, snižování mikroalbuminurie a proteinurie; působí nefroprotektivně a oddalují rozvoj terminálního selhání ledvin. Důkazy o výhodách jiných tříd léků jsou mnohem omezenější. Alfa-1 blokátory, centrálně působící látky (agonisté  $\alpha_2$  adrenoreceptoru a agonisté imidazolinového receptoru), antialdosteronová léčiva a inhibitor renínu aliskiren účinně snižují TK u arteriální hypertenze, ale neexistují žádná data dokumentující jejich schopnost zlepšit KVO výsledky. Všechny tyto léky byly často používány jako přídatná léčiva ve studiích dokumentujících KVO prevenci, a proto mohou být použity v kombinované léčbě (viz níže). Výhodná jsou léčiva s 24 hodin trvajícím účinkem. Zjednodušení léčby zlepšuje compliance k terapii. Kromě kontroly TK v ordinaci je prognosticky důležitá účinná kontrola průměru TK za 24 hodin. Dlouhodobě působící léky také minimalizují variabilitu TK, což může poskytovat ochranu před progresí poškození orgánů a KVO rizikem. Jakékoli všeobecné hodnocení léčiv pro obecné snižování TK je nemožné a nejsou k dispozici žádné důkazy o tom, že by se měly skupiny vybírat na základě věku nebo pohlaví pacienta (s výjimkou opatrnosti při používání ACE-I a sartanu u žen v plodném věku kvůli možným teratogenním účinkům). Některé skupiny léčiv by měly být považovány za preferovanou volbu ve specifických podmínkách, protože máme data ze studií, které zahrnují takto specifické pacienty, nebo kvůli větší účinnosti při specifických případech orgánového poškození (tabulka 19).

### Kombinovaná léčba

Kombinovaná léčba je nezbytná pro kontrolu TK u většiny pacientů. Přidání léčiva z jiné třídy by tedy mělo být považováno za doporučenou léčebnou strategii, ledaže by prvotně užitá léčivo bylo nutné vysadit z důvodu vedlejších účinků nebo absence účinků na snížení TK. Další snížení TK kombinováním léčiv ze dvou různých tříd je přibližně pětkrát výraznější než zdvojnásobení dávky jednoho léčiva, navíc s redukcí rizika vedlejších účinků. Kombinace dvou léčiv je také výhodnější při zahajování léčby, zejména u pacientů s (velmi) vysokým rizikem, u kterých může být žádoucí včasná kontrola TK. Důkazy o snížení TK byly získány zejména pro kombinaci diuretika s ACE-I, sartany nebo antagonistou vápníku. Kombinace b-blokátorů a diuretické terapie zvyšuje riziko rozvoje DM a měli bychom se jí proto vyhnout, pokud není vyžádána z jiných důvodů. Kombinace ACE-I a sartanů se nedoporučuje. Specifické přínosy takové kombinace u nefropatických pacientů s proteinurií (kvůli vynikajícímu anti-proteinurickému účinku) čekají na potvrzení v klinických studiích a pokud jsou u některých pacientů nasazeny, je nutné je pečlivě sledovat. U 15–20 % pacientů s hypertenzí je pro dosažení kontroly TK zapotřebí kombinace tří léků, proto může být použita kombinace tří léků snižujících TK v jedné tabletě, což sníží počet tablet denně s následným zlepšením compliance, která bývá u pacientů s hypertenzí nízká. Nejracionálnější kombinací se zdá být blokátor systému renin-angiotensin, antagonistu vápníku a diuretikem.

### Terapeutické cíle

Existuje pouze několik randomizovaných klinických studií porovnávajících různé léčebné cíle. Jakékoli doporučení týkající se terapeutických cílů tedy do velké míry vychází z observačních studií

a retrospektivních analýz randomizovaných kontrolovaných studií, které většinou srovnávaly různé léčebné režimy a uváděly dosažené hladiny TK.

**Tabulka 19:** Léky, které budou preferovány za specifických podmínek

Stav onemocnění	Léková skupina
<b>Asymptomatické orgánové poškození</b>	
Hypertrofie levé komory	Inhibitor ACE, antagonist kalcia, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
Asymptomatická ateroskleróza	Antagonista kalcia, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
Mikroalbuminurie	Inhibitor ACE, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
Renální dysfunkce	ACE, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
<b>Klinická KVO příhoda</b>	
Proběhlá CMP	Látka účinně snižující TK
Proběhlý infarkt myokardu	Beta-blokátor, inhibitor ACE, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
Angina pectoris	Beta-blokátor, antagonist kalcia
Srdeční selhání	Diuretikum, beta-blokátor, inhibitor ACE, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II, antagonist mineralokortikoidních receptorů
Aortální aneurysma	Beta-blokátor
Fibrilace síní prevence	Zvážit podávání blokátoru receptorů AT1 pro angiotensin II, inhibitoru ACE, betablokátoru nebo antagonisty mineralokortikoidních receptorů
Fibrilace síní	Úprava komorové frekvence Beta-blokátor, antagonist kalcia non-dihydropyridinového typu
ESRD/proteinurie	Inhibitor ACE, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
Ischemická choroba dolních končetin	Inhibitor ACE, antagonist kalcia
<b>Jiné</b>	
ICHS (starší jedinci)	Diuretikum, antagonist kalcia
Diabetes mellitus	Inhibitor ACE, blokátor receptorů AT1 pro angiotensin II
Těhotenství	Metyldopa, beta-blokátor, antagonist kalcia
Černošská populace	Diuretikum, antagonist kalcia

Existují dostatečné důkazy o prospěchu snížení systolického TK < 140 mmHg a diastolického TK < 90 mmHg u většiny pacientů (jiný přístup je poté u starších pacientů). U starších pacientů s hypertenzí nemáme důkazy z randomizovaných studií o přínosu snížení systolického TK < 140 mmHg. Cílová hodnota diastolického TK < 90 mmHg se však doporučuje vždy s výjimkou pacientů s DM, u nichž se doporučují hodnoty < 85 mmHg. Nicméně můžeme říct, že hodnoty diastolického TK mezi 80 a 85 mmHg jsou obecně bezpečné a dobře tolerované. Retrospektivní analýza rozsáhlých studií (např. ONTARGET, INVEST a VALUE), ačkoli trpí omezením plynoucím z porovnání nerandomizovaných



skupin, naznačuje, že přinejmenším u vysoce rizikových pacientů s hypertenzí nemusí být výhodné snížení systolického TK < 130 mmHg; s výjimkou snížení rizika CMP. Nelze vyloučit tvar J křivky pro dosažení systolického tlaku < 130 mmHg; hlavně u pacientů s pokročilým aterosklerotickým onemocněním. Zveřejněné primární výsledky studie SPRINT, která srovnávala přínos léčby systolického TK < 120 mmHg s léčbou s cílem < 140 mmHg, zpochybnil platnost výše uvedených doporučení u vysoce rizikových pacientů bez DM. Fragilní starší lidé byli v této studii nedostatečně zastoupení.

Terapeutický cíl systolického TK < 120 mmHg ve srovnání s hodnotou < 140 mmHg (průměrné hodnoty byly 121 mmHg a 136 mmHg, v daném pořadí, v prvním roce), vedl k nižší míře kombinace fatálních a nefatálních KVO událostí a úmrtí z jakékoli příčiny.

Ve skupině s intenzivní léčbou však byly pozorovány výrazně vyšší počty závažných nežádoucích účinků, jako je hypotenze, synkop, iontová dysbalance, akutní poškození nebo selhání ledvin, ale nebyl pozorován vyšší počet pádů. Skutečnost, že studie nebyla zaslepená, s léčebnou strategií blízké obvyklé péči s častými návštěvami, mohlo pomoci v případě, že se vyskytnou závažné vedlejší účinky, upravit antihypertenzní léčbu, a tak minimalizovat riziko nežádoucích účinků. Zobecnitelnost nálezů studie SPRINT u pacientů s DM a fragilních starších pacientů je problematická. Na základě současných údajů může být stále rozumné doporučit snížení TK na hodnoty v rozmezí 130–139/80–85 mmHg a případně blízko nižších hodnot v tomto rozmezí u všech hypertenzních pacientů.

## Hypertenze ve specifických skupinách pacientů

### Diabetes mellitus

Viz předchozí kapitola „Léčba diabetes mellitus“.

### Starší pacienti

Velké metaanalýzy potvrzují, že léčba je u starších pacientů s hypertenzí vysoce prospěšná.

Poměrný přínos u pacientů ve věku nad 60 let není menší než u mladých pacientů. U pacientů starších 60 let se systolickým TK  $\geq 160$  mmHg existují silné důkazy o prospěšnosti snížení systolického tlaku na úroveň 140–150 mmHg. U zdravých pacientů ve věku < 80 let však lze léčbu snižující TK, v případě dobré tolerance, zvážit při hodnotách systolického TK  $\geq 140$  mmHg s cílovým systolickým tlakem < 140 mmHg. Z jedné studie máme nyní k dispozici důkaz, že léčba snižující TK má také výhody u pacientů ve věku  $\geq 80$  let. Protože pacienti s hypertenzí ve studii HYVET byli obecně v dobrém stavu, je míra, do jaké lze data studie HYVET extrapolovat na fragilní osmdesátníky, nejistá. U osob starších 80 let s počátečním systolickým TK  $\geq 160$  mmHg se doporučuje snížení na 140–150 mmHg v případě, že jsou v dobrém fyzickém a duševním stavu. Rozhodnutí o léčbě by mělo být učiněno individuálně a pacienti by měli být během léčby vždy pečlivě sledováni, přičemž TK by měl být měřen také vestoje. U fragilních starších pacientů se doporučuje opatrnost v provádění klinických rozhodnutí. Tato rozhodnutí by měla být řízena na základě sledování efektu léčby.

### Rezistentní hypertenze

O rezistentní hypertenzi se jedná v případě, že nedojde ke snížení hodnot TK < 140/90 na léčebné strategii, která zahrnuje vhodná opatření životního stylu plus diuretika a dva další léky snižující TK patřící do různých tříd v odpovídajících dávkách (ale ne nutně včetně antagonisty

mineralokortikoidního receptoru). V závislosti na zkoumané populaci a úrovni lékařského screeningu byla hlášena prevalence rezistentní hypertenze v rozmezí od 5 do 30 % z celkové populace hypertoniků, přičemž < 10 % pravděpodobně představuje skutečnou prevalenci. Rezistentní hypertenze je spojena s vysokým KVO rizikem a rizikem renálních příhod. Předtím, než je pacient považován za rezistentního na léčbu, je třeba zvážit nedostatečnou adherenci k léčbě, syndrom bílého pláště nebo vysoký příjem soli nebo alkoholu, stejně jako příjem léků s potenciálním účinek na zvyšování TK, užívání rekreačních drog nebo sekundární etiologie hypertenze. U těchto pacientů by lékaři měli zkontrolovat, zda léky obsažené v terapeutické kombinaci mají nějaký účinek na snížení TK, a pokud je jejich účinek chybějící nebo minimální, měly by být vysazeny. Antagonisté aldosteronu, amilorid nebo alfa-1 blokátor doxazosin by měly být považovány za lék čtvrté nebo páté volby, pokud neexistuje kontraindikace (eGFR, 45 ml/min/m<sup>2</sup> a/nebo hladina kalia v séru > 0,4 mmol/l pro antagonisty mineralokortikoidních receptorů). V případě neúčinnosti farmakoterapie (tj. rezistentní hypertenze) by mělo být zváženo doporučení odborníka. Jakýkoli invazivní přístup u těchto pacientů by měl být zvážen pouze u skutečně rezistentních pacientů s hodnotami TK  $\geq$  160/110 mmHg potvrzenými při ambulantním monitorování tlaku krve.

### Trvání léčby a následné kontroly

Obecně by terapie snižující TK neměla být vysazena. Po ukončení léčby hypertoniků obvykle následuje návrat TK k hladinám před léčbou. U některých pacientů, u kterých je léčba doprovázena dlouhodobou účinnou kontrolou TK, může dojít ke snížení počtu a/nebo dávek léků. To může být zejména v případě, kdy je kontrola TK provázena změnami životního stylu. Snížení léků by mělo být prováděno postupně a pacient by měl být často kontrolován kvůli riziku opětovného vzestupu TK. Sledování pacientů by měl provádět zdravotnický tým, který by měl zahrnovat lékaře, zdravotní sestry a lékárníky. V organizaci zdravotní péče v celé Evropě existují ale velké rozdíly. V některých zemích se klade větší důraz na lékaře, zatímco v jiných hrají významnější roli speciálně vzdělané a vyškolené zdravotní sestry. Po dosažení terapeutického cíle jsou rozumné intervaly mezi kontrolami v délkách několika měsíců; nebyl nalezen žádný rozdíl v kompenzaci TK při kontrolách s 3, nebo 6měsíčními intervaly. Regrese asymptomatického poškození orgánů, která se objevuje během léčby, odráží snížení nefatálních a fatálních KVO událostí, avšak nikdy nebyla provedena analýza nákladové efektivity sledování známek poškození orgánů.

### Chybějící důkazy:

- Farmakoterapie hypertenze bílého pláště.
- Kdy a zda vůbec by měla být zahájena farmakoterapie u pacientů s TK v pásmu vyšší normy.
- Optimální hodnoty TK naměřeného v ordinaci (tj. nejpřísnější terapeutický cíl, který je ale stále bezpečný) pro pacienty v různých demografických a klinických podmínkách.
- Optimální terapeutický cílový TK naměřený mimo ordinaci (domácí a ambulantní měření) a zda jsou léčebné strategie založené na cílovém TK změřeném mimo ordinaci výhodnější než klasické měření tlaku v ordinaci.

## Protidestičková terapie

### Hlavní poselství:

- Protidestičková terapie se nedoporučuje u jedinců bez KVO kvůli zvýšenému riziku závažného krvácení.

### Doporučení pro protidestičkovou léčbu

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U akutních koronárních syndromů je doporučeno k aspirinu přidat inhibitor P2Y12 <sup>4</sup> po dobu 12 měsíců, pokud neexistují kontraindikace, jako je například nadměrné riziko krvácení.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Podávání inhibitoru P2Y12 na kratší dobu než 3–6 měsíců po implantaci DES může být zváženo u pacientů s vysokým rizikem krvácení.	A	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Podávání inhibitoru P2Y12 v kombinaci s aspirinem po delší dobu než 1 rok může být zváženo zhodnocením rizika ischemie a krvácení.	A	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
V chronické fázi (> 12 měsíců) po infarktu myokardu se doporučuje aspirin.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s nekardioemboligení ischemickou CMP nebo TIA je doporučena prevence pouze s aspirinem nebo dipyridamolem plus aspirin, nebo klopidogrel samotný.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Prasugrel se od roku 2008 nedoporučuje u pacientů se stabilní ICHS. Ticagrelor se nedoporučuje u pacientů se stabilní ICHS bez prodělaného akutního koronárního syndromu v minulosti.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
U pacientů s nekardioemboligení ischemickou CMP se nedoporučuje antikoagulace.	B	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Protidestičková terapie není doporučena u pacientů bez ICHS kvůli zvýšenému riziku velkého krvácení.	B	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓

### Protidestičková terapie u jedinců bez KVO

Prevence u jedinců bez známého KVO nebo cerebrovaskulárního onemocnění byla zkoumána srovnáním dlouhodobého užívání aspirinu vs. kontrola v systematickém review šesti studií zahrnujících 95 000 pacientů. Bylo zjištěno snížení rizika závažných vaskulárních příhod z 0,57 % na 0,51 %. Riziko velkého gastrointestinálního a extrakraniálního krvácení se zvýšilo o 0,03 %/rok. Riziko mortality z vaskulární příčiny se při léčbě aspirinem nezměnilo. V nedávné japonské studii bylo 470 pacientů ve věku 60–85 let s hypertenzí, dyslipidemií nebo DM randomizováno k užívání 100 mg aspirinu, nebo placebo. Pětiletá kumulativní míra výskytu popisovaných událostí (úmrtí z KVO příčiny) se mezi skupinami významně nelišila, ale léčba aspirinem významně zvýšila riziko extrakraniálního krvácení vyžadujícího transfúzi nebo hospitalizaci (P = 0,004). U jedinců s více rizikovými faktory byl klopidogrel v kombinaci s aspirinem srovnáván se samotným aspirinem ve studii CHARISMA (Clopidogrel for High

<sup>4</sup> Ticagrelor – první reverzibilní inhibitor ADP receptorů typu.

Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance) a nebyl nalezen významný přínos. Očekává se, že během příštích 5 let budou k dispozici výsledky čtyřech velkých studií v otázce primární prevence – dvě u pacientů s DM, jedna u osob v pokročilém věku a jedna u osob se středním KVO rizikem.

## Protidestičková terapie u osob s kardiovaskulárním nebo cerebrovaskulárním onemocněním

V akutním stavu mozkové ischemie snížil aspirin riziko nových vaskulárních příhod během 2–4 týdnů tím, že zamezil čtyřem opakujícím se CMP, pěti úmrtím z vaskulární příčiny na 1 000 léčených pacientů. Duální antiagregační terapie podávaná po dobu 12 měsíců po akutním koronárním syndromu je standardní léčba založená na důkazu výsledku studií CURE, TRITON a PLATO, zatímco žádné klinické studie nepodporují použití prasugrelu a ticagreloru u pacientů se stabilní formou ICHS. V dlouhodobé prevenci po infarktu myokardu, CMP nebo ICHDKK je aspirin nejstudovanějším lékem. V metaanalýze 16 studií zahrnujících 17 000 pacientů byla léčba aspirinem spojena s vážnými cévními příhodami u 6,7 % pacientů/rok oproti 8,2 % kontrol. Celkové riziko CMP bylo 2,08 %/rok vs. 2,59 % (P = 0,002) a koronární příhody byly 4,3 %/rok vs. 5,3 % (P = 0,0001). Aspirin byl spojen s 10% snížením celkové mortality, se signifikantním nárůstem velkých krvácení; nicméně výhody aspirinu převyšovaly rizika krvácení. U pacientů s anamnézou infarktu myokardu, CMP nebo ICHDKK vykazoval klopidogrel mírnou superioritu ve srovnání s aspirinem; míra závažných cévních příhod byla 5,32 %/rok u klopidogrelu vs. 5,83 % u aspirinu (P = 0,043). S aspirinem bylo o něco více krvácivých komplikací. Přidání aspirinu ke klopidogrelu u vysoce rizikových pacientů s nedávnou ischemickou cévní mozkovou příhodou nebo tranzitorní ischemickou atakou (TIA) nebylo spojeno se signifikantním snížením závažných cévních příhod. Riziko život ohrožujícího nebo velkého krvácení však bylo významně zvýšeno přidáním aspirinu. Na druhé straně studie CHANCE (Clopidogrel in High-risk patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events) ukázala, že kombinovaná léčba klopidogrelem a aspirinem snížila 90denní riziko cévní mozkové příhody bez zvýšení krvácení ve srovnání s aspirinem samotným. Do studie bylo zařazeno 5 170 čínských pacientů, randomizovaných do 24 hodin od nástupu příznaků CMP nebo TIA do skupiny s kombinací léčby klopidogrelem a aspirinem, nebo do skupiny s monoterapií aspirinem. U pacientů s předchozí nekardioembolickou ischemickou CMP vykazovala duální antiagregační terapie dipyridamolem a aspirinem nadřazenost nad aspirinem. U těchto pacientů není léčba antagonisty vitamínu K lepší než aspirin a je spojena s vyšším rizikem krvácení. U pacientů s ischemickou mozkovou mrtvicí přímé srovnání dipyridamolu plus aspirinu vs. klopidogrel samotný ukázalo podobnou míru recidivy CMP, a to i hemoragické CMP. U dipyridamolu plus aspirinu byla vyšší frekvence závažných hemoragických příhod (4,1 % vs. 3,6 %). Vorapaxar je nový protidestičkový preparát, který selektivně inhibuje buněčné působení trombinu prostřednictvím antagonismu PAR-1. U 26 449 pacientů, kteří měli v anamnéze infarkt myokardu, ischemickou CMP nebo ICHDKK, byl primární standardní složený end-point (KVO smrt, infarkt myokardu nebo CMP) významně snížen přidáním vorapaxaru ke standardní antiagregační terapii, ale se zvýšeným rizikem středně těžkého nebo těžkého krvácení. Vorapaxar nelze systematicky doporučit u pacientů se stabilním aterosklerotickým onemocněním.

### Chybějící důkazy:

- Zkušenosti s novými antiagregačními léky u pacientů se stabilní formou ICHS jsou stále omezené, stejně jako jejich použití v kombinaci s antikoagulační léčbou.

## Adherence k farmakoterapii

### Hlavní poselství:

- Adherence k farmakoterapii u pacientů s vysokým KVO rizikem a u pacientů se známým KVO je nízká.
- Při zlepšování adherence k léčbě je efektivní několik typů intervencí.
- Kombinační preparáty (tzv. polypill) mohou zvýšit adherenci k léčbě a zlepšit kontrolu KVO rizikových faktorů.

### Doporučení pro dosažení adherence k léčbě

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Je doporučeno maximální zjednodušení léčebného režimu, s opakovanou monitorací zpětné vazby. V případě, že pacient opakovaně nedodrží léčebný režim, je doporučena kombinovaná behaviorální intervence.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby lékař posoudil adherenci k léčbě a identifikoval důvody nedodržování léčebného režimu a těmto důvodům přizpůsobil další zásahy.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Použití fixní kombinace může být zváženo ke zvýšení adherence k léčbě.	B	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?

Dodržování doporučené léčby u pacientů s vysokým KVO rizikem a u pacientů se známým KVO je nízké, což vede k horším výsledkům a vyšším nákladům na zdravotní péči. Jeden měsíc po akutní infarktu myokardu přestane 25–30 % pacientů užívat alespoň jeden lék s tendencí ke zhoršování adherence k léčbě v čase. Po 1 roce udává pouze 50 % pacientů trvalé užívání statinů, b-blokátorů nebo terapie snižující TK. Důvodů špatné adherence k léčbě je mnoho (tabulka F ve webových dodatcích). Neadherence z důvodu navýšení nákladů pro pacienta je relevantní problém v mnoha systémech zdravotní péče. Například u amerických veteránů se adherence ke statinové terapii snížila po zvýšení spoluúčasti. Deprese pacienta také sama o sobě zdvojnásobuje riziko nedodržování doporučení. Důvody nedodržování mají tendenci působit společně; například komplexní léčebné režimy mohou být důležité pro pacienty s chronickým onemocněním nebo s více rizikovými faktory. To klade vysoké nároky na zdravotnický personál, aby podal jasné doporučení a následnou péči. Lékaři často s obtížemi sdělují kritické prvky užívání léků (např. možné nežádoucí účinky, jak dlouho brát léky a frekvence nebo načasování dávkování). Je potřeba vyškolit lékaře ve schopnosti identifikace pacientů, u kterých je neadherence k léčbě rizikem. Některé intervence jsou účinné při zlepšování adherence k léčbě. Samotné snížení dávky mělo za následek výrazné zlepšení adherence, ale jiné zásahy, jako je opakované monitorování a kontrola zpětné vazby a kombinované behaviorální zásahy, neprokázaly účinky. Spolupráce s farmaceuty nebo péče poskytnutá lékárníkem byla lepší než standardní péče, pokud jde o terapii arteriální hypertenze a dyslipidémie. Znalost kalciového skóre karotických tepen může zvýšit vnímání rizika, a tím zvýšit adherenci k léčbě.

V klinické praxi by lékaři měli posoudit dodržování předepsaného léčebného plánu, identifikovat důvody možného nedodržení a podporovat dodržování podle následujících zásad:

- Poskytnout jasnou informaci ohledně výhod a možných nepříznivých účinků léčby, délky léčby a načasování dávkování.
- Zvažte zvyky a preference pacientů (společné rozhodování).
- Maximálně zjednodušte léčebný režim
- Nezaujatě se zeptejte pacienta na působení léků a prodiskutujte možné důvody snížené adherence k léčbě (např. vedlejší účinky, obavy z léčby).
- Zaveďte opakované kontroly léčby a zpětné vazby.
- Poskytněte zdravotnickou pomoc, kdykoli je to nutné a proveditelné.
- V případě přetrvávající tendence nedodržovat léčebný plán nabídněte pacientovi kombinovanou behaviorální intervenci (např. rehabilitace pro pacienty po revaskularizaci myokardu).

### Kombinační léčba (polypill)

Wald and Law před více než deseti lety kvantifikovali účinnost a nepříznivé účinky kombinace fixních dávek z publikovaných studií a navrhli, že fixní dávky v kombinaci statinu, antihypertenziv, aspirinu a folátu by mohly potenciálně snížit míru KVO o 80 % u osob starších 55 let. Nedávné systematické review a metaanalýza shrnují devět randomizovaných studií (n = 7047) s použitím kombinační léčby ve fixních dávkách, prováděných převážně u populací s vyšším rizikem a primárně určených k vyhodnocení změn KVO rizika a adherence. Nicméně kombinační preparáty zahrnuté do analýzy byly s různým složením a dávkami (ačkoliv všechny obsahovaly statin a alespoň jednu účinnou látku snižující TK) a měly řadu komparátorů (placebo, aktivní složka jednoho z léčiv nebo „zlatý standard“). Pokud jde o celkovou mortalitu nebo míru KVO příhod, nebyly nalezeny žádné přesvědčivé důkazy výhod, ani nevýhod používání fixních kombinací. Terapie fixní kombinací zlepšila adherenci (doklad jedné studie) ve srovnání s použitím více léků o 33 % (95% CI 26%, 41%) ve srovnání s obvyklou péčí. V jiné mezinárodní studii, která nebyla zahrnuta v předchozí metaanalýze, bylo 695 pacientů s ICHS randomizováno k testování účinku fixní kombinace obsahující aspirin, simvastatin a ramipril nebo tří léků samostatně. Studie po 9 měsících sledování ukázala, že užití fixní kombinace zlepšilo adherenci ve srovnání s užíváním jednotlivých léků (adherence 63 % vs. 52 %; P = 0,006). Fixní kombinace by neměla být posuzována izolovaně, ale měla by být posuzována jako nedílná součást komplexní strategie prevence KVO, která zahrnuje úsilí o snížení spotřeby tabáku, zvýšení fyzické aktivity a zvýšení spotřeby potravin s pozitivním účinkem na kardiovaskulární systém. Avšak potenciálním nežádoucím účinkům jedné ze složek fixní kombinace nelze specificky předejít, z toho důvodu mohou takové nežádoucí účinky také ovlivnit dodržování léčby dalšími komponenty. Dokud nebudeme mít výsledky probíhajících studií se zaměřením na KVO jako na hlavní end-point, nelze fixní kombinaci doporučit k prevenci KVO a nelze ji paušálně předepisovat všem.

#### Chybějící důkazy:

- Existují jen omezené důkazy o tom, které intervence ke zlepšení adherence k léčbě jsou nejúčinnější a ve kterých skupinách (např. mladí vs. staří, muži vs. ženy, vysoký vs. nízký socioekonomický status).



- Použití fixních kombinací jako obecné strategie pro snížení KVO zůstává nejistý.

## 4. Jak zasáhnout na úrovni populace – úvod (propagace zdravého životního stylu)

Přístup na úrovni populace vychází z paradigmatu Geoffrey Rose: malé posuny v riziku nemoci (nebo rizikového faktoru) v celé populaci obvykle vedou k většímu snížení zátěže nemocemi než velký posun u vysoce rizikových osob. Tento populační přístup má další výhody: zabývá se KVO zdravím v průběhu celého života a snižuje nerovnosti ve zdraví. Individuální chování je ukotveno v prostředí s hierarchickými úrovněmi, které zahrnují individuální volby, vliv rodiny, kulturní a etnické seskupení, pracoviště, zdravotní péči a politiku na státní a globální úrovni (např. zákony EU a mezinárodní obchodní dohody). Cílem této části je poskytnout zúčastněným stranám návrhy o nejučinnějších intervencích k redukci KVO rizika, které jsou založeny na důkazech, lze je realizovat na úrovni skupiny, komunity, regionu, státu nebo na celosvětové úrovni. Zdravotničtí pracovníci hrají důležitou roli při zastávání významu intervencí na populační úrovni. Jako nástroje byly navrženy strategie, jako je „dostrkávání“ (postupný mírný tlak) a „výchozí hodnota“. Změnou kontextu, kdy se zdravá rozhodnutí stávají výchozí hodnotou, je jednotlivce postrkován směrem ke zdravému životnímu stylu. Úkolem vnitrostátních i místních orgánů je vytvářet sociální prostředí, která poskytují zdravější výchozí hodnoty. Důkazy, které jsou zde uvedeny, vycházejí z nedávných komplexních recenzí a jednotlivých studií a shrnují „úplnost důkazů“. Zřídka je možné použít randomizovaných kontrolovaných studií k vyhodnocení intervencí na úrovni populace (na rozdíl od intervencí na individuální úrovni). Pro tyto doporučené postupy bylo rozhodnuto dodržet definici „úrovně důkazů“ pro přístupy na úrovni populace. Konzistentní nálezy z několika kvalitních studií byly tedy považovány za dostatečné k tomu, aby si zasloužily silná doporučení.

### Populační přístup k výživě

#### Hlavní poselství:

- Systémová opatření, jako je úprava způsobů výroby produktů, omezení trhu a daně z nezdravých potravin, dotace na podporu zdravějších potravin a nutriční informace o produktu, lepší výběr zdravých potravin.

#### Doporučení pro populační přístup k výživě

Doporučení/Prohlášení		ESC		GRADE	
		Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Omezení a mandát vlády	Právní předpisy týkající se složení potravin vedoucí ke snížení obsahu energie, soli a nasycených tuků a (přidaného) cukru jsou doporučeny, stejně jako omezení velikosti porcí.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
	Doporučuje se odstranění průmyslově vyráběných trans-mastných kyselin.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se aplikovat integrovanou a koherentní legislativu spolu s činností vládních i nevládních organizací, potravinářského průmyslu, maloobchodu, stravování, škol, pracovišť a dalších zúčastněných stran na podporu zdravé stravy a prevence nadváhy.	C	I	⊕⊖⊖⊖	↑↑

	Právní předpisy omezující reklamy (např. v televizi, na internetu a sociálních médiích) zaměřené na děti, propagující potraviny s vysokým obsahem tuků, cukru a/nebo soli, nezdravé potraviny, nápoje s alkoholem a nealkoholické nápoje bohaté na cukry.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Média a vzdělávání	Měla by být zvážena změna výrobních postupů, spolu se vzdělávacími informačními kampaněmi zvyšujícími povědomí spotřebitelů o nutriční kvalitě potravin.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Označování a informace	Doporučuje se povinné a zjednodušené značení výživových hodnot na předním obalu.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Mělo by být zváženo použití nezávisle formulovaných výživových profilů na podporu zdravé výživy na logu balení.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Mělo by být zváženo povinné nutriční označování nebalených potravin, a to i v restauracích, nemocnicích a na pracovištích.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Hospodářské pobídky	Cenové a dotační strategie se doporučují k propagaci zdravějších potravin a nápojů.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučují se daně z alkoholických nápojů a potravin nebo nápojů bohatých na cukr a nasycené tuky.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Školy	Ve všech školách, předškolních zařízeních a střediscích pro péči o děti jsou doporučena komplexní a soudržná pravidla propagující zdravou stravu.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se přístup k čerstvé pitné vodě a zdravým potravinám ve školách a v automatech.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pracoviště	Ve všech společnostech se doporučuje zavést soudržnou a komplexní zdravotní politiku a nutriční vzdělávání ke stimulaci zdravotního povědomí zaměstnanců.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Mělo by se zvážet zvýšení dostupnosti čerstvé pitné vody a zlepšení nutriční kvality jídla podávaného a/nebo prodaného na pracovišti a v prodejních automatech.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Nastavení společnosti	Měla by být zvážena regulace umístění a hustoty prodejen rychlého občerstvení a alkoholu a jiných stravovacích zařízení.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

Strava je silný determinant obezity, hypertenze, dyslipidémie, DM a KVO zdraví.

Je vidět rychlé snížení počtu KVO, které následuje po změnách stravování na úrovni populace. Zainteresované strany, včetně zdravotnických pracovníků, nesou společnou odpovědnost za populační přístup a mohou přispět k podpoře zdravé stravy a prostředí (obrázek L ve webové příloze 504). Mnoho zemí EU uznává zdravotní přínos snižování energetické hodnoty potravin a snížení obsahu soli a cukru, jakož i nahrazení trans a nasycených mastných kyselin nenasycenými v potravinách a nápojích. Tyto změny vedly k úspěšnému snížení trans mastných kyselin a soli, což pravděpodobně vede ke snížení TK.

Sjednocení horních limitů v celé EU zajistí, aby všichni spotřebitelé v EU byli rovnocenně chráněni. Vlády mohou usnadnit celonárodní spolupráci mezi lokálními organizacemi, potravinářským průmyslem, maloobchodem, stravováním, školami, pracovišti a dalšími zúčastněnými stranami. Francouzský projekt EPODE (Ensemble Prévenons l'Obésité des Enfants) je příkladem spolupráce více zúčastněných stran, která může pomoci snížit dětskou obezitu. Podobné projekty probíhají v Belgii, Španělsku, Nizozemsku, Řecku a Austrálii. Vzdělání a využití médií může vést ke snížení dětské obezity (např. omezení dětí v přístupu k reklamě na nezdravé potraviny). V roce 2013 Evropská kardiologická síť (EHN – European Heart Network) zveřejnila zprávu shrnující aktuální stav v souvislosti s uváděním nezdravé výživy pro děti na trh. Doprovodné kampaně na zvýšení povědomí vlivu potravin na zdraví spotřebitelů a označování potravin nutričními informacemi může být účinné. Spotřebitelé rozumějí různým systémům označování a jejich použití má pozitivní dopad na prodej. EHN požaduje zjednodušené barevně označené schéma informující o vysoké, střední a nízké energetické hodnotě potravin. Takové označení může být použito na všechna jídla a mohlo by být rozšířeno do některých restaurací. Označování rovněž stimuluje změnu výrobních postupů potravin a má potenciál změnit a zlepšit přijímané potraviny a snížit chronická onemocnění spojená se stravou. Ovlivnění cen potravin může vést k poklesu prodeje nezdravých potravin a ke zvýšení prodeje ovoce a zeleniny. Modelové studie prokázaly, že daně z potravin mohou zlepšit příjem energie a živin, BMI a zdraví. Rostoucí počet zemí zavedl daně z nezdravých potravin a nápojů [např. daň z tuku v Dánsku (způsobila snížení spotřeby o 10–15 %; nyní zrušeno) a daň z nezdravých potravin v Maďarsku (pokles prodeje o 27 %)]. Je třeba věnovat pozornost vyváženým ekonomickým podmínkám: dotace a daně na vyvážení jakýchkoli nerovností se znevýhodněním nějaké sociální skupiny obyvatelstva. V otázce řešení obezity by bylo prospěšné, kdyby každá škola a pracoviště měly podmínky podporující zdravé životní prostředí s poskytováním zdravých potravin a jídel. V ideálním případě by zdravotní výchova měla být součástí školních osnov. Samotné zásahy ke změně stravy na pracovišti v kombinaci s výukou výživy nebo změnami životního prostředí ukázaly zlepšení ve spotřebě ovoce, zeleniny a/nebo tuků.

Ve společnosti je nutné zajistit vhodné umístění a hustotu prodejen rychlého občerstvení a dobrý přístup k supermarketům, zejména v okrajových oblastech.

#### **Chybějící důkazy:**

- Vědecké důkazy o vlivu zákonů a pravidel v oblasti výživy a výživových opatření na příjem potravy a KVO zdraví z velké části chybí.
- Znalost nákladové efektivity vytváření zákonů a pravidel v otázce výživy jsou rovněž omezené.

## **Populační přístup k propagaci fyzické aktivity**

#### **Hlavní poselství:**

- Sedavý způsob života a fyzická nečinnost jsou přítomny u více než poloviny světové populace.
- Pravidelná fyzická aktivita je obecně doporučovaná jako celoživotní součást životního stylu, s mírnou aktivitou alespoň 150 min/týden nebo alespoň 75 min/týden intenzivní aktivity nebo jejich kombinací. Jakákoliv aktivita je lepší než žádná a více je lepší než méně.
- Populační intervence jsou účinné při propagaci fyzické aktivity.
- Edukace o benefitech fyzické aktivity by měla začít v mateřské škole.

- Denně by měla být součástí školy alespoň 30minutová, lépe 60minutová fyzická aktivita.
- Dobré sousedské vztahy a bezpečné prostředí zvyšují a podporují fyzickou aktivitu v každodenním životě.

### Doporučení pro populační přístup k fyzické aktivitě

Doporučení/Prohlášení		ESC		GRADE	
		Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Omezení a mandát vlády	Při plánování nových terénních úprav/budov nebo měst se doporučuje zohlednit možnost fyzické aktivity.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Média a vzdělávání (viz také Kap. pro vícesložkové intervence)	Trvalé soustředěné mediální a vzdělávací kampaně využívající více mediálních přístupů (např. aplikace, plakáty a signage) je možné zvážit jako propagaci fyzické aktivity.	C	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Měly být zváženy krátkodobé vzdělávací programy a použití nositelných zařízení podporující zdraví (k podpoře fyzické aktivity, například chůze).	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Označování a informace	Mělo by být zváženo použití motivačních nápisů, které by povzbuzovaly k používání schodů.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Mělo by být zváženo předepisování pohybové aktivity podobně, jako jsou předepisovány léky, zejména praktickými lékaři.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Hospodářské pobídky	Ke zvýšení aktivní dopravy by se mělo zvážit zvýšení daní za palivo (benzín).	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Mohlo by být zváženo snížení daní pro jednotlivce, kteří zakoupí cvičební vybavení.	C	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Lze zvážit dlouhodobé finančních výhody u osob, které zvýší fyzickou aktivitu nebo sníží tělesnou hmotnost.	C	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Snížení daní pro zaměstnavatele, kteří nabízejí komplexní wellness programy na pracovišti (včetně výživy, fyzické aktivity a prevence abúzu tabáku).	C	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Školy (viz také Kap. pro vícesložkové intervence)	Je doporučena zvýšená dostupnost školních hřišť pro pohybové aktivity a sport.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Během výuky by měly být zváženy pravidelné přestávky.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Mělo by být zváženo zvýšení aktivního dojíždění do školy, např. docházení do školy po bezpečných turistických trasách.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Mělo by být zváženo zvýšení počtu a doby trvání fyzických tréninků s revidovanými studijními plány k implementaci alespoň středně intenzivních aktivit. Výuku by měli vést vyškolení učitelé v oblasti cvičení a sportu.	B	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pracoviště (viz také Kap. pro vícesložkové	Je třeba zvážit komplexní wellness programy na pracovišti s komponentami výživy a fyzické aktivity.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

intervence)	Mělo by být zvaženo zavedení strukturovaných programů na pracovištích, která podporují fyzickou aktivitu a poskytují na ni čas. Zlepšení přístupu ke schodům, případně v kombinaci s výtahy, které přeskakují některá patra.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Je třeba zvažít propagaci fitness center na pracovišti. Poskytovatelé zdravotní péče by měli položit otázku na fyzickou aktivitu při každé kontrole. Kromě toho by měli motivovat pacienty k fyzické aktivitě.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
Nastavení společnosti	Měla by být zvažena lepší dostupnost rekreačních prostorů a míst k provádění fyzické aktivity (např. výstavba parků a dětských hřišť, zvýšení provozních hodin, využívání školních zařízení v mimoškolních hodinách) a zvýšení možnosti pěší chůze.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Mělo by se zvažít estetické zlepšení prostředí (ke zvýšení aktivity u dospělých).	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Je doporučena zvýšená dostupnost školních hřišť pro pohybové aktivity a sport.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

Ve většině zemí nedosahuje většina dospělých a dětí minimální úrovně fyzické aktivity doporučené zdravotnickými organizacemi: každý člověk by se měl účastnit mírného cvičení po dobu nejméně 150 min/týden a/nebo intenzivní činnosti po dobu nejméně 75 min/týden nebo jejich ekvivalent. Pro prevenci v populaci poskytuje seznam „sedmi nejlepších investic“ univerzální a komplexní radu na propagaci fyzické aktivity. Specifické celostátní pokyny vypracované k podpoře fyzické aktivity zahrnují frekvenci, intenzitu, čas (trvání) a typ činnosti (FITT), což může ovlivnit legislativu s vytvořením „aktivních měst“ s jízdními pruhy pro cyklisty a turistickými stezkami, důležitým aspektem je také přemístění silničního provozu. Cílení na média a vzdělávací kampaně mohou pomoci rozšířit fyzickou aktivitu. Společnosti sportovního lékařství schválily kompetenci praktických lékařů doporučovat fyzickou aktivitu (<http://www.efsm.net>). Úroveň fyzické aktivity by měla být hodnocena při každé lékařské kontrole. Jednoduchou strategií pro zvýšení denní fyzické aktivity je povzbuzení k používání schodů namísto výtahu, spolu s cedulemi směřujícími lidi ke schodům a materiály s informacemi o pozitivním účinku používání schodů. Zajímavé je, že zvýšení cen pohonných hmot může snížit využívání aut a zvýšit aktivní transport pro ty, kteří žijí v rozumné vzdálenosti pro dopravu pěšky nebo na kole, s výjimkou nemocných nebo zdravotně postižených osob.

Edukace o fyzické aktivitě by měla být zahájena v mateřské škole a měla by pokračovat na všech úrovních vzdělání. V případě školního vzdělávání by se vícesložková intervence měla zaměřit na zvýšení celoživotní úrovně fyzické aktivity. Součástí školní docházky by měla být pravidelná fyzická aktivita nebo sport po dobu 3 h/týden a nejlépe 60 min/den. Pravidelná fyzická činnost také zlepšuje kognitivní funkce a schopnost učení. Tuto aktivitu lze doplnit aktivní dopravou do školy a ze školy docházením po pěších stezkách s menší závislostí na autobusech. Pracoviště mohou nabízet různé možnosti k propagaci fyzické aktivity. Některé větší společnosti nabízejí fitness centrum v areálu společnosti bez poplatků pro zaměstnance. Intervence na pracovišti mohou zvýšit pravidelné fyzické cvičení, ale



výsledky ukazují na neochotu mnoha pracovníků účastnit se takové fyzické aktivity. Zlepšená dostupnost rekreačních a cvičebních zařízení s přiměřenou provozní dobou a využívání komunitních zdrojů, jako jsou školní hřiště, mohou zvýšit pravidelnou fyzickou aktivitu ve všech věkových skupinách a snížit socioekonomickou nerovnost přístupu k fyzické aktivitě.

#### Chybějící důkazy:

- Udržitelnost a dlouhodobé výsledky populačních intervencí podporujících fyzickou aktivitu.

## Populační přístup ke kouření a jinému užívání tabáku

#### Hlavní poselství:

- Adolescence je nejzranitelnějším obdobím pro návyk kouření s přidruženými celoživotními důsledky.
- Vysoké daně ze všech tabákových výrobků jsou nejúčinnějším politickým opatřením k redukcí kouření u mladých lidí.
- Omezení bezdýmného tabáku kvůli silným důkazům o jeho rizicích.
- Omezení elektronických cigaret z důvodu nejistoty ohledně bezpečnosti a účinku na zdraví.
- Obal chudý na grafiku účinně snižuje spotřebu tabáku.
- Omezení reklamy, propagace a sponzorství tabákovým průmyslem.
- Cílem by bylo učinit společné evropské rozhodnutí o dosažení nekuřácké Evropy do roku 2030.

#### Doporučení pro populační přístup ke kouření a jinému užívání tabáku

Doporučení/Prohlášení		ESC		GRADE	
		Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Omezení a mandát vlády	Doporučuje se zákaz kouření na veřejných místech k omezení kouření a podpoření odvykání od kouření.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Zákaz kouření na veřejných místech, u veřejných vchodů, na pracovištích, v restauracích a barech je doporučen k ochraně lidí před pasivním kouřením.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se zakázat prodej tabákových výrobků dospívajícím.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučují se zakázat prodejní automaty na tabák.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se omezení reklamy, marketingu a prodeje bezdýmného tabáku.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se úplný zákaz reklamy a propagace tabákových výrobků.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
	Doporučuje se snížit množství maloobchodních prodejen tabákových výrobků v obytných oblastech, školách a nemocnicích.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
	Doporučuje se harmonizace bezcelního prodeje všech tabákových výrobků.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
	Mělo by se zvážit omezení reklamy, marketingu a prodeje elektronických cigaret.	A	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

Média a vzdělávání	Telefonní linky a internetové stránky jsou doporučeny pro podporu při odvykání.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Mediální a vzdělávací kampaně jako součást vícesložkových strategií ke snížení kouření a k propagaci doporučení přestat kouřit, k omezení pasivního kouření a používání bezdýmného tabáku.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Mediální a vzdělávací kampaně zaměřené výhradně na snížení kouření, zvýšení míry odvykání a snížení mělo by se zvážit pasivní kouření a používání bezdýmného tabáku.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Označování a informace	Doporučují se přidávat obrázková a textová varování na balení cigaret.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se obyčejné balení bez přidané grafiky.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Hospodářské pobídky	Jsou doporučeny vyšší daně a ceny u tabákových výrobků.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Školy	Doporučuje se zákaz kouření ve školách, předškolních zařízeních a péči o děti z důvodu ochrany před pasivním kouřením.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Zařazení výuky zdravého životního stylu, včetně života bez tabáku, by mělo být zváženo ve všech školách.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pracoviště	Doporučuje se zakázat kouření na pracovišti, aby se snížilo pasivní kouření a zvýšila se šance na zanechání kouření.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se zavádění pravidel na pracovišti týkající se zdravých rozhodnutí, a to včetně zanechání kouření.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Nastavení společnosti	Doporučuje se, aby zdravotnický personál a zaměstnanci škol šli příkladem tím, že nebudou kouřit nebo používat tabákové výrobky při práci.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se těhotným ženám, aby během těhotenství nepoužívaly tabákové výrobky.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se, aby rodiče v době, kdy jsou přítomny děti, nepoužívali tabákové výrobky.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Doporučuje se, aby rodiče nikdy nekouřili v autě nebo domě.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Je třeba zvážit omezení kouření na specifických místech.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

Rámcová úmluva WHO o kontrole tabáku doporučuje zákony proti kouření: chránící lidi před tabákovým kouřem a zákaz kouření na veřejných místech, varování před nebezpečím tabáku, zvyšování daní z tabáku a prosazování zákazů reklamy. Děti a nízké sociálně-ekonomické skupiny jsou citlivé na intervenci užívání tabáku v populaci. Pasivní kouření zvyšuje riziko KVO, u žen výrazněji než u mužů. Veškeré kouření, včetně kouření vodní dýmky, je škodlivé. Bezdýmný tabák (v Evropě obvykle žvýkáci, vlhký práškový tabák umístěný pod horním rtem) zvyšuje riziko fatálních KVO událostí a používání

žvýkacího tabáku během těhotenství zvyšuje riziko narození mrtvého dítěte. Neexistuje důkaz, že by byl žvýkací tabák efektivnější v odvykání kouření než výrobky substituující nikotin nebo léky. Mnoho kuřáků používá k odvykání e-cigarety. Existuje mnoho nezodpovězených otázek týkajících se jejich bezpečnosti, účinnosti při snižování dopadů na zdraví, odvykání kouření a dopadu na veřejné zdraví. Mezinárodní právní předpisy by měly být nastaveny tak, aby se zabránilo nové epidemii užívání tabáku. Víceúrovňové strategie jsou nejefektivnější. Zákaz reklamy snižuje spotřebu tabáku a hromadné mediální kampaně omezují kouření u dospívajících a podporují odvykání u dospělých. Mediální a vzdělávací kampaně ve školách omezují kouření a podporují odvykání od kouření. Redaktoři by měli zvýšit povědomí i škodlivosti tabáku v médiích. Omezení užívání telefonů nebo internetu snižuje používání tabáku. Balení s obrázkovými a textovými varováními zvyšují povědomí o nebezpečí tabáku. Prostý a standardizovaný obal bez značek zvyšuje šanci na ukončení kouření. Vyšší daně snižují spotřebu tabáku a podporují odvykání, zejména mezi mladými lidmi a nižšími sociálně-ekonomickými skupinami. Měl by být zaveden zákaz kouření ve škole. Zákaz kouření na pracovištích redukuje pasivní kouření a zvyšuje míru odvykání. Prodej tabáku v blízkosti sídlišť, nemocnic a škol by měl být snížen. Těhotné ženy by se měly vyhýbat tabáku a rodiče by neměli užívat tabák v přítomnosti dětí. Zdravotnický personál, pečovatelé a učitelé musí jít příkladem tím, že při práci nepoužívají tabákové výrobky.

#### Chybějící důkazy:

- Účinek omezování kouření ve školách.
- Negativní účinky kouření elektronických cigaret na zdraví.
- Je zapotřebí více důkazů ohledně pasivního kouření, protože částice kouře mohou zůstat v místnostech po mnoho let.

## Obrana před zneužíváním alkoholu

#### Hlavní poselství:

- Nadměrný příjem alkoholu je spojen se zvýšenou KVO úmrtností a alkohol patří mezi druhou hlavní příčinu ztracených let života v důsledku nemoci (DALY) v zemích s vysokými příjmy.
- Intervence škodlivého užívání alkoholu jsou nákladově efektivní, s dobrým výnosem (tj. zvýšení spotřební daně z alkoholických nápojů, omezení přístupu k alkoholickým nápojům a zavedení komplexních omezení a zákazů reklamy a propagace alkoholických nápojů).

#### Doporučení pro populační přístup k abusu alkoholu

Doporučení/Prohlášení		ESC		GRADE	
		Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Omezení a mandát vlády	Doporučuje se regulovat dostupnost alkoholických nápojů, včetně minimálního zákonného věku k nákupu, omezení hustoty a otevíracích dob prodejen, licenční systémy zaměřené na veřejné zdraví a státní monopol maloobchodního prodeje.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
	Doporučuje se opatření proti řízení pod vlivem alkoholu, jako jsou snížené limity alkoholu v krvi a „nulová tolerance“, namátkové testování dechu a kontroly střízlivost.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑

	Jsou doporučena komplexní omezení a zákazy reklamy a propagace alkoholických nápojů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Média a vzdělávání	Vzdělávací informační kampaně mohou být zváženy za účelem zvýšení povědomí o nebezpečných účincích alkoholu.	B	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Označování a informace	Mělo by být zváženo označování alkoholu informacemi o kalorickém obsahu a zdravotními výstražnými zprávami o škodlivých účincích alkoholu.	B	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Hospodářské pobídky	Doporučují se daně z alkoholických nápojů.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Školy	V každé škole, předškolní a denní péči může být zváženo zavedení komplexního a soudržného vzdělávání v prevenci zneužívání alkoholu.	B	IIb	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pracoviště	V každé společnosti může být zváženo zavedení soudržné a komplexní zdravotní politiky a nutričního vzdělávání zaměstnanců, včetně edukace o omezení nadměrného příjmu alkoholu.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Nastavení společnosti	Doporučuje se podpora a posílení primární péče při přijímání účinných opatření k prevenci a snižování míry škodlivého užívání alkoholu.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
	Je třeba zvážit zavedení zásad, které by vedly k odpovědnému podávání alkoholických nápojů s cílem snížit negativní důsledky pití.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
	Plánování vhodného umístění a hustoty prodejen alkoholu a dalších stravovacích zařízení by mělo být zváženo.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

Na populační úrovni je konzumace alkoholu spojena s mnoha zdravotními riziky, která jasně převažují potenciální přínos.

V roce 2012 bylo spotřebou alkoholu způsobeno 3,3 milionu úmrtí (5,9 % všech globálních úmrtí) a 139 milionů DALY (5,1 % celosvětové zátěže způsobené nemocemi a zraněními).

Nejvyšší počet úmrtí je způsoben KVO, z toho je 33,3 % KVO úmrtí způsobených alkoholem.

Úmrtnost na ischemickou chorobu srdeční je o 65 % vyšší u těžkých alkoholiků mužů a více než dvojnásobná u těžkých alkoholiček.

Vztah mezi konzumací alkoholu a ICHS a cerebrovaskulárními onemocněními je komplexní. Závisí jak na množství, tak na způsobu konzumace alkoholu. Nízká konzumace alkoholu v rozmezí od jedné do tří jednotek alkoholu za den (jednotka odpovídá přibližně 80 ml vína, 250 ml piva nebo 30–50 ml lihovin) je v některých skupinách populace spojena s nejnižší celkovou mortalitou, zejména v důsledku nižší úmrtnosti na ICHS. Se zvyšováním spotřeby alkoholu nad 3 jednotky/den, dojde ke zvýšení hladiny systolického a diastolického TK, a s tím ke zvýšení rizika srdečních arytmií, kardiomyopatie, náhlé smrti a hemoragické CMP. Způsob pití alkoholu má vliv na KVO riziko; nárazové pití je spojeno s vyšším rizikem náhlé smrti a CMP. Následující strategie a intervence mají nejvyšší účinnost v zabránění škodlivému užívání alkoholu: věkové limity na prodej a podávání alkoholu, strategie kontroly alkoholu ve vztahu k řízení, státní monopol na prodej alkoholu s omezením prodejních hodin, zákaz reklamy na

alkohol, zákaz propagace a sponzorování akcí firmami spojenými s alkoholem a zvyšování prodejních cen alkoholu. Při absenci jiných populačních opatření (jako jsou daňová a reklamní omezení), má označování alkoholu s informacemi o kalorickém obsahu a zdravotními výstražnými zprávami o škodlivých účincích alkoholu omezený účinek. Právní předpisy týkající se alkoholu v politikách pracovišť, vzdělávacích center a škol jsou účinné. Krátká intervence v primární péči varující před zneužíváním alkoholu má prokázání účinek. Ve společnosti může být nadměrný příjem alkoholu snížen omezením otevírací doby obchodů s alkoholem a zvýšením minimálního věku pro prodej.

#### Chybějící důkazy:

- Je zapotřebí kvalitnějších důkazů, pokud jde o účinky konzumace alkoholu.

## Zdravé životní prostředí

Znečištěné ovzduší přispívá k riziku rozvoje respiračních a KVO. Významným zdrojem jemných částic v EU je motorizovaná silniční doprava, elektrárny a průmyslové a obytné vytápění pomocí ropy, uhlí nebo dřeva. Až třetina Evropanů žijících v městských oblastech je vystavena úrovní znečištění ovzduší překračující normy kvality v EU. Zejména mladí a staří jedinci a osoby s vysokým KVO rizikem jsou náchylnější ke škodlivým účinkům znečištění ovzduší na KVO systém. Evropská komise vydala balíček doporučených akcí, které mají být provedeny do roku 2030, s opatřeními ke snížení škodlivých emisí z dopravy, elektráren a zemědělství. Další snahy o snížení znečištění ovzduší by měly být podporovány a vedeny vládami členských států (např. prostřednictvím vhodných a účinných právních předpisů). Pacientské organizace a zdravotničtí pracovníci hrají důležitou roli při podpoře vzdělávacích a politických iniciativ a poskytují silný hlas při výzvě k akci na vládní úrovni. Média mohou informovat obyvatelstvo o kvalitě ovzduší (např. prostřednictvím aplikací) a poskytováním informací o smogové situaci. Informace pro pacienty o vhodném chování během smogových situací jsou potřebné. Ke zlepšení kvality ovzduší mohou přispět hospodářské pobídky, jako jsou snížené daně z elektrických a hybridních automobilů. Nové domy a školy mohou být stavěny v oblastech vzdálených od dálnic a průmyslem znečištěných oblastí.

## 5. Kam zasáhnout na individuální úrovni

Otázka „kde“ by měla být prováděna prevence, má jednoduchou odpověď: Všude.

Prevence KVO by měla být oceňována a prováděna na všech úrovních společnosti a ve všech zdravotnických zařízeních. To by mělo zahrnovat zvýšené výdaje na prevenci ve zdravotnictví a na činnost zlepšující zdraví ve společnosti jako celku. Všichni lékaři by měli považovat prevenci a propagaci zdravého životního stylu za profesionální odpovědnost při jednání s jednotlivými pacienty a měli by podporovat politiku, která propaguje zdravější životní styl. Pacienti by také měli mít možnost jednat samostatně a měli by mít znalosti a podporu, aby mohli činit informovaná rozhodnutí a sami požadovat preventivní opatření od zdravotnických skupin a společnosti.

### Podmínky v klinické praxi a zúčastněné strany

#### Prevence kardiovaskulárních chorob v primární péči

##### Hlavní poselství:

- Prevence KVO by měla být poskytována ve všech zdravotnických zařízeních, včetně primární péče.
- Je-li to vhodné, měli by všichni zdravotničtí pracovníci posoudit KVO rizikové faktory a stanovit celkové KVO rizikové skóre.
- Lékaři a sestry by měli spolupracovat jako tým a poskytovat tak účinnější multidisciplinární péči.

#### Doporučení pro prevenci kardiovaskulárních chorob v primární péči

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se praktickým lékařům, sestrám a dalším zdravotnickým pracovníkům v rámci primární péče zavádět KVO preventivní opatření u vysoce rizikových pacientů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Praktický lékař je klíčovou osobou k zahájení, koordinaci a dlouhodobému sledování prevence KVO. Ve většině zemí poskytují praktičtí lékaři více než 90 % konzultací a poskytují většinu opatření v oblasti veřejného zdraví, včetně preventivní péče a sledování chronických onemocnění. V případě prevence KVO mají jedinečnou roli při identifikaci osob ohrožených KVO a posuzování jejich potřeby intervencí na základě jejich rizikového profilu. Problémem zůstává, jak maximalizovat dodržování plánovaných klinických kontrol, a to zejména u osob, které jsou nejvíce ohroženy. Jak je uvedeno v oddíle 2.2, doporučuje se systematický přístup k posuzování rizik, přičemž se upřednostňují osoby ve vyšším riziku (jako je pozitivní rodinná anamnéza předčasné KVO, přítomnost hypertenze atd.); oportunní screening osob ve věku 40 let bez rizikových KVO faktorů se nedoporučuje. Intenzivní a strukturovaná činnost v obecné praxi přispívá k prevenci recidiv KVO a snižuje počet hospitalizací u pacientů s ICHS. Úspěšná implementace doporučených postupů pro prevenci KVO do značné míry závisí na praktických lékařích provádějících hodnocení rizikových faktorů, intervence a vzdělávání pacientů. Cílové hodnoty v KVO prevenci však často nejsou v praxi dosaženy. Průzkum EUROASPIRE III (rameno primární prevence)



ukázal, že u osob ve vysokém KVO riziku (definováni jako pacienti s farmakoterapií arteriální hypertenze, dyslipidémie a diabetu mellitu) se hojně vyskytovalo kouření a vysoká prevalence obezity i centrální obezity. Kompenzace diabetu mellitu, dyslipidémie a arteriální hypertenze je špatná, přičemž většina pacientů nedosahuje stanovených cílových hodnot pro KVO prevenci. Průzkumy provedené mezi lékaři v několika evropských zemích zjistily, že většina z nich byla obeznámena s evropskými doporučenými postupy v prevence KVO, ale pouze 36–57 % používá pokyny uvedené v doporučených postupech v praxi a méně než polovina provádí komplexní posouzení rizik. Hlavní překážkou byl čas, ale praktičtí lékaři také uvedli, že existuje příliš mnoho směrnic a nerealistické cílové hodnoty. Někteří také preferují využití svých vlastních zkušeností a nemají dostatek znalostí, pokud jde o komplexní posouzení rizik. Internetové zdroje, mobilní aplikace a shrnutí doporučených postupů mohou být užitečné jako prostředek k implementaci doporučených postupů. Existují důkazy o důležité roli sester v primární péči. Ve studii byly srovnány primárně preventivní kardiologické programy koordinované zdravotní sestrou s běžnou praxí. Jednalo se o randomizovanou kontrolovanou studii v šesti evropských zemích, která ukázala, že u vysoce rizikových pacientů dosáhlo cílů v životním stylu a rizikových faktorech více pacientů v sestrou koordinované rameni ve srovnání s obvyklou péčí. V roce 2009 zjistila randomizovaná studie z Nizozemí o řízení rizik a preventivní péči v oblasti KVO, že praktické sestry dosáhly obdobných výsledků jako praktičtí lékaři po 1 roce sledování. Klinická studie (n = 525) v roce 2006 provedena v USA také ukázala, že vyškolené sestry pracující s lokálními zdravotníky mohou dosáhnout významného zlepšení KVO rizikových faktorů (TK, cholesterol či kontrola DM) u nedostatečně zabezpečené populaci ve městě ve srovnání s intenzivní obvyklou péčí a jednalo se z hlediska nákladů o efektivní řešení.

#### Chybějící důkazy:

- Je potřeba další výzkum k určení nejlepší strategie ke zvyšování implementace doporučených postupů v prevenci KVO v klinické praxi, s přihlédnutím k heterogenitě mezi zeměmi z hlediska zdravotnických systémů a místních zdrojů.

### Nastavení podmínek akutního přijetí do nemocnice

#### Doporučení pro KVO prevenci KVO při akutním přijetí do nemocnice

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Po akutním přijetí do nemocnice je doporučeno implementovat preventivní opatření včetně opatření životního stylu, řízení rizikových faktorů a farmakologické optimalizace ještě před propuštěním z nemocnice ke snížení mortality a morbidit.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Nelze dostatečně zdůraznit význam zahájení vhodné prevence před propuštěním z nemocnice, protože preventivní léčba má tendenci spíše k poklesu než k eskalaci po hospitalizaci, přičemž proporce pacientů na vhodné terapii v průběhu času klesá a pacienti nedosahují cílů rizikových faktorů. Tým poskytující akutní péči by měl sdělit význam preventivních opatření přímo pacientovi, protože pokud tak neučiní, může to znamenat, že se tato opatření minou účinkem; a měl by komunikovat s dalšími zdravotnickými odborníky (např. lékaři, sestry), aby zajistili, že strategie zahájená během hospitalizace bude udržována i po propuštění. Proto by pacienti, kteří jsou v akutní péči, měli dostat doporučení vhodných změn k optimalizaci preventivní strategie. Patří k nim kompletní klinické hodnocení pro

optimalizaci léčebné terapie, individualizované behaviorální vzdělávání pro modifikaci rizikových faktorů a doporučení k rehabilitaci. Vzdělávání by mělo být zaměřeno s plnou účastí pacientů a poskytovatelů zdravotní péče s poskytnutím vysvětlení pro každý zásah. Programy včasné mobilizace a zvyšování fyzické kondice by se měly lišit v závislosti na klinickém stavu jedince.

## Specializované preventivní programy

### Doporučení pro specializované preventivní programy

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Kardiální rehabilitace je doporučena pacientům hospitalizovaným pro akutní koronární syndrom nebo revaskularizaci a pacientům se srdečním selháním ke zlepšení výsledků.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Preventivní programy pro optimalizaci terapie, adherence a redukce rizika se doporučují u pacientů se stabilním KVO ke snížení rizika recidivy nemoci.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
Měly by být zváženy metody ke zvýšení využití kardiální rehabilitace, jako jsou elektronické výzvy nebo automatická doporučení, kontroly s doporučením, strukturovaná následná opatření poskytovaná lékařem, zdravotní sestrou nebo terapeutem. Kardiální rehabilitace by měla být zvážena časně po propuštění z nemocnice.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?
Měla by být zvážena KVO prevence vedená zdravotními sestrami a dalšími zdravotnickými pracovníky, která je přítomná napříč zdravotní péčí.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?

Specializované preventivní programy jsou poskytovány formou kardiální rehabilitace nebo jiných preventivních programů pro všechny pacienty s KVO nebo s vysokým KVO rizikem. Hlavní složky a cíle kardiální rehabilitace byly standardizovány, ale struktura, délka a typ nabízeného programu se v jednotlivých zemích značně liší, protože jsou ovlivněny vnitrostátními směrnici a standardy, legislativou a finančními možnostmi. Kardiální rehabilitace je komplexní program zahrnující trénink, cvičení, modifikaci rizikových faktorů, vzdělávání a psychologickou podporu. Přehled šesti Cochrane systematických review na téma kardiální rehabilitace randomizované kontrolované studie s 98 093 subjekty dospěl k závěru, že u pacientů v nízkém a středním KVO riziku se srdečním selháním, kteří jsou po infarktu myokardu nebo revaskularizaci, měla kardiální rehabilitace vliv na snížení nutnosti hospitalizace a zlepšila kvalitu života související se zdravím (health-related quality of life – HRQoL) ve srovnání s běžnou péčí a může dlouhodobě snížit úmrtnost. Omezením současných systematických review je zahrnutí studií provedených před zavedením moderní léčby, odlišné skupiny pacientů a heterogenita programů kardiální rehabilitace. K určení optimální intervence je tedy zapotřebí více výzkumu. Řada nedávných kontrolovaných kohortových studií zjistila zvýšené přežití u pacientů s kardiální rehabilitací ve srovnání s pacienty bez kardiální rehabilitace. Probíhající metaanalýzy efektu kardiální rehabilitace mohou poskytnout definitivnější výsledky týkající se programů a výsledků pro pacienty. V současné době se zdá, že přínos kardiální rehabilitace spočívá v přímých fyziologických účincích cvičení a prostřednictvím účinků kardiální rehabilitace ve vlivu na rizikové faktory, chování a náladu. Kardiální rehabilitace také poskytuje příležitost pro sociální podporu a pro screening psychosociálních rizikových faktorů. Doporučení a účast v kardiální rehabilitaci se v jednotlivých zemích značně liší: mnoho programů kardiální rehabilitace nezahrnuje nestabilní pacienty nebo pacienty

se srdečním selháním, implantovanými zařízeními nebo ICHDKK. Kardiální rehabilitace u žen a starších pacientů s vyšším rizikem je stále nedostatečná. Míru kardiální rehabilitace lze zvýšit prostřednictvím elektronických pozvánek nebo automatických doporučení, zatímco souhlas ze strany pacienta může být zvýšen strukturovaným sledováním sestrami nebo terapeuty a včasným zahájením programů po propuštění. Programy vedené sestrou mohou také poskytovat účinné preventivní programy u pacientů s KVO. Studie EUROACTION používala 16týdenní program zaměřený na rodinu, který vedl ke zdravějším změnám životního stylu v aktivitě a stravě a k účinnější kontrole rizikových faktorů u pacientů a jejich partnerů ve srovnání s obvyklou péčí. Ve studii RESPONSE (The Randomized Evaluation of Secondary Prevention by Outpatient Nurse Specialists) byli pacienti po akutním koronárním syndromu randomizováni na skupinu s obvyklou péčí a na pacienty, kterým byly zdravotní sestrou naplánovány ambulantní kontroly po dobu 6 měsíců: po 1 roce měli pacienti v intervenční skupině lepší kontrolu rizikových faktorů, méně re-hospitalizací a pohotovostních návštěv a předpokládanou RR úmrtnosti (pomocí SCORE) o 17 % nižší než u kontrolní skupiny.

## Alternativní způsoby rehabilitace

### Hlavní poselství:

- Domácí rehabilitace s telemonitorem, i bez něj, nabízí slibnou šanci pro zvýšení participace pacientů a podporu behaviorálních změn.

Kardiální rehabilitace byla implementována převážně v nemocnicích nebo v lokálních centrech s vyškoleným personálem. Domácí rehabilitační programy mají potenciál zvýšit účast pacientů tím, že nabízejí větší flexibilitu a možnosti pro aktivity. Systematické review 12 studií (s 1 978 pacienty) srovnávající domácí rehabilitační programy s rehabilitací poskytovanou v centrech neukázala žádný rozdíl ve výsledcích, adhezenci nebo nákladech v krátkodobém a ani v 24měsíčním sledování.

Ve většině studií byli zařazení pacienti v nízkém KVO riziku, převážně muži a činnosti byly regulovány samotnými pacienty s občasnou podporou, která obvykle probíhala telefonicky. Domácí rehabilitace tak pro některé pacienty představuje alternativu, i když ji v Evropě nabízí relativně málo programů.

## Telerehabilitace

Telerehabilitace, tj. využití elektronické komunikace a informačních technologií k poskytování a vzdálené podpoře po prodělané akutní události, se ukázala být účinnější než obvyklá péče při dosahování behaviorálních změn a stejně efektivní jako programy kardiální rehabilitace. Bylo zjištěno, že jednoduché telemonitorování, včetně přenosu EKG, u pacientů s KVO je bezpečné a přijatelné s pozitivními výsledky při zlepšování fyzické kondice pacientů. Nedávné studie také ukázaly pozitivní efekt používání aplikací ve smartphonech pro monitoraci a předávání informací pacientům, ve zlepšení příjmu, dodržování a dokončení rehabilitačních programů u mladších pacientů. Telerehabilitace by tedy mohla dále rozšířit počet pacientů a poskytovat monitorování a větší individualizovanou podporu behaviorálních změn, ale pro jednoznačnější závěry jsou zapotřebí randomizované studie.

## Udržování změn životního stylu

U mnoha pacientů je problematické po absolvování specializovaného programu prevence udržet zdravé chování. Specializované preventivní programy a konzultace s pacienty by měly používat přístup zaměřený na pacienta, který se soustřeďuje na priority a cíle pacienta a zahrnuje změny životního stylu v kontextu života pacienta. Pravděpodobně bude zachována behaviorální změna, která je ve shodě s hodnotami jednotlivce. Může být zapotřebí dlouhodobější podpora pro změnu chování a mohou být užitečné programy snažící se změnu udržet. Ve studii GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI) bylo 3 241 pacientů randomizováno po absolvování programu kardiální rehabilitace na intenzivní multifaktoriální intervenci po dobu 3 let, nebo k obvyklé péči. Pacienti v intervenční skupině absolvovali měsíční cvičení a poradenství po dobu 6 měsíců, poté každých 6 měsíců po dobu 3 let. Ve srovnání s obvyklou péčí měla intervenční skupina během studie zlepšenou úroveň fyzické aktivity, stravy a celkového cholesterolu. Intervence významně snížila několik kombinovaných end-pointů, jako je KVO mortalita plus nefatální infarkt myokardu a CMP o 33 %, srdeční smrt plus nefatální infarkt myokardu o 36 % a nefatální infarkt myokardu o 48 % ve srovnání s obvyklou péčí.

### Chybějící důkazy:

- Optimální program kardiální rehabilitace v éře moderní kardiologie a přínosy jednotlivých složek programů kardiální rehabilitace, a to zejména pro skupiny pacientů s nedostatečnou péčí.
- K zajištění kardiální rehabilitace globálně, včetně zemí s nízkými a středními příjmy, jsou zapotřebí alternativní a nákladově efektivní modely kardiální rehabilitace.

## Jak monitorovat preventivní činnost

### Hlavní poselství:

- Standardy účinnosti KVO prevence mohou sloužit jako prostředky k urychlení vhodného převodu vědeckých důkazů do klinické praxe.

### Doporučení pro monitorování preventivních strategií

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Mělo by být zvaženo systematické sledování poskytování prevence kardiovaskulárních chorob a výsledků tohoto preventivního snažení.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Měření výkonnosti je proces péče, který není doporučen směrnicí buď jako třída I, která identifikuje doporučené postupy/ošetření, nebo třída III, která identifikuje postupy/ošetření, které nejsou doporučeny. Vývoj standardů výkonu zahrnuje identifikaci souboru opatření, která se zaměřují na konkrétní populaci pacientů pozorovanou během konkrétního časového období. Proto jsou tato opatření zaměřena na každého lékaře nebo zdravotnického pracovníka, který vidí dospělé osoby (ve věku ≥ 18 let) ohrožené KVO. Tabulka 20 uvádí příklady měření výkonnosti KVO prevence. Na místní úrovni by se měly vypracovat podrobné specifikace pro každý parametr výkonnosti, včetně čitatele,

jmenovatele, období hodnocení, metody podávání zpráv a zdrojů dat. Optimální cíl 100 % se doporučuje pro všechny standardy. Pokud to není možné, mohl by být lokálně stanoven dočasný cíl.

**Tabulka 20:** Příklady měření nasazení KVO prevence

<ul style="list-style-type: none"> <li>Uživatelé tabáku, kterým byla nabídnuta pomoc v odvykání kouření.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby se sedavým způsobem života, kterým byla doporučena fyzická aktivita.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby, u kterých byly zaznamenány nezdravé stravovací/nutriční návyky a byla jim doporučena změna stravy.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby, u nichž byla zdokumentována hmotnost a BMI a/nebo obvod pasu nad normálními limity a byli poučeni o potřebě redukce váhy.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Osoby starší 40 let s alespoň jedním provedeným vyšetření lipidogramu během posledních 5 let.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienti mladší 60 let s hypertenzí (nikoli DM), u nichž byla zaznamenána hodnota TK při poslední návštěvě &lt; 140/90 mmHg.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienti s DM, kteří měli při poslední návštěvě zaznamenaný HbA1c &lt; 7,0 % (&lt; 53 mmol/mol)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacienti se známou diagnózou, kteří byli odesláni ke kardiální rehabilitaci ještě před propuštěním z nemocnice.</li> </ul>

## Kam zasáhnout na úrovni populace

### Hlavní poselství:

- Státní a nestátní organizace, jako je Heart Foundations (nadace pro srdce) a jiné organizace podporující zdraví, mohou být významnou silou při podpoře zdravého životního stylu a zdravého prostředí v prevenci KVO.

### Stát a veřejné zdraví

Doporučení pro populační intervence na podporu KVO zdraví. Tyto preventivní strategie k řešení nezdravé stravy, kouření a fyzické nečinnosti musí probíhat na různých úrovních. Na každé úrovni se jedná o různé skupiny zúčastněných stran, které jsou za zásahy odpovědné:

- Mezinárodní úroveň – WHO, Světová obchodní organizace, EU
- Národní úroveň – ministerstva, zdravotnické úřady, agentury na podporu zdraví, spotřebitelské organizace, zdravotnické nestátní organizace, průmyslová odvětví
- Regionální a místní úroveň – místní státní odbory, komunity, školy, pracoviště, zdravotníci, sektor stravování, maloobchodníci, nevládní organizace. Na úrovni EU i na úrovni vlád jednotlivých států by měly být vypracovány právní předpisy týkající se například nutričního složení potravin; nutriční značení; politiky pro omezení kouření; omezení reklamy nezdravých potravin, alkoholu a tabákových výrobků a vytváření prostředí propagující fyzickou aktivitu v každodenním životě. Rovněž by měla být vypracována politická opatření ke snížení znečištění ovzduší.

Obě úrovně mohou využívat ekonomické nástroje, jako jsou daně a dotace, na podporu strategií v oblasti potravin a výživy, tabáku a alkoholu. Vláda nemusí nutně výlučně odpovídat za zajištění dostupnosti fyzické aktivity a zdravých potravin; mělo by to být společné úsilí vlády, průmyslu a firem.

Zdravotní úřady by měly sledovat zlepšení, a pokud se dobrovolné úsilí průmyslu ukáže jako nedostatečné, musí zasáhnout vláda.

## Nestátní organizace

Nestátní organizace jsou významnými zúčastněnými stranami při prosazování rozvoje a udržování politik v oblasti veřejného zdraví a jsou důležitými partnery zdravotnických pracovníků při prosazování KVO prevence. Několik nestátních organizací se sídlem v Bruselu se zaměřuje na zlepšení KVO zdraví veřejnosti a pacientů, včetně EHN (European heart network), organizace sdružující zdravotnické a lékařské odborníky [ESC, Evropské aliance pro chronické choroby (ECDA)] a spotřebitelských organizací [Bureau Europe en des Unions de Consommateurs (BEUC)]. KVO patientské organizace poskytují pacientům příležitost získat podporu od svých vrstevníků. Vytvářejí informace pro pacienty ve formě brožur a webových materiálů a propagují kardiální rehabilitaci. Zainteresané strany, jako jsou nevládní organizace a odborníci ve zdravotnictví (např. kardiologové, internisté a praktičtí lékaři), mají odpovědnost za stanovení a sledování intervencí a mohou zahájit hromadné mediální kampaně propagující zlepšení zdraví. Při vytváření zdravého a aktivního prostředí, zejména ve školách, na pracovištích a celkově ve společnosti, mohou hrát roli učitelé a mateřské organizace, organizace zaměstnavatelů, odbory, sportovní kluby a fitness centra a organizace podporující cyklistiku, chůzi, veřejnou dopravu. Příkladem je francouzský projekt EPODE, jehož cílem je snížení nadváhy u dětí.



## „Co dělat“ a „nedělat“ s doporučeními z guidelines z roku 2016

Doporučení pro odhad kardiovaskulárního rizika	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se systematické hodnocení KVO rizika u jedinců se zvýšeným KVO rizikem, tj. u osob s rodinnou anamnézou předčasného KVO, familiární hyperlipidemií, s hlavními KVO rizikovými faktory (např. kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus nebo dyslipidémie) nebo s komorbiditami zvyšujícími KVO riziko.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se opakovat hodnocení KVO rizika každých 5 let a častěji u osob s KVO rizikem blízko rozhodující hranice pro zahájení léčby.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Nedoporučuje se provádět systematické hodnocení KVO rizika u mužů mladších 40 věk a žen mladších 50 let bez známých KVO rizikových faktorů.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Doporučení, jak odhadovat kardiovaskulární riziko	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se provádět odhad KVO rizika s využitím rizikového systému (např. SCORE) u dospělých osob starších 40 let, pokud nejsou automaticky klasifikovány jako vysoce rizikové nebo velmi vysoce rizikové na základě známého KVO, DM (u pacientů starších 40 let), chronického onemocnění ledvin nebo s vysoce zvýšeným jedním rizikovým faktorem (Tab. 5).	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Rutiní posouzení cirkulujících a močových biomarkerů není doporučeno ke stratifikaci KVO rizika.	B	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Screening ultrazvukovým vyšetřením karotických tepen měřením intimo-mediální tloušťky pro hodnocení KVO rizika není doporučeno.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Doporučení, jak zasáhnout	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se zdravým dospělým osobám všech věkových kategorií, aby prováděly alespoň 150 minut týdně fyzickou aktivitu o mírné intenzitě nebo 75 minut týdně intenzivní aerobní fyzickou aktivitu.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Fyzická aktivita se doporučuje u pacientů s nízkým rizikem bez nutnosti dalšího posuzování.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se kuřáky identifikovat a opakovaně jim zdůraznit, aby zanechali kouření. Je doporučeno nabídnout pomoc, naplánovat kontroly, využít preparátů k substituci nikotinu, jako je vareniklin, a bupropion, a to jednotlivě, nebo v kombinaci.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Zdravá strava se doporučuje jako základ prevence KVO u všech pacientů.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby si osoby se zdravou váhou tuto váhu udržely. Je doporučeno, aby lidé s nadváhou a obezítou dosáhli zdravé váhy (nebo usilovali o snížení hmotnosti), což vede k lepší kompenzaci TK, dyslipidémie a DM typu 2, a tím se zlepšuje KVO rizikový profil.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s velmi vysokým KVO rizikem je doporučeno cílové LDL-C < 1,8 mmol/l (pozn. překl. dle nových doporučených postupů jsou cílové hodnoty LDL změněny) (<70 mg/dl) nebo snížení nejméně o 50 %, pokud byla výchozí hodnota mezi 1,8 a 3,5 mmol/l (70 a 135 mg/dl).	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

U pacientů s vysokým KVO rizikem je doporučeno cílové LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) nebo snížení nejméně o 50 %, pokud byla výchozí hodnota mezi 2,6 a 5,1 mmol/l (100 a 200 mg/dl).	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Systolický TK < 140 mmHg a diastolický TK < 90 mmHg se doporučují jako cíl u všech léčených pacientů mladších 60 let.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů starších 60 let se systolickým TK ≥ 160 mmHg doporučuje snížit na 140 až 150 mmHg.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů starších 80 let se systolickým tlakem ≥ 160 mmHg se doporučuje snížit systolický TK na 140 až 150 mmHg, pokud jsou v dobrém fyzickém a duševním stavu.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Cílová hodnota TK u pacientů s DM 2. typu se obecně doporučuje pod 140/85 mmHg, ale přísnější cíl < 130/80 mmHg je doporučen u vybraných pacientů (např. mladších pacientů se zvýšeným rizikem komplikací) pro dosažení dalšího snížení rizika CMP, retinopatie a albuminurie.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučený cílový TK u pacientů s DM 1. typu je < 130/80 mmHg.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Farmakoterapie se doporučuje u pacientů s hypertenzí 3. stupně bez ohledu na KVO riziko, stejně jako u pacientů s 1. nebo 2. stupněm hypertenze, u kterých je vysoké KVO riziko.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Všechny hlavní lékové skupiny (tj. diuretika, ACE-I, antagonisté vápníku, ARB a β-blokátory) se neliší ve svých schopnostech snižovat TK, a proto se doporučují v léčbě arteriální hypertenze.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Blokátor systému renin-angiotensin-aldosteron se doporučuje při léčbě arteriální hypertenze u DM; zejména v přítomnosti proteinurie nebo mikroalbuminurie.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
β-blokátory a thiazidová diuretika se nedoporučují u pacientů s arteriální hypertenzí s více metabolickými rizikovými faktory vzhledem ke zvyšování rizika rozvoje DM.	B	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Cílové HbA1c pro snížení KVO rizika a mikrovaskulárních komplikací < 7,0 % (< 53 mmol/mol) je doporučeno pro většinu pacientů s diabetem mellitem 1., nebo 2. typu.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Metformin se doporučuje jako lék první volby DM 1. a 2. typu, je-li tolerován a v případě, že není kontraindikován.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Látky snižující hladinu lipidů (hlavně statiny) se doporučují ke snížení KVO rizika u všech pacientů s DM 2. typu nebo u pacientů starších 40 let s DM 1. typu.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Protidestičková terapie (např. Aspirin) se nedoporučuje u pacientů s DM bez známého KVO z důvodu rizika rozvoje významného krvácení.	B	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<b>Doporučení k dosažení adherence k léčbě a režimovým opatřením</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Je doporučeno maximální zjednodušení léčebného režimu, s opakovanou monitorací zpětné vazby. V případě, že pacient opakovaně nedodrží léčebný režim, je doporučena kombinovaná behaviorální intervence.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby zdravotnický personál šel příkladem a nekouřil nebo nepoužíval tabákové výrobky v práci.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení k implementaci KVO prevence</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla

Doporučuje se praktickým lékařům, sestřám a dalším zdravotnickým pracovníkům v rámci primární péče zavádět KVO preventivní opatření u vysoce rizikových pacientů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Po akutním přijetí do nemocnice je doporučeno implementovat preventivní opatření včetně opatření životního stylu, řízení rizikových faktorů a farmakologické optimalizace ještě před propuštěním z nemocnice ke snížení mortality a morbidity.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Kardiální rehabilitace je doporučena pro pacienty hospitalizované pro akutní koronární syndrom nebo revaskularizaci a pro pacienty se srdečním selháním ke zlepšení výsledků.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## 6. Novinky v adoptovaných doporučených postupech (k roku 2016)

### Nová doporučení

#### Kardiovaskulární zobrazování pro hodnocení rizika ASKVO

Hodnocení arteriální (karotidové a/nebo femorální) zátěže aterosklerotickými pláty na arteriální ultrasonografii by mělo být považováno za modifikátor rizika u jednotlivců s nízkým nebo středním rizikem.

#### Kardiovaskulární zobrazovací metody pro hodnocení rizika ASKVO

Hodnocení CAC skóre CT lze považovat za modifikátor rizika při hodnocení KVO rizika u asymptomatických jedinců s nízkým nebo středním rizikem.

#### Lipidové analýzy pro odhad rizika KVO

Měření Lp(a) by mělo být zvaženo nejméně jednou za život u každého dospělého člověka, aby bylo možné identifikovat osoby s velmi vysokými zděděnými hladinami Lp(a) > 180 mg/dl (> 430 nmol/l), u nichž může být celoživotní riziko ASKVO ekvivalentní riziku spojenému s heterozygotní familiární hypercholesterolemií.

#### Léčba pacientů s hypertriglyceridemií

U vysoce rizikových (nebo ještě více) pacientů s TG mezi 1,5 a 5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) navzdory léčbě statiny, n-3 PUFA (kyselina ethylicosapentanová 2x2 g/den) by měla být zvažována v kombinaci se statiny.

#### Léčba pacientů s heterozygotní FH

V primární prevenci je u jedinců s FH ve velmi vysokém riziku snížení LDL-C  $\geq$  50 % proti výchozímu stavu a cíl LDL-C < 1,4 mmol/l (<55 mg/dl).

#### Léčba dyslipidemií u starších lidí

Léčba statiny se doporučuje pro primární prevenci podle úrovně rizika u starších lidí ve věku  $\leq$  75 let.

#### Léčba dyslipidemií u starších lidí

Zahájení léčby statiny pro primární prevenci u starších lidí ve věku > 75 let může být zvaženo, pokud jsou s vysokým rizikem nebo s vyšším.

#### Léčba dyslipidemií u DM

U pacientů s T2DM s velmi vysokým rizikem se doporučuje snížení LDL-C  $\geq$  50 % proti výchozímu stavu a cíl LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).

U pacientů s vysokým rizikem T2DM se doporučuje snížení LDL-C  $\geq$  50 % proti výchozímu stavu a cíl LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).

Statiny se doporučují u pacientů s T1DM, kteří jsou ve vysokém nebo velmi vysokém riziku.

#### Léčba dyslipidemií u DM

Intenzifikace statinové terapie by měla být zvážena před zavedením kombinované terapie.

Pokud není cíle dosaženo, měla by být zvážena kombinace statinů s ezetimibem.

### Léčba dyslipidemií u DM

Léčba statinem se nedoporučuje u pacientek před menopauzou s DM, které zvažují těhotenství nebo nepoužívají odpovídající antikoncepci.

### Lipidy modifikující terapie u pacientů s AKS

U pacientů, s AKS a jejichž hladiny LDL-C nejsou cílové, přestože již užívají maximálně tolerovanou dávku statinu a ezetimibe je třeba zvážit přidání inhibitoru PCSK9 brzy po události (pokud je to možné, během hospitalizace pro AKS).

## Změny v doporučení

Doporučení [1]	Doporučení novinky [2]
<p><b>Lipidové analýzy pro odhad rizika KVO</b></p> <p>ApoB by měl být považován za alternativní ukazatel rizika, kdykoli je k dispozici, zejména u jedinců s vysokým TG.</p>	<p><b>Lipidové analýzy pro odhad rizika KVO</b></p> <p>Analýza ApoB se doporučuje pro hodnocení rizika, zejména u lidí s vysokým TG, DM, obezitou nebo metabolickým syndromem nebo velmi nízkou hladinou LDL-C. Může být použit jako alternativa k LDL-C, pokud je k dispozici, jako primární měření pro screening, diagnostiku a léčbu, a může být upřednostňována před non-HDL-C u lidí s vysokým TG, DM, obezitou nebo velmi nízkým LDL-C.</p>
<p><b>Farmakologické snížení LDL-C</b></p> <p>Pokud není dosaženo cíle LDL, měla by být zvážena kombinace statinů s inhibitorem absorpce cholesterolu.</p>	<p><b>Farmakologické snížení LDL-C</b></p> <p>Pokud nejsou cíle dosaženy s maximální tolerovanou dávkou statinu, je doporučena kombinace s ezetimibem.</p>
<p><b>Farmakologické snížení LDL-C</b></p> <p>U pacientů ve velmi vysokém riziku, s přetrvávajícím vysokým LDL-C navzdory léčbě s maximální tolerovanou dávkou statinu, v kombinaci s ezetimibem nebo u pacientů se statinovou intolerancí, lze zvážit inhibitor PCSK9.</p>	<p><b>Farmakologické snížení LDL-C</b></p> <p>V sekundární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem, kteří nedosáhnou maximální redukce rizika při maximální tolerované dávce statinu a ezetimibu, se doporučuje kombinace s inhibitorem PCSK9.</p> <p>Pro velmi vysoce rizikové pacienty s FH (tj. s ASKVO nebo s jiným významným rizikovým faktorem), kteří nedosahují svých cílů při maximální tolerované dávce statinu a ezetimibu, se doporučuje kombinace s inhibitorem PCSK9.</p>
<p><b>Farmakologická léčba hypertriglyceridémie</b></p>	<p><b>Farmakologická léčba hypertriglyceridémie</b></p>

<p><b>Léčba statiny může být považována za první volbu snižující riziko KVO u vysoce rizikových jedinců s hypertriglyceridemií.</b></p>	<p>Statiny se doporučují jako lék první volby ke snížení rizika KVO u vysoce rizikových jedinců s hypertriglyceridemií [TG &gt; 2,3 mmol/l (200 mg/dl)].</p>		
<p><b>Léčba pacientů s heterozygotní FH</b></p> <p>Léčba by měla být zaměřena na dosažení LDL-C &lt; 2,6 mmol/l (&lt; 100 mg/dl) nebo v přítomnosti KVO &lt; 1,8 mmol/l (&lt; 70 mg/dl). Pokud nelze dosáhnout cílů, mělo by být zváženo maximální snížení LDL-C pomocí vhodných kombinací léků.</p>	<p><b>Léčba pacientů s heterozygotní FH</b></p> <p>U pacientů s FH a ASKVO, kteří jsou ve velmi vysokém riziku, se doporučuje léčba s cílem dosáhnout alespoň 50% snížení proti výchozím hodnotám a LDL-C &lt; 1,4 mmol/l (&lt; 55 mg/dl). Pokud cílů nelze dosáhnout, doporučuje se kombinace léků.</p>		
<p><b>Léčba pacientů s heterozygotní FH</b></p> <p>Léčba protilátkami proti PCSK9 by měla být zvážena u pacientů s FH s KVO nebo jinými faktory, které je vystavují velmi vysokému riziku ICHS, jako jsou jiné KVO rizikové faktory, rodinná anamnéza, vysoká hladina Lp(a) nebo intolerance statinů.</p>	<p><b>Léčba pacientů s heterozygotní FH</b></p> <p>Léčba inhibitory PCSK9 se doporučuje u pacientů s FH a velmi vysokým KVO rizikem, pokud není cíle léčby dosaženo na maximálním tolerovaném statinu plus ezetimibu.</p>		
<p><b>Léčba dyslipidemií u starších pacientů</b></p> <p>Vzhledem k tomu, že starší lidé často trpí komorbiditami a mají změněnou farmakokinetiku, měla by být léčba snižující hladinu lipidů zahájena při nižší dávce a pak opatrně titrována, aby bylo dosaženo cílových hladin lipidů, které jsou stejné jako u mladších lidí.</p>	<p><b>Léčba dyslipidemií u starších pacientů</b></p> <p>Doporučuje se, aby se léčba statiny zahájila nízkou dávkou, pokud existuje významné poškození ledvin a/nebo potenciál pro lékové interakce, a poté se titruje směrem nahoru, aby se dosáhlo cílů léčby LDL-C.</p>		
<p><b>Léčba lipidů u pacientů s AKS</b></p> <p>Pokud není cíle LDL-C dosaženo s nejvyšší tolerovanou dávkou statinu a/nebo ezetimibem, lze na začátku léčby snižování lipidů zvážit přidání inhibitorů PCSK9 navíc k lipidy snižující terapii; samostatně nebo v kombinaci s ezetimibem u pacientů netolerujících statin nebo u nichž je statin kontraindikován.</p>	<p><b>Léčba lipidů u pacientů s AKS</b></p> <p>Pokud není cíle LDL-C dosaženo ani po 4–6 týdnech navzdory maximalizované terapii statinu a ezetimibem, doporučuje se přidat inhibitor PCSK9.</p>		
Třída doporučení / Síla doporučení			
Třída I / ↑↑	Třída IIa / ↑?	Třída IIb / ↑?	Třída III / ↓↓
Nové sekce			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nová sekce je zaměřena na užitečnost neinvazivního KVO zobrazování pro klasifikaci celkového rizika KVO s důsledky pro doporučené terapie modifikující lipidy.</li> <li>Doporučené postupy obsahují více údajů o biologii a fyziologii lipidů a lipoproteinů a jejich roli v patofyziologii. Objevují se nové důkazy z observačních studií, RCT a genetických studií (mendelovská randomizace), které jednoznačně vykazují příčinný účinek LDL-C ve vývoji ASKVO, a také jsou předloženy nejnovější důkazy týkající se účinků TG a HDL na riziko ASKVO.</li> </ul>			



- Nové oddíly popisují nové léky modifikující lipidy a také nové přístupy ke snižování LDL-C, TG a Lp(a).
- Nová sekce pojednává o riziku zánětu u velmi vysoce rizikových pacientů a potenciální roli zánětu jako terapeutického cíle ke snížení rizika ASKVO.

#### Nové/revidované koncepty

#### Více intenzivní snížení LDL-C napříč kategoriemi rizika KVO

- Pro sekundární prevenci u velmi vysoce rizikových pacientů je doporučeno snížení LDL-C  $\geq 50\%$  proti výchozímu stavu a cíl LDL-C  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl). U pacientů s ASKVO, u kterých dojde k druhé kardiovaskulární příhodě během 2 let (nemusí být nutně stejného typu jako první příhoda), přičemž užívá statinovou terapii s maximální tolerancí, může být zvážen cíl LDL-C  $< 1,0$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl).
- V primární prevenci u jedinců s velmi vysokým rizikem, ale bez FH, se doporučuje snížení LDL-C o  $50\%$  proti výchozímu stavu a cíl LDL-C  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl). U jedinců s velmi vysokým rizikem (tj. s jiným rizikovým faktorem, ale bez ASKVO) by se v primární prevenci měly zvážet stejné cíle snížení LDL-C.
- U pacientů s vysokým rizikem se doporučuje snížení LDL-C  $\geq 50\%$  od výchozí hodnoty a cíl LDL-C  $< 1,8$  mmol/l ( $< 70$  mg/dl).
- U osob se středním rizikem by měl být cíl LDL-C  $< 2,6$  mmol/l ( $< 100$  mg/dl).
- U osob s nízkým rizikem lze zvážit cíl LDL-C  $< 3,0$  mmol/l ( $< 116$  mg/dl).

Jsou diskutovány důvody revidovaných, nižších cílů LDL-C napříč kategoriemi KVO rizika. Jsou zvoleny na základě kritické syntézy dostupných důkazů z intervencí modifikujících lipidy, které vedou ke snížení rizika KVO.

#### Farmakologické strategie snižování LDL-C

V části věnované farmakologickým strategiím snižování LDL-C se zdůrazňuje koncepce, že absolutní snížení LDL-C (určeno dle předléčbových hladin LDL-C a LDL snižující účinností léků) určuje snížení relativního rizika, což zase v závislosti na výchozím KVO riziku určuje absolutní snížení KVO rizika u jednotlivých pacientů.

#### Klasifikace rizika u pacientů s FH

Pacienti s FH a ASKVO nebo jiným hlavním rizikovým faktorem jsou klasifikováni jako velmi vysoce riziková a pacienti bez známého ASKVO a bez jiného rizikového faktoru jsou vysoce riziková. Doporučené cíle léčby jsou definovány odpovídajícím způsobem.

#### Nežádoucí účinky statinů

Je zdůrazněno rozlišení mezi formální statinovou myopatií a tzv. svalovými symptomy spojenými se statinem a na základě nových relevantní důkazů jsou diskutovány nesoulady v hlášené frekvenci symptomů v RCT proti observačním studiím.

#### Inhibitory PCSK9

Jsou prezentovány nové výsledky studií inhibitorů PCSK9 a jsou poskytována aktualizovaná doporučení pro jejich klinické použití.

#### Nákladová efektivita

Problematika nákladové efektivity intervencí modifikujících lipidy se aktualizuje s ohledem na změny dostupnosti generických produktů pro statiny a ezetimib a inhibitorů PCSK9.

AKS = akutní koronární syndrom; ApoB = apolipoprotein B; ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; CAC = zvrápenatění koronárních arterií; ICHS = ischemická choroba srdeční; CT = výpočetní

tomografie; KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; FH = familiární hypercholesterolemie; HDL = lipoprotein s vysokou densitou; LDL-C = cholesterol obsahující lipoprotein s nízkou densitou; Lp(a) = lipoprotein(a); PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; PUFA = polynenasycené mastné kyseliny; RCT = randomizované kontrolované studie; T1DM = diabetes mellitus 1. typu; T2DM = diabetes mellitus 2. typu; TG = triglyceridy (triacylglyceroly).

## 7. Aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění

---

### Definice a racionále

Kardiovaskulární onemocnění (KVO), jehož hlavní součástí je ASKVO (aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění), je každý rok v Evropě příčinou více než 4 milionů úmrtí. Usmrtí více žen (2,2 milionu), než mužů (1,8 milionu), ačkoliv je KVO úmrtí před věkem 65 let běžnější u mužů než u žen (490 000 proti 193 000). Prevence je definována jako koordinované spektrum akcí buď v populačním, nebo individuálním měřítku, cílené na odstranění nebo minimalizaci dopadu KVO a jejich projevů. Více pacientů nyní přežije jejich první manifestaci KVO a jsou ve vysokém riziku rekurence. Navíc prevalence některých rizikových faktorů, především diabetu a obezity, se zvyšuje. Význam ASKVO prevence zůstává neoddiskutovatelný a měl by být aplikován na úrovni obecné populace podporou zdravého životního stylu a na úrovni jednotlivce bojem s nezdravým životním stylem a snížením zvýšených hladin kauzálních KVO rizikových faktorů, jako je hladina LDL-C a výše krevního tlaku.

### Vývoj doporučených postupů léčby dyslipidémie společné pracovní skupiny ESC/EAS

Tato současná guidelines reprezentují na důkazech založený konsenzus evropské pracovní skupiny, včetně ESC a EAS.

Zhodnocením současných důkazů a odhalením zbývajících mezer v úrovni znalostí v managementu dyslipidémie tato pracovní skupina formulovala doporučení k vedení klinické praxe v prevenci ASKVO úpravou lipidogramu.

Tento dokument byl vyvinut pro zdravotníky ke zlepšení informování pacientů ohledně jejich KVO rizika a výhod zavedení a trvání opatření zdravého životního stylu a ohledně časných modifikací jejich v lipidech spočívajícího KVO rizika. Navíc tyto guidelines poskytují prostředek pro zdravotníky k propagaci současných strategií léčby, k integraci těchto postupů do národních a regionálních programů prevence a k jejich přenosu do lokální klinické praxe v souladu s doporučeními Světové zdravotnické organizace (WHO) – Zpráva o globálním stavu nepřenositelných onemocnění 2014.

## 8. Celkové kardiovaskulární riziko (aktualizace rok 2019)

### Odhad celkového kardiovaskulárního rizika

Kardiovaskulární riziko v kontextu těchto doporučených postupů znamená pravděpodobnost vzniku aterosklerotické příhody u jedince během definovaného časového úseku. Celkové KVO riziko vyjadřuje kombinovaný efekt několika rizikových faktorů na tento odhad rizika. V těchto doporučených postupech se zabýváme přispěním lipidů k celkovému KVO riziku a jak jej managovat na klinické úrovni.

### Racionále pro posuzování kardiovaskulárního rizika

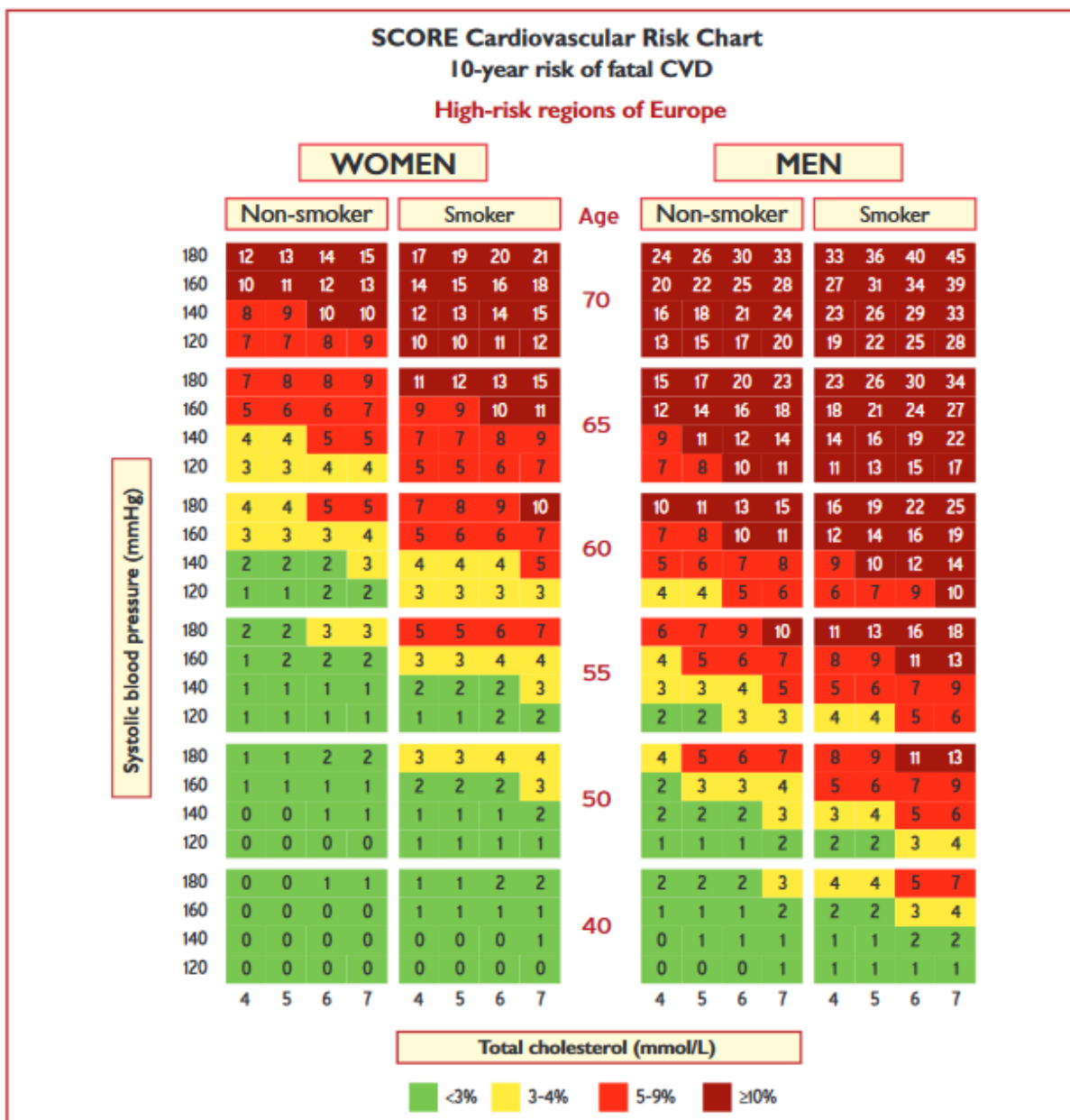
Všechny současné guidelines na prevenci ASKVO doporučují v klinické praxi posouzení celkového KVO rizika. Prevence ASKVO u individuálního pacienta by měla odpovídat jeho celkovému KVO riziku: čím vyšší riziko, tím by měla být intenzivnější.

Je dostupných mnoho systémů posuzování rizika a většina byla rozsáhle recenzována (Doplňková tabulka 1 v Doplňkových datech). Většina doporučených postupů používá jeden z těchto systémů posuzování rizika. Ideálně by měla být riziková schémata založena na datech z jednotlivých zemí. To není pro většinu zemí dostupné. Systém SCORE může být re-kalibrován pro užití v různých populacích změnou prevalence rizikových faktorů a zadáním mortalitních dat. Kalibrované verze specifické pro jednotlivé země jsou dostupné pro mnoho evropských zemí zde <http://www.heartscore.org>. Tyto jsou nyní aktualizovány k poskytování nekalibrovaných, současných schémat specifických pro všechny evropské země. Ostatní systémy posouzení rizika, používající fatální i nefatální příhody, mohou být také nakalibrovány, ale tento proces je jednodušší a vědecky více podložený pro mortalitu než celkové množství příhod. Evropské doporučené postupy na prevenci KVO v klinické praxi (jak verze z roku 2012, tak z roku 2016) doporučují využití SCORE systému, protože je založen na velkých, reprezentativních evropských datech, a protože je relativně jednoduché jej nakalibrovat pro jednotlivé země.

Osoby s dokumentovanými ASKVO, diabetem mellitem 1. i 2. typu, vysokými hladinami individuálních rizikových faktorů nebo chronickým renálním selháním (CKD) jsou obecně ve velmi vysokém, nebo vysokém celkovém KVO riziku. Pro tyto osoby nejsou žádné systémy posouzení rizika nutné, všichni vyžadují aktivní management všech rizikových faktorů. Pro ostatní osoby, na první pohled zdravé, je doporučováno k posouzení celkového KVO rizika využití systému posuzování rizika, jako je SCORE, které odhaduje kumulativní riziko první fatální aterosklerotické příhody v následujících deseti letech. Tito lidé mohou mít několik rizikových faktorů, které kumulativně mohou vytvořit vysoké celkové KVO riziko.

Odhady rizika byly vytvořeny ve formě schémat pro vysoce a nízké rizikové evropské regiony (obrázek 7 a obrázek 8). Jsou zahrnuty všechny kódy Mezinárodní Klasifikace Nemocí (MKN), které jsou ve vztahu ke smrti z aterosklerotických cévních důvodů. Smysl využití systému, který posuzuje jen fatální příhody proti kombinaci fatálních a nefatálních příhod je, že nefatální příhody jsou závislé na definici, vývoji diagnostických testů a metodách ověření. Všechny tyto aspekty se mohou měnit, což ve výsledku významně ovlivňuje poměr fatálních k celkovým příhodám. Navíc schémata s celkovým množstvím příloh jsou těžší k re-kalibraci na různé populace proti čistě mortalitním datům. I přesto se ale pracuje na vytvoření regionálních schémat na základě celkového množství příhod.

Obrázek 7: SCORE – Kardiovaskulární schéma 10letého rizika fatálního KVO<sup>5</sup>



Poznámka: Český překlad – Vysoce rizikové oblasti v Evropě; Muži/Ženy; Celkový cholesterol (mmol/l); Věk; Někuřáci/Kuřáci; Systolický krevní tlak (mmHg).

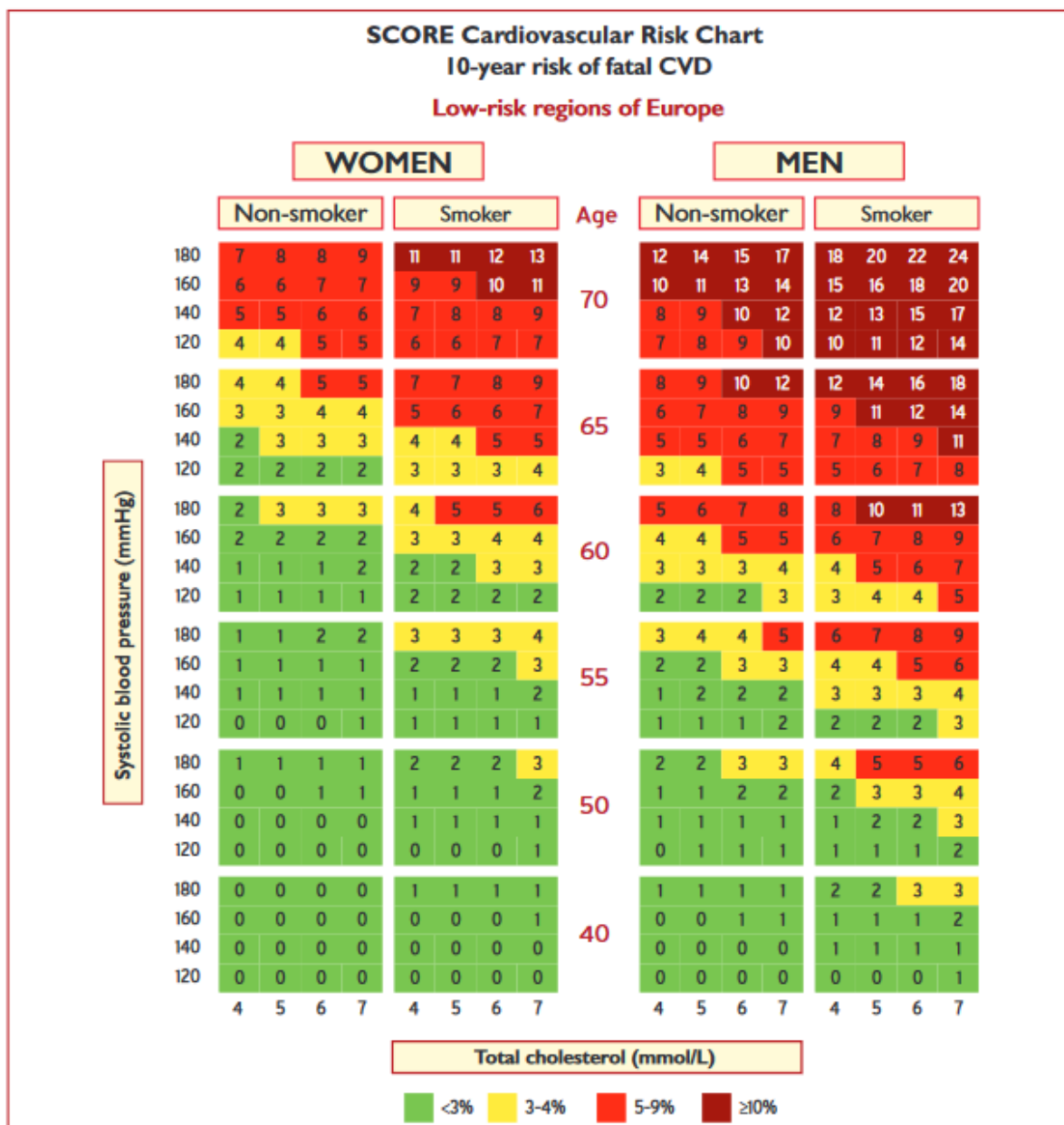
Systematic Coronary Risk Estimation chart (Systematické schéma odhadu koronárního rizika) pro evropské populace s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob. 10leté riziko fatální kardiovaskulární

<sup>5</sup> V rámci hodnocení rizika kardiovaskulárních onemocnění v České republice, viz analýza vyše, se využívá skórování vyššího gradu.

choroby v populacích s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob lze odhadnout na základě následujících rizikových faktorů: věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak a celkový cholesterol. Chcete-li převést riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění na riziko celkového (fatálního, nefatálního) kardiovaskulárního onemocnění, vynásobte 3 u mužů a 4 u žen a mírně méně u starších lidí. Poznámka: Tabulka pro odhad systematického koronárního rizika je určena pro lidi bez zjevného kardiovaskulárního onemocnění, diabetu (typ 1 a 2), chronického onemocnění ledvin, familiární hypercholesterolemie nebo velmi vysokých úrovní jednotlivých rizikových faktorů, protože tito lidé jsou již automaticky ve vysokém riziku a potřebují intenzivní řízení rizikových faktorů. Cholesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. Výše uvedené rizikové mapy SCORE se mírně liší od těch, které jsou uvedeny v pokynech Evropské kardiologické společnosti/Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2016 pro management dyslipidemií a evropských guidelines o prevenci kardiovaskulárních chorob z roku 2016 v klinické praxi, a to tím, že: 1.) věk byl prodloužen z 65 let do 70; 2.) byla začleněna interakce mezi věkem a každým z ostatních rizikových faktorů, čímž se snížilo nadhodnocení rizika u starších osob v původních grafech systematického odhadu koronárních rizik; a (3.) cholesterolový pás 8 mmol/l byl odstraněn, protože takové osoby budou mít v každém případě nárok na další přehodnocení.

**Obrázek 8:** SCORE – Kardiovaskulární schéma 10letého rizika fatálního KVO





Poznámka: Český překlad – Nízce rizikové oblasti v Evropě; Muži/Ženy; Celkový cholesterol (mmol/l); Věk; Někuřáci/Kuřáci; Systolický krevní tlak (mmHg).

Systematic Coronary Risk Estimation chart (Systematické schéma odhadu koronárního rizika) pro evropské populace s nízkým rizikem kardiovaskulárních chorob. 10leté riziko fatální kardiovaskulární choroby v populacích s vysokým rizikem kardiovaskulárních chorob lze odhadnout na základě následujících rizikových faktorů: věk, pohlaví, kouření, systolický krevní tlak a celkový cholesterol. Chcete-li převést riziko fatálního kardiovaskulárního onemocnění na riziko celkového (fatálního, nefatálního) kardiovaskulárního onemocnění, vynásobte 3 u mužů a 4 u žen a mírně méně u starších lidí. Poznámka: Tabulka pro odhad systematického koronárního rizika je určena pro lidi bez zjevného kardiovaskulárního onemocnění, diabetu (typ 1 a 2), chronického onemocnění ledvin,

familiární hypercholesterolemie nebo velmi vysokých úrovní jednotlivých rizikových faktorů, protože tito lidé jsou již automaticky ve vysokém riziku a potřebují intenzivní řízení rizikových faktorů. Cholesterol: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl. Výše uvedené rizikové mapy SCORE se mírně liší od těch, které jsou uvedeny v pokynech Evropské kardiologické společnosti/Evropské společnosti pro aterosklerózu z roku 2016 pro management dyslipidemií a evropských guidelines o prevenci kardiovaskulárních chorob z roku 2016 v klinické praxi, a to tím, že: 1.) věk byl prodloužen z 65 let do 70; 2.) byla začleněna interakce mezi věkem a každým z ostatních rizikových faktorů, čímž se snížilo nadhodnocení rizika u starších osob v původních grafech systematického odhadu koronárních rizik; a (3.) cholesterolový pás 8 mmol/l byl odstraněn, protože takové osoby budou mít v každém případě nárok na další přehodnocení.

Data ze SCORE indikují, že celkový počet příhod je u mužů zhruba trojnásobný proti fatálním, tudíž SCORE riziko 5 % lze převést do cca 15 % celkového KVO rizika příhod (fatálních i nefatálních); činitel je vyšší u žen a nižší u starších osob.

Lékaři se často ptají po prazích k různým intervencím. Ty jsou velmi problematické, protože riziko je kontinuum a neexistuje nějaký práh, na kterém je například automaticky indikováno nasazení nějakého léku. Toto platí stejně pro všechny kontinuální rizikové faktory, jako je plazmatický cholesterol, nebo systolický krevní tlak. (SBP). Tudíž cíle navrhované tímto dokumentem reflektují tento koncept.

Specifickým problémem jsou mladí lidé s vysokými hladinami rizikových faktorů; nízké absolutní riziko může skrýt velmi vysoké riziko relativní, které si žádá alespoň intenzivní poučení ohledně životních opatření. K motivaci mladých lidí (tzn. pod 40 let) neotálet ve změně nezdravého životního stylu může být nápomocné vizualizovat, jak životní opatření mohou významně snížit relativní riziko (obr. č. 7).

Další přístup k tomuto problému je využít věk KVO rizika (vaskulární věk). Rizikový věk člověka s více KVO rizikovými faktory je věk stejné osoby se stejnou mírou rizika, ale bez rizikových faktorů. Tudíž vysoce rizikový 40letý pacient by měl rizikový věk přes 65 let. Rizikový věk lze odhadnout pomocí tabulky SCORE (obr. č. 8). V této tabulce je rizikový věk osoby s rizikovými faktory definován jako věk, na kterém by měla osoba bez rizikových faktorů stejné riziko. Ideální stav je nekouřit, mít celkový cholesterol (TC)  $\leq 4$  mmol/l a SBP  $\leq 120$  mmHg. Rizikový věk lze také automaticky vypočítat na <http://www.HeartScore.org>.

Rizikový věk je nezávislý na zvoleném KVO end-pointu, může být využit v jakékoliv populaci bez ohledu na základní riziko nebo mortalitu, a tudíž není nutné jej nakalibrovat.

Celoživotní riziko je další přístup k ilustrování dopadu rizikových faktorů, který může být užitečný u mladších lidí. Čím vyšší je zátěž rizikových faktorů, tím je vyšší celoživotní riziko. Tento přístup udává vyšší hodnoty rizika pro mladší pacienty, protože jsou dlouho vystaveni působení rizikových faktorů. Tudíž je tento způsob lépe využitelný jako ilustrace rizika než jako vodítko k léčbě, protože léčivé studie byly založeny na fixních časových úsecích, a ne na celoživotním riziku.

Další problém se týká starších lidí. V některých věkových kategoriích, obzvláště u mužů, bude odhadované 10leté kumulativní riziko KVO úmrtí překračovat hladinu 5–10 % pouze na základě věku, i přesto že jsou ostatní rizikové faktory relativně nízké. Tudíž zahájení léčby u starších pacientů je nutné důkladně posoudit. Relativní závažnost jednotlivých rizikových faktorů se mění s věkem a SCORE

nadhodnocuje riziko u starších pacientů (myšleno nad 65 let). Tyto doporučené postupy zahrnují tabulky pro starší pacienty (viz obr. č. 7 a 8). I přestože starší pacienti benefitují ze zanechání kouření, kontroly hypertenze a hyperlipidémie, je třeba klinického úsudku k zamezení nežádoucích účinků neadekvátní léčby.

Další vliv HDL-C a posouzení rizika je znázorněn v Doplňkových obrázcích 3 a 4; HDL-C může být využit ke zpřesnění posouzení rizika. V těchto tabulkách je využit HDL-C kategoricky. Elektronická verze SCORE, HeartScore ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)), byla modifikována, aby brala v potaz HDL-C jako kontinuální proměnou. Lékaři by si měli být vědomi, že u extrémně vysokých hladin (nad cca 2,3 mmol/l) HDL-C se zdá být riziko vzniku ASKVO zvýšené, takže na těchto hladinách nelze využít HDL-C jako prediktor rizika.

### Jak využívat tabulky odhadu rizika

Využití nízce, nebo vysoce rizikových SCORE tabulek záleží na KVO mortalitě v každé zemi. Ačkoliv je každý práh arbitrární a otevřený diskusi, v těchto doporučených postupech je založeno označení „nízce KVO riziková země“ na základě dat WHO ze studie globálního dopadu nemocí (Global Burden of Disease).

Země jsou označeny jako nízce rizikové, jestli je jejich na věk adjustovaná KVO mortalita v roce 2016 pod 150/100 000, a to u mužů i žen dohromady ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/estimates/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/)). Země s KVO mortalitou nad 150/100 000 nebo výše jsou považovány za vysoce rizikové.

Odstavce 1 až 5 sumarizují hlavní body ohledně využití tabulek odhadu rizika a jejich využití:

#### Odstavec 1

##### Jak využít tabulky odhadu rizika

K posouzení 10letého rizika KVO smrti jednotlivce, najděte tabulku pro jeho/její pohlaví, kuřáctví/nekuřáctví a věk. V rámci tabulky najděte nejbližší buňku k pacientově krevnímu tlaku a celkovému cholesterolu. Odhad rizika je nutné upravit výše, jak se pacient blíží vyšší věkové kategorii.

Riziko je na začátku posouzeno na základě hladiny TC a systolického KT před léčbou, je-li známo. Čím je léčba delší a více efektivní, tím je větší snížení rizika, ale obecně to nebude méně než o třetinu základního rizika. Například pro osobu na antihypertenzní medikaci, u které nebyla hodnota KT před léčbou známá, jestli je celkové KVO SCORE riziko 6 %, pak riziko před léčbou mohlo být 9 %.

Nízce rizikovým osobám by měly být nabídnuty rady k udržení jejich nízce rizikového stavu. Ačkoliv neexistuje žádný univerzální práh, intenzita rad by se měla zvyšovat s rostoucím rizikem.

Tabulky mohou být využity k poskytnutí indikace efektu snížení rizikových faktorů, s vědomím určitého zpoždění, než se efekt sníženého rizika projeví. Obecně lidé, kteří přestanou kouřit, si během relativně krátkého časového období sníží riziko o polovinu.

KT – krevní tlak; KVO kardiovaskulární onemocnění; SCORE – Systematic Coronary Risk Estimation; CC – celkový cholesterol.

## Odstavec 2

### Tabulky posouzení rizika pro jednotlivé země

**Nízce rizikové tabulky** by měly být zváženy pro využití pro Rakousko, Belgii, Kypr, Dánsko, Finsko, Francii, Německo, Řecko, Island, Irsko, Izrael, Itálii, Lucembursko, Nizozemsko, Norsko, Maltu, Portugalsko, Slovinsko, Španělsko, Švédsko, Švýcarsko a Spojené království.

**Vysoce rizikové tabulky** by měly být zváženy pro využití pro Albánii, Arménii, Bosnu a Hercegovinu, Chorvatsko, Českou republiku, Estonsko, Maďarsko, Lotyšsko, Libanon, Libyi, Litvu, Černou Horu, Maroko, Polsko, Rumunsko, Srbsko, Slovensko, Tunisko a Turecko.

Některé země mají kardiovaskulární mortalitu přes 350/100 000 a i **tabulky pro vysoké riziko mohou toto podcenit**. Tyto země jsou Ázerbájdžán, Bělorusko, Bulharsko, Egypt, Gruzie, Kazachstán, Kyrgyzstán, Severní Makedonie, Moldávie, Rusko, Sýrie, Tádžikistán, Turkmenistán, Ukrajina a Uzbekistán.

Viz <http://apps.who.int/gho/data/node.home>.

## Odstavec 3

### Kvalifikátory

Tabulky mohou být nápomocné v posouzení rizika a managementu, ale musí být interpretovány ve světle lékařových znalostí a zkušeností a na základě pacientovy před-testové pravděpodobnosti KVO.

Riziko bude nadhodnoceno v zemích se snižující se KVO mortalitou a podhodnoceno v zemích, v nichž se KVO mortalita zvyšuje. Toto je vyřešeno re-kalibrací ([http://www.heartscore.org/en\\_GB/](http://www.heartscore.org/en_GB/)).

Odhady rizika jsou nižší u žen než u mužů. Nicméně riziko u žen je jen oddáleno; riziko 60leté ženy je podobné jako 50letého muže. V konečném důsledku na KVO onemocnění zemře více žen než mužů.

Relativní riziko může být překvapivě vysoké u mladých osob i přes nízké absolutní riziko. Tabulka relativního rizika a odhad rizikového věku mohou být nápomocné v odhalení a těchto osob a jejich následném managementu.

## Odstavec 4

### Faktory ovlivňující riziko ze SCORE

Sociální deprivace: počátek mnoha příčin KVO.

Obezita a centrální obezita je měřena body mass indexem a obvodem pasu.

Fyzická neaktivita.

Psychosociální stres včetně životního vyčerpání.

Rodinná anamnéza předčasného KVO (u mužů pod 55 let a u žen pod 60 let).

Chronické imunitou zprostředkované zánětlivé onemocnění.

Významné psychiatrické onemocnění.

Léčba infekce virem lidské imunodeficience.

Fibrilace síní.

Hypertrofie levé komory.

Chronické onemocnění ledvin.

Syndrom obstrukční spánkové apnoe.

Nealkoholická steatohepatitida jater.

Sociální deprivace a psychosociální stres vytvářejí prostředí pro zvýšené riziko. Pro ty v mírném riziku ostatní faktory, včetně metabolických, jako je zvýšená hladina ApoB, lipoprotein(a)[Lp(a)], triglyceridů (TG), C-reaktivního proteinu; přítomnosti albuminurie; přítomnosti aterosklerotických plátů v karotických nebo femorálních arteriích; kalciového skóre věnčitých tepen (CAC), mohou zlepšit klasifikaci rizika. Mnoho dalších biomarkerů je asociováno se zvýšeným rizikem KVO, ačkoli jen několik z nich bylo spojeno s dostatečným efektem pro posuzování. Celkové KVO riziko je také vyšší, než indikují SCORE tabulky, u asymptomatických osob s abnormálními markery subklinického aterosklerotického vaskulárního poškození. Re-klasifikace má význam u osob v nízkém riziku dle markerů CAC skóre nad 100 Agatsonových jednotek, indexem kotník-paže (ABI) < 0,9, nebo > 1,4, rychlostí karoticko-femorální pulzové vlny > 10 m/s, nebo přítomnost plátů na karotickém nebo femorálním ultrazvuku. Ve studiích porovnávajících tyto markery má největší význam CAC skóre.

Některé faktory, jako HDL-C do 2,3 mmol/l, nebo rodinná anamnéza dlouhověkosti mohou být také asociovány s nižším rizikem.

## Odstavec 5

### Odhad rizika: hlavní sdělení

U na první pohled zdravých lidí je riziko KVO nejčastěji výsledkem kombinace více rizikových faktorů. Toto je základ pro odhad a management celkového KVO rizika.

Screening rizikových faktorů včetně lipidogramu by měl být zvažován u mužů starších 40 let a u žen nad 50 let, nebo po menopauze.

Systém odhadu rizika, jako např. SCORE, může asistovat v logickém rozhodování a může pomoci zabránit nedostatečné léčbě i přeléčení.

Někteří pacienti jsou automaticky ve vysokém, nebo velmi vysokém KVO riziku bez nutnosti skórovacích systémů a všechny rizikové faktory si vyžadují okamžitou intervenci. Toto platí u pacientů s dokumentovaným KVO, u starších pacientů s dlouhodobým diabetem, familiární hypercholesterolémií, chronickým renálním onemocněním, karotickými nebo femorálními pláty, CAC skóre nad 100, nebo extrémní elevací Lp(a).

Všechny systémy odhadu rizika jsou relativně hrubé a vyžadují pozornost ohledně nalezení odpovídající odpovědi a situace.

Další rizikové faktory mohou být vzaty v potaz v elektronickém systému odhadu rizika, jako je např. HeartScore ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)).

Přístup k odhadu užitím celkového rizika umožňuje určitou flexibilitu, jestli nelze dosáhnout optimální kontroly jedním rizikovým faktorem, může riziko snížit významnější zlepšení ostatních rizikových faktorů.

## Hladiny rizika

Odhad celkového KVO rizika je kontinuální proměnná. Práh pro definování vysokého rizika je arbitrární a je založen na hladinách rizika, na kterých byl v klinických studiích prokázán benefit. V klinické praxi je nutné zvážit i praktické variace v rámci lokálního zdravotního systému. Odhalení a léčení by měli být nejen pacienti ve vysokém riziku, ale i ti ve středním riziku by měli dostat profesionální rady ohledně životního stylu a v některých případech je nutné užít farmakoterapii ke snížení rizika aterosklerózy.

Nízce rizikovým pacientům by měly být poskytnuty rady k udržení jejich nízké rizikového stavu. Tudiž intenzita preventivních akcí by měla odpovídat pacientovu celkovému riziku. Nejdůležitější faktor celkového KVO rizika je věk, ten je možné vnímat jako míru vystavení ostatním rizikovým faktorům.

Z těchto důvodů pracovní skupina doporučuje následující kategorie rizika a cílů LDL-C, které jsou založeny na dostupných důkazech a v ideálním případě na neomezených zdrojích. Tyto kategorie reprezentují dokonalé podmínky, ale tyto ideály jsou jen vodítka a praktická rozhodnutí musí být adekvátní lokálním podmínkám.

S těmito omezeními ve zřeteli navrhuje hladiny KVO rizika prezentované v Tabulce 21.

**Tabulka 21:** Kategorie kardiovaskulárního rizika

<b>Velmi vysoké riziko</b>	Lidé s některým z následujících případů: Zdokumentované ASKVO, buď klinické, nebo jednoznačné zobrazení. Zdokumentované ASKVO zahrnuje předchozí AKS (IM nebo nestabilní anginu), stabilní anginu, koronární revaskularizaci (PCI, CABG a další postupy tepenné revaskularizace), mozkovou mrtvici a TIA a periferní arteriální onemocnění. Mezi jednoznačně zdokumentované ASKVO při
----------------------------	---



	zobrazování patří ty nálezy, o kterých je známo, že predikují klinické příhody, jako je významný plát na CT koronarografii (nemoc více tepen se stenózami dvou hlavních epikardiálních tepen > 50 %) nebo na ultrazvuku karotid. DM s poškozením cílových orgánů nebo alespoň třemi hlavními rizikovými faktory nebo s časným nástupem, T1DM s dlouhou dobou trvání (> 20 let). Těžká CHRI s eGFR < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ). A vypočtené SCORE ≥ 10 % pro 10leté riziko fatální KVO. FH s ASKVO nebo s jiným významným rizikovým faktorem.
Vysoké riziko	Pacienti s: výrazně zvýšenými jednotlivými rizikovými faktory, zejména CC > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl), nebo KT ≥ 180/110 mmHg. Pacienti s FH bez dalších hlavních rizikových faktorů. Pacienti s DM bez poškození cílového orgánu a s dobou trvání DM ≥ 10 let nebo s jiným rizikovým faktorem. Mírná CHRI (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ). Vypočtené SCORE ≥ 5 % a < 10 % pro 10leté riziko fatální KVO.
Střední riziko	Mladí pacienti (T1DM < 35 let; T2DM < 50 let) s trváním DM < 10 let, bez dalších rizikových faktorů. Vypočtené SCORE ≥ 1 % a < 5 % 10letého riziko smrtelného KVO.
Nízké riziko	Vypočtené SCORE < 1 % 10letého riziko smrtelného KVO.

ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; AKS = akutní koronární syndrom; KT – krevní tlak; CABG = coronary artery bypass graft surgery (koronární bypass); CHRI = chronická renální insuficience; CT = výpočetní tomografie; KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; eGFR = odhadovaná míra glomerulární filtrace; FH = familiární hypercholesterolemie; LDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; IM = infarkt myokardu; PCI = perkutánní koronární intervence; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = diabetes mellitus 1. typu; T2DM = diabetes mellitus 2. typu; CC = celkový cholesterol; TIA = tranzitorní ischemická ataka). Poškození cílových orgánů je definováno jako mikroalbuminurie, retinopatie nebo neuropatie.

## Role neinvazivních kardiovaskulárních zobrazovacích metod v posouzení celkového rizika vzniku kardiovaskulárního onemocnění

Neinvazivní zobrazovací metody mohou detekovat přítomnost, odhadnout rozsah a vyhodnotit klinické konsekvence aterosklerotického cévního poškození. Odhalení kalcifikací koronárních tepen užitím bezkontrastní výpočetní tomografie (CT) poskytuje dobrý odhad aterosklerotické zátěže, která je silně asociována se vznikem KVO příhod. Recentní meta-analýza z pracovní skupiny Amerického oddělení prevence sumarizovala dostupné důkazy ohledně významu netradičních rizikových faktorů k prevenci rizika a zjistila, že ačkoliv neexistují žádné randomizované studie ukazující, že využití CAC zlepšuje prognózu, jeho využití zlepšuje jak rozlišení, tak re-klasifikaci pacientů a jejich onemocnění. Bylo prokázáno, že posouzení karotického nebo femorálního plátu ultrazvukem predikuje vznik KVO příhod

podobně jako CAC, měření karotického poměru tloušťky intima/medie je inferiorní ke CAC skóre a detekci karotického plátu.

U asymptomatických pacientů s nízkým, nebo mírným rizikem, kteří by byli zvažováni ke statinové terapii, posouzení ASKVO zobrazovací metodou může mít vliv na léčbu, a to jak z pohledu lékaře, tak pacienta. Data ze studie MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) ukazují, že 41–57 % jedinců, kteří by byli indikováni ke statinové terapii, mělo nulové CAC skóre a riziko aterosklerotické KVO příhody v následujících deseti letech sledování bylo nízké (1,5–4,9 %). Proti tomu riziko příhod z ASKVO a ischemické choroby srdeční (ICHS) u jedinců s CAC skóre nad 100 Agatsonových jednotek bylo 18,9 a 12,7 na 1000 pacientoroků. V porovnání se strategií léčby všech pacientů bylo využití CAC skóre k vedení dlouhodobé statinové terapie prokázáno jako nákladově efektivní. Je nutné počítat s tím, že CAC skóre je často velmi nízké u pacientů mladších 45 let s těžkou familiární hypercholesterolémií (FH), včetně homozygotní formy (HoFH), a má v této populaci nízkou specificitu.

Posouzení lumenální stenózy koronárních tepen nad 50 % a složení plátu pomocí CT také poskytuje inkrementální, postupnou úpravu stupně rizika proti tradičním stratifikačním modelům. Díky tomu asymptomatické jedince s mírným rizikem, s přítomností CAC skóre nad 100 Agatsonových jednotek a se zátěží karotickým nebo femorálním plátem dle USG může rekalsifikovat do vyšší rizikové kategorie. Tudíž by u těchto pacientů mělo být využití těchto markerů přínosem. (viz Doporučení pro využití zobrazovacích metod k posouzení rizika aterosklerotického KVO níže).

Hodnocení CAC skóre pomocí CT lze zvážit u jedinců s nízkým nebo středním rizikem, u kterých není příslušného cíle LDL-C dosaženo samotnou změnou životního stylu, a farmakologická terapie je zvažována. Použití zobrazovacích technik ke stanovení přítomnosti a rozsahu aterosklerotického vaskulárního poškození u osob s nízkým rizikem, které nejsou zvažovány pro statinovou terapii, není indikováno kvůli nízkému prognostickému výnosu a souvisejícím nákladům a radiačním rizikům při měření CAC skóre, a to zejména mezi nízké rizikovými ženami. Je třeba poznamenat, že CAC skóre se zvyšuje po léčbě statiny; CAC skóre u pacientů léčených statiny by proto mělo být interpretováno s opatrností.

#### Doporučení pro kardiovaskulární zobrazování k hodnocení rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Posouzení arteriální (karotická a/nebo femorální) zátěže aterosklerotickými pláty ultrasonografií by mělo být zvažováno u jednotlivců v nízkém nebo středním riziku.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?
Lze zvážit hodnocení CAC skóre pomocí CT jako modifikátor rizika při hodnocení rizika asymptomatických jedinců v nízkém nebo středním KVO.	B	Ilb	⊕⊕⊕⊖	↑?

#### Intervenční strategie na základě rizika

Tabulka 22 uvádí navrhované intervenční strategie jako funkci celkového KVO rizika a úrovně LDL-C. Tento odstupňovaný přístup je založen na důkazech z více metaanalýz a jednotlivých randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), které ukazují konzistentní a odstupňované snížení rizika ASKVO v reakci na snížení hladin CC a LDL-C (viz Doporučení pro odhad rizika kardiovaskulárních onemocnění, níže).

Tyto údaje ukazují, že vzhledem k tomu, že snížení relativního rizika je úměrné absolutnímu snížení LDL-C a absolutní snížení LDL-C vyplývající z konkrétního léčebného režimu závisí pouze na výchozím LDL-C, při kterékoli dané úrovni základního rizika platí, že čím vyšší je počáteční hladina LDL-C, tím větší je absolutní snížení rizika. Rady ohledně léčby jednotlivými léky jsou uvedeny v části 12.

**Tabulka 22:** Intervenční strategie jako funkce celkového kardiovaskulárního rizika a neléčených hladin cholesterol obsahujících lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL-C)

Total CV risk (SCORE) %		LDL-C					
		55 mg/dl < 1,4 mmo/l	55 až < 70 mg/d 1,4 až < 1,8 mmol/l	70 až < 100 mg/dl 1,8 až < 2,6 mmol/l	100 až < 116 mg/dl 2,6 až < 3,0 mmol/l	116 až < 190 mg/dl 3,0 až < 4,9 mmol/l	≥ 190 mg/dl ≥ 4,9 mmol/l
Pri- mární pre- vence	< 1 nízké riziko	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
	<b>Třída/Level</b>	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A
	<b>Síla/Úroveň</b>	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕
	≥ 1 až < 5 nebo střední riziko	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
	<b>Třída/Level</b>	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A	Ia/A	Ia/A
	<b>Síla/Úroveň</b>	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕
	≥ 5 až < 10 nebo vysoké riziko	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
	<b>Třída/Level</b>	Ia/A	Ia/A	Ia/A	I/A	I/A	I/A
	<b>Síla/Úroveň</b>	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕
	≥ 10 nebo velmi vysoké riziko	Úprava životosprávy	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií

	Třída/Level	Ila/B	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Síla/Úroveň	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕
Sekundární prevence	Velmi vysoké riziko	Úprava životosprávy, zvážit farmakoterapii, pokud nejde upravit životospráva	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií	Úprava životosprávy spolu s farmakoterapií
	Třída/Level	Ila/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Síla/Úroveň	↑?/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕	↑↑/⊕⊕⊕⊕

### Doporučení pro odhad rizika kardiovaskulárních onemocnění

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Pro odhad celkového rizika pomocí systémů odhadu rizika je doporučen systém jako SCORE u asymptomatických dospělých > 40 let bez průkazu KVO, DM, CHRI, familiární hypercholesterolemie nebo LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl).	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby pacienti s vysokým a velmi vysokým rizikem byli identifikováni na základě dokumentovaného KVO, DM, středně závažné až těžké chronické renální insuficience, velmi vysoké úrovně jednotlivých rizikových faktorů, FH nebo vysokého rizika SCORE. Je doporučeno, aby tyto pacienti byli považováni za prioritu pro poradenství a management veškerých rizikových faktorů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Skórovací systémy rizik vyvíjené pro širokou populaci se nedoporučují pro hodnocení rizik u pacientů s DM nebo FH.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓

## Lipidy a lipoproteiny

### Biologická role lipidů a lipoproteinů

Lipoproteiny v plazmě transportují lipidy tkáním k využití, ukládání tuků, vytváření steroidních hormonů a tvorbě žlučových kyselin. Lipoproteiny se skládají z esterifikovaného a neesterifikovaného cholesterolu, triacylglycerolů, fosfolipidů a bílkovinných komponent zvaných apolipoproteiny, které působí jako strukturální součásti, ligandy pro buněčné spoje a enzymové aktivátory, nebo inhibitory.

V krvi existuje šest hlavních lipoproteinů: chylomikrony, nízké denzní lipoproteiny, středně denzní lipoproteiny, velmi nízké denzní lipoproteiny (LDL), Lp(a) a velmi denzní lipoproteiny (HDL) (Tabulka 23 a Doplnkový obrázek 5).

**Tabulka 23:** Fyzické a chemické charakteristiky lidských plazmatických lipoproteinů

	Hustota (g/ml)	Diametr (nm)	TG (%)	Es-tery cho-lestero-ly (%)	FL (%)	Cho-lestero-ly (%)	Apolipoproteiny	
							Hlavní	Ostatní
Chylomi-krony	< 0,95	80–100	90–95	2–4	2–6	1	ApoB-48	ApoA-I, A-II, A-IV, A-V
VLDL	0,95–1,006	30–80	50–65	8–14	12–16	4–7	ApoB-100	ApoA-I, C-II, C-III, E, A-V
IDL	1,006–1,019	25–30	25–40	20–35	16–24	7–11	ApoB-100	ApoC-II, C-III, E
LDL	1,019–1,063	20–25	4–6	34–35	22–26	6–15	ApoB-100	
HDL	1,063–1,210	8–13	7	10–20	55	5	ApoA-I	ApoA-II, C-III, E, M
Lp(a)	1,006–1,125	25–30	4–8	35–46	17–24	6–9	Apo(a)	ApoB-100

Apo = apolipoprotein; HDL = vysoce denzní lipoprotein; IDL = středně denzní lipoprotein; LDL = nízké denzní lipoprotein; Lp(a) = lipoprotein(a); FL = fosfolipidy; TG = triacylglyceroly; VLDL = velmi nízké denzní lipoprotein

### Role lipidů a lipoproteinů v patofyziologii aterosklerózy

Všechny ApoB obsahující lipoproteiny menší než 70 nm v průměru, včetně malých na TG bohatých lipoproteinů a jejich zbytkových částic (remnanty), mohou přejít přes endoteliální bariéru, obzvláště v přítomnosti endoteliální dysfunkce, tam mohou být uchyceny po interakci s extrabuněčnými

strukturami, jako jsou například proteoglykany. ApoB obsahující lipoproteiny uchycené v tepenné stěně iniciují komplexní proces, který vede k ukládání tuků a vytvoření ateromu.

Setrvalá expozice ApoB obsahujícím lipoproteinům vede v průběhu času k uchycení dalších částic a k růstu a progresi aterosklerotického plátu. Lidé s vyššími koncentracemi ApoB obsahujících lipoproteinů jich v průměru retinují v cévních stěnách více a akumulují tuky rychleji, což vede k rychlejšímu růstu a progresi aterosklerotických plátů.

Protože aterosklerotické pláty rostou v průběhu času tím, jak jsou další a další ApoB obsahující částice retinovány, velikost celkové zátěže aterosklerotickými pláty je pravděpodobně determinována jak koncentrací LDL-C, tak ostatních ApoB obsahujících lipoproteinů v krvi a celkovou dobou expozice vůči nim. Tudíž aterosklerotická zátěž jedince je pravděpodobně přímo úměrná kumulativní expozici těmto lipoproteinům.

Nakonec rostoucí zátěž aterosklerotickými pláty ruku v ruce se změnou složení plátů dosáhne kritického bodu, kdy může dojít k ruptuře plátů a k nasedající tvorbě trombu, který akutně obstruuje krevní proud, což vede k nestabilní angině pectoris, infarktu myokardu (IM) nebo ke smrti. Tudíž riziko výskytu akutní ASKVO příhody rapidně vzrůstá s tím, jak je čím dál více ApoB obsahujících lipoproteinů retinováno v cévní stěně a s tím, jak vzrůstá aterosklerotická zátěž. To je důvod k povzbuzení ke zdravému životnímu stylu k udržení nízkých hladin ApoB obsahujících lipoproteinů v průběhu života ke zpomalení progresu aterosklerózy. Také je to vysvětlením pro doporučení léčbou snížit LDL-C a ostatní ApoB obsahující lipoproteiny jak v primární prevenci ASKVO, tak v sekundární prevenci rekurence KVO příhod.

## **Důkazy pro kauzální efekt lipidů a lipoproteinů na riziko vzniku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění**

### **Cholesterol s lipoproteiny nízké denzity a riziko aterosklerózy**

Plazmatická hladina LDL-C je ukazatel množství cholesterolu přenášeného LDL částicemi (zdaleka nejčastějším ApoB obsahujícím lipoproteinem) a je odhadem koncentrace cirkulujícího LDL. Mnoho epidemiologických studií, studií mendeliánské randomizace a RCT konzistentně prokázalo log-lineární vztah mezi absolutními změnami plazmatického LDL-C a rizikem ASKVO. Obdivuhodná konzistence v těchto datech, navíc k biologickým a experimentálním důkazům, dokazuje existenci přesvědčivého kauzálního vztahu ASKVO proporcionálně k absolutní dosažené redukci LDL-C.

Navíc studie mendeliánské randomizace prokázaly, že dlouhodobá expozice nižším hladinám LDL-C je asociována s mnohem nižším rizikem KVO příhod v porovnání s kratší dobou vystavení nižším hladinám LDL-C (jak například dosaženo v RCT). Tato data výrazně podporují koncept, že LDL částice mají jak kauzální, tak kumulativní efekt na riziko ASKVO. Tudíž efekt LDL-C na riziko ASKVO se ukazuje být určen jednak absolutní hladinou a jednak celkovou dobou expozice vůči LDL-C.

Klinický benefit snížení LDL-C je určen redukcí cirkulujících LDL částic, což je odhadováno pomocí ApoB, které je obvykle zrcadleno redukcí cholesterolu přenášeného těmito částicemi. Tudíž klinický benefit léčby snižující LDL-C snížením množství LDL částic bude proporcionální absolutnímu snížení LDL-C, protože v průměru je redukce LDL-C a LDL částic konkordantní. Proti tomu klinický benefit terapie



snižující LDL-C způsobem, který může dramaticky ovlivnit jeho složení, nemusí být proporcionální pozorovanému absolutnímu snížení LDL-C, ale místo toho by byl očekáván proporční absolutní změně v koncentraci LDL částic; měřeno redukcí ApoB.

### **Na triglyceridy bohaté lipoproteiny a riziko aterosklerózy**

Na TG bohaté VLDL částice a jejich remnanty přenášejí většinu cirkulujících TG. Tudiž plazmatická koncentrace TG odpovídá koncentraci cirkulujících ApoB obsahujících na TG bohatých lipoproteinů.

Zvýšené plazmatické hladiny TG jsou asociovány se zvýšeným rizikem ASKVO, ale tato asociace se vynuluje po úpravě na jiný než HDL-C cholesterol, což je odhad celkové koncentrace ApoB obsahujících lipoproteinů. Podobně snížení TG fibráty snižuje riziko KVO příhod stejnou měrou jako léčba snižující LDL-C; pokud se efekt měří na jednotku změny jiného než HDL-C, což poukazuje na skutečnost, že efekt plazmatických TG na ASKVO je zprostředkován změnami v koncentraci na TG bohatých lipoproteinů, což je odhadováno pomocí koncentrace jiného než HDL-C cholesterolu.

Studie mendeliánské randomizace také poukazují na to, že asociace mezi plazmatickými TG a rizikem ICHS může být kauzální, nicméně tyto důkazy je nutné obezřetně interpretovat, protože skoro všechny varianty asociované s TG jsou také asociovány s HDL-C, LDL-C nebo Lp(a). Nedávná studie mendeliánské randomizace demonstruje, že varianty TG snižující lipoproteinové lipázy (LPL) a varianty LDL-C snižujícího LDL receptoru měly stejný efekt na riziko ASKVO na jednotku změny ApoB, což poukazuje na to, že všechny ApoB obsahující lipoproteiny mají stejný vliv na riziko ICHS. Tyto studie dohromady silně poukazují na to, že kauzální efekt na TG bohatých lipoproteinů a jejich remnantů na riziko ASKVO je dán koncentrací cirkulujících ApoB obsahujících částic spíše než jen samotnými TG.

### **Cholesterol s vysoce denzními lipoproteiny (HDL-C) a riziko aterosklerózy**

Nepřímá úměra mezi plazmatickým HDL-C a rizikem vzniku ASKVO je mezi nejvíce konzistentními a reprodukovatelnými asociacemi v observační epidemiologii. Naproti tomu studie mendeliánské randomizace neposkytují přesvědčivé důkazy o tom, že by byl HDL-C kauzálně asociován s rizikem ASKVO. Tyto důkazy je však nutné interpretovat opatrně, protože většina genetických variant asociovaných s HDL-C je asociována s opačnými změnami v TG, LDL-C nebo v obojím, což ztěžuje odhadování efektu HDL-C na riziko ASKVO jen pomocí mendeliánské randomizace. Navíc neexistuje důkaz z randomizovaných studií, že terapeutické zvýšení HDL-C v krvi snižuje riziko KVO příhod. Ve studii dal-OUTCOMES (Effects of Dalcetrapib in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome) zvyšovala léčba inhibitorem cholesterylester transfer proteinu (CETP) HDL-C bez efektu na LDL-C nebo ApoB, ale nesnižovala riziko významných KVO příhod. Podobně ve studii ACCELERATE (Assessment of Clinical Effects of Cholesteryl Ester Transfer Protein Inhibition with Evacetrapib in Patients at a High-Risk for Vascular Outcomes) a REVEAL (Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid Modification) léčba CETP více než zdvojnásobovala hladiny HDL-C, ale nevypadala, že by snižovala riziko ASKVO více, než je očekávaný efekt z lehké redukce hladin ApoB. Navíc několik randomizovaných studií ukázalo, že přímo aplikovaná HDL emetika zvyšují plazmatickou hladinu HDL-C, ale nesnižují progresi aterosklerózy měřenou intravaskulárním ultrazvukem.

Tudíž momentálně neexistuje žádná randomizovaná studie nebo genetický důkaz, který by ukazoval, že zvýšení plazmatického HDL-C by snižovalo riziko ASKVO příhod. Jestli terapie, které mění funkci HDL částic, sníží riziko ASKVO, momentálně není známo.

## Lipoprotein(a) a riziko aterosklerózy

Lp(a) je LDL částice s Apo(a) částí kovalentně navázanou ke své ApoB komponentě. Má méně než 70 nm v průměru a může volně prostupovat přes endoteliální bariéru, kde může být (podobně jako LDL) uchycena, a tím zvyšovat riziko ASKVO. Proaterogenní efekt Lp(a) byl také připisován prokoagulačnímu efektu, protože Lp(a) má podobnou strukturu jako plasminogen, a také jeho prozánětlivému působení prostřednictvím transportovaných oxidovaných fosfolipidů.

Vyšší plazmatická koncentrace Lp(a) je asociována se zvýšeným rizikem ASKVO, ale vypadá to, že je pro většinu lidí mnohem slabším rizikovým faktorem než LDL-C. Proti tomu studie mendeliánské randomizace konzistentně ukazují, že celoživotní vystavení vyšším hladinám Lp(a) je silně a kauzálně asociováno se zvýšeným rizikem ASKVO. Ačkoliv randomizované studie zaměřené na terapie snižující Lp(a) o 20–30 % (včetně niacinu a CETP inhibitorů) neprokázaly, že by snížení Lp(a) redukovalo riziko ASKVO více, než by bylo očekáváno z pozorované redukce v ApoB obsahujících lipoproteinech, recentní data ohledně PCSK9 inhibitorů poukazují na možnou roli snížení Lp(a) v redukcí KVO rizika.

Konflikt těchto důkazů byl pravděpodobně smířen nedávnou studií mendeliánské randomizace, která prokázala, že kauzální efekt Lp(a) na riziko ASKVO je proporční absolutní změně v hladině plazmatického Lp(a). Důležité je, že tato studie také prokázala, že lidé s extrémními hladinami Lp(a) nad 430 nmol/l (nad 180 mg/dl) mohou mít celoživotní riziko ASKVO podobné lidem s heterozygotní formou familiární hypercholesterolémie (HeFH). Protože okolo 90 % Lp(a) jedince je zděděno, extrémně zvýšený Lp(a) může znamenat vrozenou poruchu lipidového metabolismu, která je asociována s extrémně zvýšeným celoživotním rizikem ASKVO a je dvakrát častější než HEFH. Nicméně tato studie a další založené na studii HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) ukázaly, že velké absolutní změny v Lp(a) mohou být potřeba k vytvoření klinicky relevantní redukce rizika ASKVO příhod.

## Laboratorní měření lipidů a lipoproteinů

Měření lipidů a lipoproteinů je využíváno k odhadu rizika ASKVO a k vedení rozhodnutí o léčbě. Kvantifikace plazmatických lipidů může být provedena v celé plazmě a kvantifikace lipoproteinů může být dosaženo změřením jejich proteinové komponenty. Lipoproteiny jsou operativně klasifikovány na základě své hustoty (viz Tabulka 23).

### Měření lipoproteinů

Díky centrální kauzální roli ApoB obsahujících lipoproteinů v iniciaci a progresi aterosklerózy by bylo ideální k odhadu rizika a k vedení léčby provádět přímé měření koncentrace cirkulujících ApoB obsahujících lipoproteinů. Protože všechny ApoB obsahující lipoproteiny včetně VLDL, na TG bohatých remnantních částí a LDL obsahují jedinou molekulu ApoB, přímé měření odhaduje množství aterogenních částic v plazmě.

Standardizované, automatické, přesné a levné metody měření ApoB jsou dostupné. Odběry není nutné provádět nalačno, protože i v postprandiálním stavu, ApoV48 obsahující chylomikrony typicky reprezentují méně než 1 % celkové koncentrace cirkulujících ApoB obsahujících lipoproteinů. Navíc analytický výkon metod měření ApoB obsahujících lipoproteinů je nadřazený výpočtu LDL a jiného než HDL-C cholesterolu.

## Měření lipidů

V klinické praxi není obvykle koncentrace plazmatických lipoproteinů měřena přímo, ale je místo toho odhadována měřením jejich cholesterolového obsahu. CC je u lidí distribuován primárně mezi tři hlavní lipoproteinové třídy: VLDL, LDL a HDL. Menší množství cholesterolu je také obsaženo ve dvou menších lipoproteinových třídách: IDL a Lp(a). Standartní sérový spidogram měří koncentraci CC, HDL-C a TG. Z těchto hodnot může být koncentrace LDL-C odhadnuta.

Plazmatický LDL-C může být přímo měřen za využití enzymatických technik, nebo ultracentrifugací, ale v klinické praxi je nejčastěji vypočítáván Friedewaldovou rovnicí:

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/2.2) \text{ v mmol/l}$$

nebo

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL-C} - (\text{TG}/5) \text{ v mg/dl}$$

Ačkoliv je to pohodlné, Friedewaldovou rovnicí vypočítané hladiny LDL-C mají několik dobře známých litací: (1.) mohou se nakumulovat metodologické chyby, protože rovnice vyžaduje tři separátní analýzy CC, TG, HDL-C; a (2.) je předpokládáno, že poměr cholesterol/TG je konstantní. S vysokými hladinami TG (nad 4,5 mmol/l, nebo nad 400 mg/dl) nelze rovnice užít. Tohle by obzvlášť mělo být bráno na zřetel u odběrů ne na lačno.

K překonání problémů asociovaných s výpočtem LDL-C byly vyvinuty přímé enzymatické metody měření LDL-C. Tyto metody jsou komerčně dostupné jako nástroje připravené k použití pro automatickou analýzu. Definice LDL-C Friedewaldovou rovnicí a přímým měřením je stejná: jiný než HDL cholesterol – VLDL-C, to reprezentuje množství cholesterolu nesené biochemicky definovanými subfrakcemi LDL, IDL a Lp(a).

Pro obecnou populaci má vypočítaný a měřený LDL-C velmi silnou korelaci. Nicméně vypočítaný LDL-C podceňuje LDL-C při koncentracích TG nad 2 mmol/l (177 mg/dl). Podobně na velmi nízkých hladinách LDL-C může být vypočítaný LDL-C zavádějící, obzvlášť při přítomnosti vysokých TG. K zamezení některých z těchto problémů Friedewaldovy rovnice bylo navrženo několik modifikací výpočtu LDL-C, ale zbývá ještě prokázat, jestli tyto modifikace jsou nadřazené k výpočtu KVO rizika Friedewaldově rovnicí samotné. Je důležité poznamenat, že přímé měření LDL-C má také své limitace, včetně systematického bias a nepřesností u pacientů s dyslipidemií, obzvlášť při vysokých hladinách TG.

Jako alternativa vypočítanému LDL-C, non-HDL cholesterol může být vypočítán jako CC – HDL-C a znamená celkové množství cholesterolu přenášeného všemi aterogenními ApoB obsahujícími lipoproteiny, včetně na TG bohatých částic u VLDL a jejich remnantů.

Jsou dostupné různé metody zjišťování hladiny Lp(a). Komplexní molekulární struktura Lp(a) a variace ve velikosti Lp(a) byly výzvou ve vývoji analytických metod pro Lp(a). Dostupné metody jsou různou měrou ovlivněné isoformou Apo(a). Navíc koncentrace Lp(a) je podávána různými metodami buď jako

molární koncentrace (mmol/l), nebo jako hmotnost (mg/dl) a převod mezi molární a hmotnostní koncentrací je závislý jak na velikosti, tak na samotné koncentraci. Tudiž je nutná standardizace mezi metodami k zavedení spolehlivého a reprodukovatelného způsobu stanovení hmotnosti nebo částicového čísla Lp(a).

### Odběr nalačno, nebo ne nalačno?

Tradičně byla analýza krevních lipidů prováděna nalačno. Nedávné systematické studie porovnávající lačně a po jídle odebrané vzorky však ukazují, že existuje jen malý rozdíl ve většině lipidových parametrů. Odběry ne nalačno byly využity ve velkých populačních studiích. Ve většině studií ukazují vzorky odebrané po jídle vyšší hladinu TG o cca 0,3 mmol/l (27mg/dl). Průměrně, a pro většinu jedinců, není tento rozdíl klinicky relevantní. Většina doporučených postupů doporučuje odběr ne nalačno.

Pro obecný screening rizika ne nalačno odebrané vzorky mají minimálně stejnou prognostickou hodnotu, jako vzorky nalačno. Praktičnost odběru ne nalačno převyšuje (včetně lepší akceptace pacienty) potenciální nepřesnost u některých pacientů, ačkoliv stanovení některých důležitých parametrů (např. glukózy nalačno) může být znemožněno. Navíc, i když odběry ne nalačno mohou být ve většině případů s klidem použity, u některých pacientů s metabolickým syndromem (MetS), DM, nebo hypertricylglycerolémií (HTG) musí být vypočtený LDL-C opatrně interpretován.

### Doporučení pro měření lipidů a lipoproteinů k odhadu rizika aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění

Výpočet plazmatického CC je potřeba k výpočtu rizika pomocí SCORE. Využití HDL-C může zpřesnit odhad rizika při použití online kalkulatoru. Tudiž jak CC, tak HDL-C by měl být změřen k odhadu pacientova rizika ASKVO pomocí SCORE systému nebo některého z jiných kalkulatorů (přičemž skoro všechny využívají hodnoty CC a HDL-C).

Plazmatický LDL-C by měl být změřen k odhadu rizika ASKVO, které může být modifikováno LDL-C snižující léčbou, a k odhalení, zda jsou přítomny extrémně zvýšené hladiny LDL-C. Ty znamenají vysoké celoživotní riziko ASKVO díky celoživotnímu kumulativnímu vystavení se působení vysokých hladin aterogenních lipoproteinů, jako je např. u FH. Plazmatický LDL-C může být vypočten nebo změřen přímo.

Plazmatické TG by měly být posouzeny k odhalení lidí, kteří mohou mít vyšší modifikovatelné riziko ASKVO, než by vyplývalo jen z určení LDL-C, a to díky zvýšené koncentraci ApoB obsahujících na TG bohatých lipoproteinů a jejich remnantů. Plazmatické TG by také měly být posouzeny k odhalení lidí, u kterých vypočtený a přímo změřený LDL-C může podceňovat riziko ASKVO podceněním koncentrace LDDL částic, nebo cholesterolu těmito částicemi přenášeného, v krvi, jako je např. u těch, kteří mají velmi nízké hladiny LDL. Toto je obzvláště důležité u pacientů s DM nebo MetS.

Obecně koncentrace LDL-C, non-HDL-C a ApoB spolu velmi korelují. Výsledkem je, že ve většině případů dodávají velmi podobné informace ohledně rizika ASKVO. Nicméně v některých případech, včetně pacientů s elevovanými hladinami TG, DM, obezitou, nebo velmi nízkými dosaženými hladinami LDL-C, vypočtená, nebo přímo měřená hladina LDL-C může podceňovat celkovou koncentraci cholesterolu

přenášeného ApoB obsahujícími lipoproteiny, tudíž i podceňovat riziko ASKVO. U cca 20 % pacientů může být nesoulad mezi měřeními hladinami LDL-C a ApoB.

I při braní v potaz potenciální nepřesnosti měření LDL-C při dyslipidémii u pacientů s velmi nízkými hladinami LDL-C, u pacientů s DM, nebo s vysokými hladinami TG je výpočet jak ApoB, tak non-HDL-C doporučen jako součást rutinní lipidové analýzy k posouzení rizika u pacientů s elevovanými plazmatickými TG. Protože ApoB představuje přesný odhad celkové koncentrace aterogenních částic za všech okolností, je jeho měření preferováno k dalšímu zpřesnění odhadu rizika ASKVO, které je ovlivnitelné lipidy snižující léčbou.

Lp(a) má podobnou strukturu jako plasminogen a váže se k jeho receptoru, což vede ke zvýšené srážlivosti (pro-trombogenní faktor). Výpočet Lp(a) by měl být zváženo alespoň jedenkrát za život, pokud je dostupný, k odhalení pacientů, kteří zdělili extrémně zvýšené hladiny Lp(a) nad 180 mg/dl (nad 430 mmol/l), a tudíž mají vysoké celoživotní riziko ASKVO, které je přibližně ekvivalentní riziku spojenému s HeFH. Navíc tato strategie může identifikovat pacienty s méně extrémními elevacemi Lp(a), kteří mohou mít zvýšené riziko ASKVO, které není reflektováno SCORE systémem, nebo měřeními jiných lipidů či lipoproteinů. Měření Lp(a) klinicky významně zlepšuje klasifikaci hladiny rizika u některých pacientů, a mělo by tudíž být zváženo u lidí, kteří mají desetileté riziko ASKVO poblíž prahu mezi středním a vysokým rizikem.

Doporučení pro měření lipidů a lipoproteinů k odhadu rizika ASKVO je shrnuto níže.

#### Doporučení pro lipidovou analýzu k odhadu rizika kardiovaskulárních onemocnění

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
CC se používá pro odhad celkového KVO rizika pomocí systému SCORE.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Analýza HDL-C se doporučuje pro další zpřesnění odhadu rizik pomocí online systému SCORE.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Jako primární metoda analýzy lipidů pro screening, diagnostiku a léčbu se doporučuje analýza LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Analýza TG se doporučuje jako součást rutinního procesu analýzy lipidů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Vyhodnocení non-HDL-C se doporučuje pro hodnocení rizik zejména u lidí s vysokými hladinami TG, DM, obezitou nebo velmi nízkou hladinou LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Analýza ApoB se doporučuje pro hodnocení rizik zejména u lidí s vysokými hladinami TG, DM, obezitou, metabolickým syndromem nebo velmi nízkými hladinami LDL-C. Může být použita jako alternativa k LDL-C, je-li k dispozici, jako primární měření pro screening, diagnostiku a management a může být upřednostňována před non-HDL-C u lidí s vysokými hladinami TG, DM, obezitou nebo velmi nízkými hladinami LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Měření Lp(a) by mělo být zváženo nejméně jednou za život u každého dospělého člověka, aby bylo možné identifikovat ty, kteří mají zděděné velmi vysoké hladiny Lp(a) > 180 mg/dl (> 430 nmol/l), u nichž může být celoživotní riziko ASKVO ekvivalentní riziku u pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolemií.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

Lp(a) by se mělo brát v úvahu u vybraných pacientů s předčasnou KVO v rodinné anamnéze a při re-klasifikaci u lidí, kteří jsou na hranici mezi středním a vysokým KVO rizikem.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
--	---	-----	------	----

Apo = apolipoprotein; ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; HDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny vysoké denzity; LDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; Lp(a) = lipoprotein(a); SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; CC = celkový cholesterol; TG = triglyceridy (triacylglyceroly).



## Cíle léčby

V přechozích doporučených postupech ESC/EAS a ostatních velkých guidelines zaměřených na léčbu krevního cholesterolu ke snížení KVO rizika u dospělých je kladen silný důraz na snížení LDL-C k prevenci ASKVO. Evropská pracovní skupina se usnesla, že omezení podkladů jen na výsledky RCT sníží potenciál pro prevenci ASKVO. Je to souhra mnoha různých přístupů (od základní vědy, klinického pozorování, genetiky, epidemiologie, po RCT atp.), což přispívá k pochopení příčin ASKVO a možnosti jejich prevence. Pracovní skupina si je vědoma omezení některých zdrojů důkazů a akceptuje, že nebyly provedeny RCT systematicky porovnávající jednotlivé cíle LDL-C, ale zdá se jí nutné podívat se na celkové množství důkazů. Zvláštní pozornost byla věnována výsledkům metaanalýz potvrzujícím závislost snížení ASKVO pomocí LDL-C redukující terapie na dávce; čím větší byla absolutní redukce v LDL-C, tím větší bylo snížení KVO rizika. Benefit snížení LDL-C není specifický pro statinovou terapii. Nebyla definována žádná hladina LDL-C, pod níž by docházelo k poškození pacienta.

Existuje významná interindividuální variabilita v reakci LDL-C na dietní a medikamentózní opatření, což je tradičně bráno jako základ individuálního přístupu. Celkové KVO riziko by mělo být stanoveno individuálně a toto je možné lépe specifikovat, pokud jsou určeny cíle. Využití cílů může také prospět komunikaci pacient-doktor. Využití přístupu s důrazem na cíle je považováno za opatření ke zvýšení adherence, ačkoliv toto tvrzení ještě nebylo s konečnou platností dozkoumáno. Ze všech těchto důvodů evropská pracovní skupina ponechává důraz na cíle v managementu lipidů a tyto cíle je nutné stanovit podle celkového KVO rizika. Existují také důkazy ukazující na to, že snížení LDL-C pod cílové hodnoty předchozích guidelines ESC/EAS je asociováno s méně ASKVO příhodami. Tudíž se zdá oprávněné snížit LDL-C, jak jen to je možné, alespoň u pacientů ve vysokém KVO riziku. Z těchto důvodů je stanovena minimální redukce o 50 % LDL-C spolu se splněním individualizovaného cíle.

Lipidové cíle jsou součástí komprehensivní strategie redukce KVO rizika a jsou sumarizovány v Tabulce 24. Důvody pro nelipidové cíle jsou podány ve Společných doporučených postupech prevence ESC z roku 2016.

**Tabulka 24:** Cíle léčby pro prevenci kardiovaskulárních onemocnění

Kouření	Žádné vystavení se tabáku v jakékoliv formě.
Dieta	Zdravá dieta s nízkým množstvím nasycených tuků se zaměřením na celozrnné produkty, zeleninu, ovoce a ryby.
Fyzická aktivita	3,5–7 hodin středně namáhavé fyzické aktivity za týden, nebo 30–60 min většinu dnů.
Tělesná hmotnost	BMI 20–25 kg/m <sup>2</sup> a obvod pasu < 94 cm (muži) a < 80 cm (ženy).
Krevní tlak	< 140/90 mmHg. <sup>a</sup>
LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> <li>Velmi vysoce rizikový v primární, nebo v sekundární prevenci:</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapeutický režim, který dosáhne více než 50 % redukce LDL-C od počáteční hodnoty a cílového LDL-C pod 1,4 mmol/l (&lt; 55 mg/dl).</li> <li>• Bez léčby statiny: toto si pravděpodobně vyžádá intenzivní LDL-C snižující terapii.</li> <li>• Současná LDL-C snižující terapie: je nutné zvýšit intenzitu terapie.</li> <li>• <b>Vysoké riziko:</b> Terapeutický režim, který dosáhne více než 50 % redukce LDL-C od počáteční hodnoty<sup>b</sup> a cílového LDL-C pod 1,8 mmol/l (&lt; 70 mg/dl).</li> <li>• <b>Střední riziko:</b> Cíl pod &lt; 2,6 mmol/l (&lt; 100 mg/dl).</li> <li>• <b>Nízké riziko:</b> Cíl pod &lt; 3,0 mmol/l (&lt; 116 mg/dl).</li> </ul>
Non-HDL-C	Sekundární cíle pro non-HDL-C jsou < 2,2, 2,6, and 3,4 mmol/l (< 85, 100, a 130 mg/dl) pro velmi vysoké, vysoké a střední riziko.
ApoB	Sekundární cíle ApoB jsou < 65, 80, a 100 mg/dl pro velmi vysoké, vysoké a střední riziko.
Triacylglyceroly	Žádný cíl, ale pod 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl) indikuje nízké riziko a vyšší hladiny indikují zvýšenou pozornost ostatním rizikovým faktorům.
Diabetes	HbA1c: < 7 % (< 53 mmol/mol).

a Nižší hodnoty jsou doporučovány pro většinu léčených jedinců, pokud terapii dobře tolerují.

b Termín „počáteční hodnota“ znamená hladina LDL-C u osoby, která nebere žádnou lipidy snižující medikaci, nebo extrapolovaná základní hodnota pro ty, kteří na medikaci jsou.

Přístup s důrazem na cíle k lipidovému managementu je primárně zaměřen na snížení aterosklerotického rizika výrazným snížením LDL-C na hladiny, čehož bylo dosaženo nedávnými velkými studiemi PCSK-9 inhibitorů. Tudíž pro pacienty ve velmi vysokém riziku, ať už v sekundární, nebo (vzácněji) v primární prevenci, redukce LDL-C o více než 50 % počáteční hodnoty a cíl pod 1,4 mmol/l (pod 55 mg/dl) je doporučováno. Pro pacienty s ASKVO, kteří zažijí druhou cévní příhodu během 2 let (ne nutně stejného typu jako první příhoda) během maximální tolerované statinové terapie, by měl být zvážen cíl LDL-C pod 1 mmol/l. Pro pacienty ve vysokém KVO riziku je doporučena redukce LDL-C o více než 50 % počáteční hodnoty a cílové LDL pod 1,8 mmol/l (pod 70 mg/dl). U pacientů ve středním riziku by mělo být zváženo cílové LDL-C pod 2,6 mmol/l (pod 100 mg/dl) a u lidí s nízkým KVO rizikem by měla být zvážena cílová hladina LDL-C pod 3 mmol/l (viz Doporučení pro léčebné cíle pro cholesterol obsahující nízce denzní lipoproteiny níže a Doplnková tabulka 2).

#### Doporučení pro léčebné cíle pro cholesterol obsahující nízce denzní lipoproteiny

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
V sekundární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem se doporučuje snížení LDL-C o $\geq 50\%$ proti výchozímu a cílová hladina LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
V primární prevenci u jedinců s velmi vysokým rizikem, ale bez FH, se doporučuje snížení LDL-C $\geq 50\%$ proti výchozímu a cílová hodnota LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
V primární prevenci u jedinců s FH ve velmi vysokém riziku je třeba zvážit snížení LDL-C $\geq 50\%$ proti výchozímu stavu a cílovou hladinu	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?

LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).				
Pro pacienty s ASKVO, u kterých se vyskytne druhá cévní příhoda do 2 let (ne nutně stejného typu jako první příhoda) při maximální tolerované terapii založené na statinech, může být zvážen cíl LDL-C < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl).	<b>B</b>	<b>IIb</b>	⊕⊕⊕⊖	↑?
U pacientů s vysokým rizikem je doporučeno snížení LDL-C ≥ 50 % proti výchozím hodnotám a cílová hladina LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).	<b>A</b>	<b>I</b>	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U jedinců se středním rizikem by měla být zvážena cílová hladina LDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl).	<b>A</b>	<b>IIa</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?
U jedinců s nízkým rizikem může být zvážena cílová hodnota LDL-C < 3,0 mmol/l (< 116 mg/dl).	<b>A</b>	<b>IIb</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?

Sekundární cíle jsou také modifikovány odvozením pro non-DL-C a pro ApoB; mají střední důležitost, protože nebyly studovány v RCT. Specifický cíl pro non-HDL-C by měl být o 0,8 mmol/l (30 mg/dl) vyšší, než odpovídající cíl LDL-C; úprava lipidy snižující medikace v souladu s těmito sekundárními cíli by měla být zvážena u pacientů ve velmi vysokém KVO riziku po dosažení cíle LDL-C, ačkoli klinické výhody tohoto přístupu se zvážením výsledků musí být ještě prozkoumány. Když jsou použity sekundární cíle, doporučení jsou: (1.) non-HDL-C < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl), < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl), a < 3,4 mmol/l (< 130 mg/dl) u lidí ve velmi vysokém, vysokém a středním KVO riziku; a (2.) ApoB < 65 mg/dl, < 80 mg/dl, a < 100 mg/dl u lidí ve velmi vysokém, vysokém a středním KVO riziku.

K dnešnímu dni nebyly definovány žádné specifické cíle pro HDL-C či TG v klinických studiích, ačkoliv snížení HDL-C předvídá regresi aterosklerózy a nízký HDL-C je asociován s více příhodami a vyšší mortalitou na ischemickou chorobu srdeční (IČHS) i při nízkých hladinách LDL-C. Lékaři by měli využít klinického úsudku při zvažování další intenzifikace terapie u pacientů ve vysokém nebo velmi vysokém celkovém KVO riziku.

## Životosprávní opatření ke zlepšení krevního lipidogramu

Zásadní role nutriční v prevenci ASKVO byla studována extenzivně. Dietní faktory ovlivňují vznik KVO buď přímo, nebo přes jejich vliv na tradiční rizikové faktory jako např. krevní lipidy, KT, nebo hladinu glukózy.

Přesvědčivé důkazy kauzální asociace mezi stravou a rizikem ASKVO je nicméně dostupná z randomizovaných studií „metabolického oddělení“, které ukazují, že vysoký příjem nasycených tuků způsobuje zvýšení koncentrace LDL-C a dále z kohortových studií, studií genetické epidemiologie a randomizovaných studií ukazujících, že vysoké hladiny LDL-C způsobují ASKVO.

Nedostatečný soulad mezi studiemi je způsobený metodologickými problémy (obzvláště neadekvátní velikosti souborů, nebo krátké trvání studie) a obtížemi ve vyhodnocení vlivu jediného dietního faktoru nezávisle na ostatních. Ve skutečnosti není příhodné přisuzovat zdravotní efekt jídla jen jediné jeho komponentě, protože jídla jsou vždy směsí různých nutrientů. Navíc jestli energetický příjem musí zůstat konstantní, příjem méně jednoho makronutrientu nutně vyžaduje zvýšení příjmu jiného. Kvalita náhrady (například nenasycené tuky za výrazně zpracované obiloviny) může ovlivnit pozorovaný efekt výrazně měnící dopad na zdraví nahrazeného nutrientu. Tyto limitace radí opatrnost v interpretaci výsledků RCT, nebo i metaanalýz RCT ve spojitosti s efektem jediné dietní změny na ASKVO.

K překonání, alespoň částečnému, těchto obtíží byl v posledních letech výzkum výživy zaměřen na vztah mezi ASKVO a na jídla a dietními vzory, spíše než jen na samotné nutrienty. Konzistentní důkazy z epidemiologických studií indikují, že vyšší spotřeba neškrbové zeleniny, ořechů, luštěnin, ryb, rostlinných olejů, jogurtu a celozrnných obilovin spolu s nižším příjmem červeného a zpracovaného masa, jídel bohaté na zpracované sacharidy a sůl je asociována s nižší incidencí KVO příhod. Dále toto indikuje, že nahrazení živočišných tuků, včetně tuků z mléčných výrobků, rostlinnými zdroji tuků a polynenasycenými mastnými kyselinami (PUFA) může snižovat riziko KVO.

Dietní vzorce, které byly extenzivně zkoumány, jsou DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) dieta, obzvláště v souvislosti s kontrolou KT, a středomořská dieta; obojí bylo prokázáno jako efektivní ve snížení KVO rizikových faktorů a možná i přispívají k prevenci ASKVO. Nejrelevantnější rozdíl mezi středomořskou a DASH dietou je důraz té první na extra panenský olivový olej. Středomořská dieta je v epidemiologických studiích asociována se sníženou incidencí KVO a ostatních neinfekčních chorob a byla prokázána v RCT jako efektivní ve snížení KVO příhod v primární i sekundární prevenci. Obzvláště studie PREDIMED (Prevención con Dieta Mediterránea) indikuje, že účastníci přiřazení ke středomořské dietě, doplněné extra panenským olivovým olejem, nebo ořechy, měli signifikantně nižší (okolo 30 %) incidenci závažných KVO příhod ve srovnání s těmi, kteří byli na nízkotučné dietě.

V souhrnu: i přes výsledky studie PREDIMED a několika dalších intervenčních studií s end-pointy ASKVO, které podporují zdravý životní styl k prevenci ASKVO, RCT nereprezentují jediný zdroj, na který by se dietní doporučení měla spoléhat. Také musí být založeny na kombinaci velkých observačních kohortových studiích a relativně krátkodobých randomizovaných studiích majících jako výsledek zástupné rizikové faktory (jako krevní lipidy).

Tabulka 25 sumarizuje současné dostupné důkazy vlivu změn životního stylu a funkční stravy na lipoproteiny, indikující škálu efektu a hladinu důkazů ve spojitosti s vlivem na specifickou třídu

lipoproteinů; z důvodů naznačených výše nejsou hladiny důkazů založeny na RCT s end-pointy ASKVO. Kromě toho v rámci Doporučených postupů k managementu dyslipidémie je informace ohledně potenciálního zlepšení krevního lipidogramu dietními opatřeními klinicky relevantní i přes absenci jasného průkazu KVO benefitů.

**Tabulka 25:** Dopad specifických změn životního stylu na hladiny lipidů

	Efekt	Úroveň důkazu	
		ESC	GRADE
<b>Intervence životního stylu ke snížení hladin TC a LDL-C</b>			
Vyvarujte se trans-tukům v potravě.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte nasycené tuky v potravě.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Zvyšte obsah vlákniny ve stravě.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Používejte funkční potraviny obohacené o fytosteroly.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Používejte doplňky stravy z červené kvasnicové rýže.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte nadměrnou tělesnou hmotnost.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte cholesterol v potravě.	+	B	⊕⊕⊕⊖
Zvyšte objem pravidelné fyzické aktivity.	+	B	⊕⊕⊕⊖
<b>Intervence životního stylu ke snížení hladin lipoproteinů bohatých na TG</b>			
Snižte nadměrnou tělesnou hmotnost.	+	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte příjem alkoholu.	+++	A	⊕⊕⊕⊕
Zvyšte objem pravidelné fyzické aktivity.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte celkové množství sacharidů v potravě.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Používejte doplňky n-3 polynenasycených tuků.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte příjem mono- a disacharidů.	++	B	⊕⊕⊕⊖
Nahradte nasycené tuky mono- nebo více nenasycenými tuky.	+	B	⊕⊕⊕⊖
<b>Intervence životního stylu ke zvýšení hladin HDL-C</b>			
Vyvarujte se trans-tuků ve stravě.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Zvyšte objem obvyklé fyzické aktivity.	+++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte nadměrnou tělesnou hmotnost.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Snižte dietní sacharidy a nahradte je nenasycenými tuky.	++	A	⊕⊕⊕⊕
Mírná konzumace u těch, kdo požívají alkohol, může pokračovat.	++	B	⊕⊕⊕⊖
Přestaňte kouřit.	+	B	⊕⊕⊕⊖
Škála efektu (+++ ≥ 10 %, ++ = 5–10 %, + ≤ 5 %) a úroveň důkazů referují k dopadu každého dietního opatření na hladinu specifické třídy lipoproteinů v krvi.			

HDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny vysoké denzity; LDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; CC = celkový cholesterol; TG = triglyceridy (triacylglyceroly).

## Vliv životasprávných opatření na celkový cholesterol a hladinu nízce denzních lipoproteinů obsahujících cholesterol (LDL)

Nasyčené mastné kyseliny (The saturated fatty acids – SFA) jsou dietní faktor s největším vlivem na LDL-C (nárůst o 0,02–0,04 mmol/l nebo 0,8–1,6 mg/d, LDL-C na každé 1 % energie pocházející z nasycených tuků). Kvantitativně, ze stravy pocházející trans mastné kyseliny mají podobný efekt na LDL-C jako nasycené mastné kyseliny; nicméně nasycené mastné kyseliny zvyšují i HDL-C, trans mastné kyseliny jej snižují. Trans nenasycené mastné kyseliny se nacházejí v omezeném množství (obvykle méně než 5 % celkového tuku) v mléčných výrobcích a v mase přežvýkavců. „Částečně hydrogenované mastné kyseliny“ průmyslového původu jsou hlavním zdrojem trans mastných kyselin ve stravě; průměrná spotřeba trans mastných kyselin se pohybuje od 0,2 do 6,5 % celkového příjmu energie u různých populací. Ukázalo se, že na nenasycené tuky bohaté oleje ze světlice, slunečnice, řepky, lnu, kukuřice, oliv, nebo sóji snižují hladinu LDL-C (o 0,2–0,42 mmol/l), když slouží jako náhrada jídel bohatých na nasycené mastné kyseliny jako sádlo nebo máslo.

Snížení tělesné hmotnosti má také vliv na CC a hladinu LDL-C, ale velikost efektu je nízká: u obézních lidí je pozorováno snížení koncentrace LDL-C o 0,2 mmol/l (8 mg/dl) na každých 10 kg redukované hmotnosti. Redukce hladiny LDL-C indukovaná pravidelným cvičením je ještě menší. Benefity snížení hmotnosti a fyzického cvičení na KVO rizikový profil mají pravděpodobně dopad spíše na ostatní rizikové faktory, obzvláště hypertenzi a diabetes.

Tabulka 26 shrnuje možné druhy jídla ke snížení CC a hladiny LDL-C. Díky kulturní diverzitě evropské populace by měly být převedeny do praktických vzorců chování a brány v potaz lokální zvyky a socio-ekonomické faktory.

**Tabulka 26:** Druhy jídel ke snížení cholesterol obsahujících nízce denzních lipoproteinů a zlepšení celkového lipidového profilu

	Preferováno	Konzumovat střídmě	Co volit vzácně v omezeném množství
Obiloviny	Celozrnné	Zpracovaný chléb, rýže a těstoviny, sušenky, kukuřičné lupínky	Sladké pečivo, muffiny, koláče či croissanty
Zelenina	Syrová a vařená zelenina	Brambory	Zelenina připravená na másle, nebo smetaně
Luštěniny	Čočka, fazole, fava fazole, hrášek, cizrna, sója		



	Preferováno	Konzumovat střídavě	Co volit vzácně v omezeném množství
Ovoce	Čerstvé a mražené ovoce	Sušené ovoce, džemy, marmelády, kandované ovoce, sorbety, mražené nanuky a ovocný džus	
Sladkosti a sladidla	Nekalorické sladidla	Sacharóza, med, čokoláda, sladkosti/cukrovinky	Dorty, zmrzliny, fruktóza, slazené nápoje
Maso a ryby	Málo tučné a olejnaté ryby, drůbež bez kůže	Libové hovězí, jehněčí, vepřové a telecí, mořské plody, korýši	Párky, salámy, slanina, žebra, hot-dogy, vnitřnosti
Mléčné výrobky a vejce	Odtučněné mléko a jogurty	Nízkotučné mléko, nízkotučné sýry a ostatní mléčné výrobky, vejce	Normální sýr, smetana, plnotučné mléko a jogurt
Kuchyňské tuky a omáčky	Ocet, hořčice, netučné omáčky	Olivový olej, netropické rostlinné oleje, měkké margaríny, salátové omáčky, majonéza, kečup	Trans tuky a tuhé margaríny (úplně se jim vyhnout), palmový a kokosový olej, máslo, sádlo, tuk ze slaniny
Ořechy/semena		Všechny, nesolené	Kokos
Způsoby vaření	Grilování, vaření, dušení	Smažení na čínský způsob	Smažení

## Vliv životních opatření na hladinu triacylglycerolů

Snížení hmotnosti zlepšuje insulinovou senzitivitu a snižuje hladinu TG. Pravidelná fyzická aktivita snižuje krevní hladinu TG více, než je jen efekt redukce hmotnosti. Konzumace alkoholu má významný efekt na hladinu TG, obzvláště u lidí s HTG. Negativní vliv stravy bohaté na sacharidy na TG se vyskytuje hlavně, když jsou konzumována jídla bohatá na zpracované sacharidy, tento vliv je mnohem menší, pokud základ stravy tvoří na vlákninu bohatá jídla s nízkým glykemickým indexem. Toto je obzvláště vyjádřeno u lidí s DM nebo MetS.

Pravidelná konzumace významných množství (více než 10 % energie) fruktózy přispívá ke zvýšení TG, a to obzvláště u lidí s HTG, eno abdominální obezitou. Tyto efekty jsou závislé na dávce; s pravidelnou konzumací fruktózy mezi 15 a 20 % celkového příjmu energie se plazmatické hladiny TG zvýší o až 30–40 %. Sacharóza, disacharid obsahující glukózu a fruktózu, je významným zdrojem fruktózy ve stravě.

## Vliv životního stylu na hladinu cholesterol obsahujících vysoce denzních lipoproteinů

Snížení hmotnosti zvyšuje hladinu HDL-C, redukce tělesné hmotnosti o každý kilogram vede k nárůstu o 0,01 mmol/l (0,4 mg/dl), až dojde ke stabilizaci hmotnosti. Aerobní fyzická aktivita, například 25–

30 km rychlejší chůze na týden (nebo ekvivalentní pohyb), může zvýšit hladinu HDL-C o 0,08–0,15 mmol/l (3,1–6 mg/dl). Zanechání kouření také přispívá k nárůstu HDL-C, pokud nedojde ke zvýšení hmotnosti.

## Životosprávné opatření ke zlepšení krevního lipidového profilu

Snížení LDL-C je primárním cílem k redukci KVO rizika, a tudíž si zasluhuje speciální důraz při posuzování životosprávných opatření. Dieta doporučená pro obecnou populaci, a obzvláště pro lidi se zvýšeným KVO rizikem, může také modifikovat krevní TG a hladinu HDL-C (Tabulka 9). Tato sekce se zaměřuje na dietní a ostatní životosprávné faktory, které mohou být zavedeny ke zlepšení celkového lipidového profilu.

### Snížení hmotnosti a fyzická aktivita

Protože nadváha, obezita a obzvláště abdominální adipozita často přispívají k dyslipidémii, u lidí s nadváhou, nebo abdominální adipozitou by měl být kalorický příjem snížen a energetický výdej zvýšen.

U případů s nadváhou i jen mírné (5–10 % tělesné hmotnosti) snížení tělesné hmotnosti zlepšuje lipidový profil a pozitivně ovlivňuje ostatní KVO rizikové faktory, které jsou často přítomné u pacientů s dyslipidémií. Ačkoliv je známý pozitivní vliv snížení hmotnosti na metabolické a zástupné markery, benefit snížení hmotnosti na mortalitu a KVO příhody je méně jasný.

Snížení hmotnosti může být dosaženo snížením konzumace na energii bohatých jídel, což povede ke kalorickému deficitu 300–500 kcal/den. Tato intervence by měla kombinovat stravu a cvičení; tento přístup také vede k největšímu zlepšení ve fyzickém výkonu a kvalitě života a omezuje ztrátu ve svalové a kostní hmotě, obzvláště u starších lidí. Je vždy vhodné doporučovat lidem s dyslipidémií zahájení pravidelné fyzické aktivity mírné intenzity po dobu alespoň 30 minut za den, i pokud nemají nadváhu.

### Tuky ve stravě

Co se týče stravy, je vyhýbání se konzumaci trans-tuků klíčové opatření prevence KVO. Trans mastné kyseliny produkované částečnou hydrogenací rostlinných olejů představují 80 % celkového příjmu. Díky úsilí vyvíjenému v různých částech světa se příjem transmastných kyselin za posledních 10–15 let výrazně snížil.

Pokud jde o nasycené tuky, jejich spotřeba by měla být < 10 % celkového kalorického příjmu a měla by být dále snížena (< 7 % energie) v přítomnosti hypercholesterolemie. Pro většinu lidí je přijatelné široké rozmezí celkového příjmu tuků a bude záviset na individuálních preferencích a vlastnostech. Avšak příjem tuků > 35–40 % kalorií je obecně spojen se zvýšeným příjmem jak nasycených tuků, tak kalorií. Naopak nízký příjem tuků a olejů zvyšuje riziko nedostatečného příjmu vitamínu E a esenciálních mastných kyselin a může přispět ke snížení HDL-C.

Příjem tuků by měl pocházet převážně ze zdrojů mononenasycených mastných kyselin, včetně n-6 a n-3 PUFA. Není k dispozici dostatek údajů pro vydání doporučení ohledně optimálního poměru n-3 a n-6 mastných kyselin. Příjem cholesterolu ve stravě by měl být snížen (< 300 mg/den), a to zejména u lidí s vysokou hladinou cholesterolu v plazmě.

## Sacharidy a vláknina ve stravě

Sacharidy ve stravě mají „neutrální“ účinek na LDL-C, ačkoli má nadměrná spotřeba nežádoucí účinky na hladiny TG a HDL-C v plazmě. Vláknina (zejména rozpustného typu) – která je přítomna v luštěninách, ovoci, zelenině a celozrnných cereáliích (například oves a ječmen) – má hypocholesterolemický účinek a představuje dobrou dietní náhražku nasycených tuků, aby byly maximalizovány účinky stravy na hladiny LDL-C a minimalizovaly se nežádoucí účinky stravy s vysokým obsahem sacharidů na jiné lipoproteiny.

Příjem sacharidů by se měl pohybovat mezi 45–55 % celkového příjmu energie, protože jak vyšší, tak i nižší procento sacharidových diet je spojeno se zvýšenou mortalitou. Tukem modifikovaná strava, která poskytuje 25–40 g denně celkové vlákniny, včetně  $\geq 7$ –13 g rozpustné vlákniny, je dobře snášena, účinná a doporučuje se pro kontrolu lipidů v plazmě; naopak neexistuje doporučení pro dietu s velmi nízkým obsahem sacharidů.

Příjem přidaného cukru by neměl překročit 10 % celkové energie (kromě množství přítomného v přírodních potravinách, jako je ovoce a mléčné výrobky); větší omezení týkající se cukrů může být užitečné pro ty, kteří potřebují zhubnout nebo s vysokými hodnotami TG v plazmě, MetS nebo DM. Slazené nápoje by měly být konzumovány s mírou u běžné populace a měly by být drasticky omezeny u jedinců se zvýšenými hodnotami TG nebo s abdominální adipositou. Prospektivní studie PURE (The Prospective Urban Rural Epidemiology) byla rozsáhlá epidemiologická kohortová studie 135 335 přihlášených jednotlivců, která probíhala v 18 zemích a využívala dotazníky o frekvenci stravování. Celkový tuk a typy tuků nebyly spojeny s úmrtností na KVO, IM nebo KVO mortalitou, zatímco nasycený tuk měl inverzní souvislost s mozkovou mrtvicí. Avšak metaanalýza epidemiologických studií, včetně studie PURE, prokázala vztah tvaru U mezi příjmem sacharidů a úmrtností: strava spojená s nejvyšší mírou úmrtnosti měla příjem sacharidů  $> 70$  % a  $< 40$  % energie. Minimální riziko bylo pozorováno v případech, kdy příjem sacharidů byl mezi 45–55 % celkového příjmu energie.

## Alkohol

Za mírnou dávku alkoholu považujeme konzumaci [ $\leq 10$  g/den (1 jednotka) pro muže a ženy] je přijatelná pro ty, kdo pijí alkoholické nápoje, pokud nejsou hladiny TG zvýšeny.

## Kouření

Odvykání kouření má jasné výhody, pokud jde o celkové riziko KVO, zejména na hladinu HDL-C.

## Doplňky stravy a funkční potraviny pro léčbu dyslipidemií

Vyhodnocení „funkčních potravin“ pro nutriční zahrnuje nejen hledání klinických důkazů o příznivých účincích souvisejících se zlepšením zdraví nebo snížením rizika onemocnění, ale také průkaz dobré snášenlivosti. Celkově lze říct, že dostupné důkazy o funkčních potravinách jsou v této oblasti doposud neúplné; hlavní problém je absence intervenčních pokusů založených na stravě s dostatečným trváním, aby mohla být relevantní pro posouzení průběhu dyslipidémie a KVO.

## Fytosteroly

Hlavními fytosteroly jsou sitosterol, kampesterol a stigmasterol; vyskytují se přirozeně v rostlinných olejích a v menším množství v zelenině, čerstvém ovoci, ořechách, zrní a luštěninách. Příjem rostlinných sterolů v potravě se pohybuje v rozmezí od 250 mg/den v severní Evropě do 500 mg/den ve středomořských zemích. Fytosteroly soutěží s cholesterolem o intestinální absorpci, čímž modulují hladiny CC.

Denní spotřeba 2 g fytosterolů může u lidí účinně snížit hladiny CC a LDL-C o 7–10 % (s určitým stupněm heterogenity mezi jednotlivci), zatímco má malý nebo žádný účinek na hladiny HDL-C a TG. Dosud však nebyly provedeny žádné studie o následném účinku na KVO. Na základě snížení LDL-C a nepřítomnosti nepříznivých signálů lze uvažovat o funkčních potravinách s rostlinnými steroly/stanoly ( $\geq 2$  g/den s hlavním jídlem):

- 1) U jedinců s vysokou hladinou cholesterolu při středním nebo nízkém globálním KVO riziku, kteří nesplňují podmínky pro farmakoterapii;
- 2) jako doplněk k farmakologické terapii u vysoce a velmi vysoce rizikových pacientů, kteří nedosáhnou cílů LDL-C na statinech nebo nemohli být léčeni statiny;
- 3) u dospělých a dětí (ve věku  $> 6$  let) s FH, v souladu se současnými doporučeními.

## Monacolin a červená fermentovaná (kvasnicová) rýže

Červená kvasnicová rýže (RYR) je zdrojem fermentovaného pigmentu, který se v Číně po staletí používá jako potravinářské barvivo a zvýrazňovač chuti. Hypcholesterolemické účinky RYR souvisejí s mechanismem podobným statinům, inhibicí hydroxymethylglutaryl-koenzymu A (HMG-CoA) reduktázy, monakolinů, které představují bioaktivní složku. Různé komerční přípravky RYR mají různé koncentrace monakolinů a snižují hladiny CC a LDL-C v různém rozsahu, ale spotřebitel to nedokáže rozlišit. Dlouhodobá bezpečnost pravidelné konzumace těchto produktů nebyla navíc plně zdokumentována a byly nalezeny bezpečnostní problémy kvůli možné přítomnosti kontaminujících látek v některých přípravcích. Byly také hlášeny vedlejší účinky, jako jsou účinky pozorované u statinů.

V jediné dostupné RCT u pacientů s ASKVO snížil částečně purifikovaný extrakt RYR opakující se KVO příhody o 45 %. Klinicky relevantní hypocholesterolemický efekt (až 20% snížení) přípravků s RYR byl pozorován v případě podávání jednou denně v dávce 2,5–10 mg monakolinu K. Nutraceutika obsahující čištěný RYR mohou být zvažována u lidí se zvýšenými koncentracemi cholesterolu v plazmě, kteří vzhledem ke svému globálnímu riziku KVO riziku nejsou zatím vhodní k léčbě statiny. Existuje však potřeba lepší regulace doplňků s RYR. Měly by být zavedeny informace týkající se přesného složení těchto produktů, množství jejich složek a čistoty.

## Vláknina ve stravě

Dostupné důkazy konzistentně prokazují účinek  $\beta$ -glukanů, viskózních vláken z ovsy a ječmene na snížení CC a LDL-C. Potraviny obohacené vlákninou nebo podobnými doplňky jsou dobře tolerovány, jsou účinné a doporučují se ke snižování LDL-C. Avšak dávkování potřebné k dosažení klinicky relevantního snížení hladin LDL-C o 3–5 % se pohybuje od 3–10 g za den podle konkrétního typu vlákniny.

## Sója

Účinek sóji na snižování cholesterolu se obecně připisuje obsahu isoflavonu a fytoestrogenů, který se postupně zvyšuje s rostoucím stupněm zpracování sóji. Sójový protein byl také shledán schopným vyvolat mírné snížení LDL-C při nahrazení živočišných bílkovin. To se však nepotvrdilo, když byly vzaty v úvahu změny v jiných složkách výživy.

## Polikosanol a berberin

Polikosanol je přírodní směs alifatických alkoholů s dlouhým řetězcem extrahovaných primárně z vosku z cukrové třtiny. Studie ukazují, že polikosanol z cukrové třtiny, rýže nebo pšeničných klíčků nemá významný vliv na LDL-C, HDL-C, TG, ApoB, Lp(a), hladiny homocysteinu, vysoce citlivého C-reaktivního proteinu, fibrinogenu nebo hladinu krevních koagulačních faktorů.

Pokud jde o berberin, nedávná metaanalýza vyhodnotila jeho účinky na plazmatické lipidy u lidí. Srovnávací hodnocení užívání berberinu a změny životního stylu nebo placebo ukázalo, že ve skupině berberinů byly hladiny LDL-C a plazmatické TG účinněji sníženy než v kontrolní skupině. Kvůli nedostatku vysoce kvalitních randomizovaných klinických studií však musí být účinnost berberinu pro léčbu dyslipidémie dále validována. Navíc je biologická dostupnost různých berberinových přípravků předmětem debaty.

## n-3 nenasycené mastné kyseliny

Důkazy z observačních studií ukazují, že konzumace ryb (nejméně dvakrát týdně) a jídel ze zeleniny, bohatých na n-3 mastné kyseliny (kyselina  $\alpha$ -linoleová je přítomna v ořechách, některé zelenině a některých olejích ze semen) je spojena s nižším rizikem úmrtí na KVO a cévní mozkovou příhodu, ale nemá žádné významné účinky na metabolismus lipoproteinů v plazmě. Farmakologické dávky n-3 mastných kyselin s dlouhým řetězcem (2–3 g/den) snižují hladiny TG přibližně o 30 % a také snižují postprandiální lipidovou odpověď, ale vyšší dávka může zvýšit hladiny LDL-C. Kyselina  $\alpha$ -linolenová je méně účinná při změně hladin TG. V poslední době bylo u pacientů se zvýšenými hladinami TG pozorováno signifikantně nižší riziko ischemických příhod, včetně smrti z KVO příčin (a to i přes použití statinů), pokud byli léčeni 2 g ethyl-ikosapentaové kyseliny dvakrát denně.

Další vlastnosti zdravé výživy přispívající k prevenci KVO jsou uvedeny v Doplňkových datech.

## Léky k léčbě dyslipidémie

---

### Statiny

#### Mechanismus účinku

Statiny snižují syntézu cholesterolu v játrech kompetitivní inhibicí enzymu HMG-CoA reduktázy, což je krok omezující rychlost biosyntézy cholesterolu. Snížení intracelulárního cholesterolu podporuje zvýšenou expresi LDL receptoru (LDLR) na povrchu hepatocytů, což zase vede ke zvýšenému vychytávání LDL z krve a ke snížení plazmatických koncentrací lipoproteinů obsahujících LDL a další ApoB, včetně na TG bohatých částic.

#### Efekt na lipidy

#### Cholesterol obsahující lipoprotein nízké denzity (LDL-C)

Stupeň snížení LDL-C je závislý na dávce a liší se mezi různými statiny. Vysoce intenzivní dávkovací režim je definován jako dávka statinu, která v průměru snižuje LDL-C o > 50 %; středně intenzivní terapie je definována jako dávka, u které se očekává snížení LDL-C o 30–50 %. Je nutné poznamenat, že existuje značná interindividuální variabilita snížení LDL-C při stejné dávce léčiva. Špatné reakce na léčbu statiny v klinických studiích jsou do jisté míry způsobeny špatnou kompliancí, ale mohou být také vysvětleny genetickým pozadím. Interindividuální variace ve statinové odpovědi si vyžaduje sledování účinku při zahájení terapie.

U pacientů, kteří netolerují doporučenou intenzitu statinu z důvodu nepříznivých účinků nebo u pacientů, kteří nedosáhnou svého cíle, se doporučuje přidání nestatinového přípravku modifikujícího lipidy k maximálně tolerovanému statinu.

#### Triglyceridy

Statiny obvykle snižují hladiny TG o 10–20 % proti výchozím hodnotám. Silnější statiny (atorvastatin, rosuvastatin a pitavastatin) robustněji snižují hladiny TG, a to zejména při vysokých dávkách a u pacientů se zvýšenými TG (HTG), u nichž je absolutní riziko, a proto i absolutní snížení rizika, větší.

Mechanismus účinku TG snižujícího efektu nebyl zcela objasněn, ale zdá se, že je částečně nezávislý na cestě LDLR. Může zahrnovat nadregulaci absorpce VLDL hepatocyty, jakož i snížení produkční rychlosti VLDL. Tyto účinky se zdají být závislé na koncentracích VLDL před léčbou.

#### Cholesterol obsahující vysoce denzní lipoproteiny (HDL-C)

V jedné metaanalýze se zvýšení hladin HDL-C lišilo s dávkou mezi příslušnými statiny; toto zvýšení se pohybovalo v rozmezí 1–10 %. Avšak vzhledem k výraznému statiny zprostředkovanému snížení u aterogenních lipoproteinů obsahujících ApoB nelze spolehlivě oddělit míru, do jaké by velmi skromný účinek na hladiny HDL-C mohl přispět k celkovému pozorovanému snížení KVO rizika konzistentně pozorovanému v intervenčních studiích se statiny.



## Lipoprotein(a)

Statiny jen nepatrně ovlivňují plazmatické hladiny Lp(a). Předchozí studie uváděly, že ošetření statiny nemá žádný, nebo zvyšující účinek na hladinu Lp(a). Mechanismy, kterými statiny zvyšují oxidované fosfolipidy na Lp(a), vyžadují další zkoumání.

### Ostatní účinky statinů

Ačkoli snížení hladin LDL-C je hlavním účinkem statinů, existuje mnoho dalších, potenciálně důležitých účinků (pleiotropní účinky statinů). Mezi takové účinky, které jsou potenciálně relevantní pro prevenci KVO, patří protizánětlivé účinky a antioxidační účinky léčby statiny. Tyto účinky byly prokázány in vitro a v experimentech, ale jejich klinický význam není zatím prokázán.

### Efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Bylo provedeno velké množství metaanalýz za účelem posouzení účinků statinů v různých populacích a podskupinách. V metaanalýze CTT (Cholesterol Treatment Trialists) dat více než 170 000 individuálních účastníků ve 26 RCT statinu vůči kontrole, nebo více proti méně intenzivní statinové terapii, na každou 1 mmol/l redukci LDL-C statin snížil závažné vaskulární příhody (IM, smrt na ICHS, nebo jakoukoliv mrtvici, nebo koronární revaskularizaci) o ~22 %, hlavní koronární jevy o 23 %, smrt na ICHS o 20 %, všechny CMP o 17 % a celkovou úmrtnost o 10 % za 5 let. Proporční účinky (na mmol/l snížení LDL-C) na významné vaskulární příhody byly podobné ve všech zkoumaných podskupinách, takže absolutní snížení rizika bylo úměrné absolutnímu počátečnímu riziku. Relativní přínosy byly v prvním roce v porovnání s následujícími roky poloviční. Se statiny nebylo asociováno žádné další zvýšené riziko úmrtí na jiné než KVO příčiny, včetně rakoviny. Absolutní přínos léčby statiny byl nižší u lidí v primární prevenci, kteří jsou obvykle v nižším riziku. V CTT metaanalýze léčby u lidí s nízkým rizikem vaskulárních onemocnění bylo relativní snížení rizika významných vaskulárních příhod na mmol/l snížení LDL-C u osob s nízkým rizikem (tj. v primární prevenci) přinejmenším stejně velké. U pacientů bez anamnézy vaskulárních onemocnění snížila statinová terapie riziko mortality způsobené všemi příčinami o 9 % na mmol/l snížení LDL cholesterolu. Podobné výsledky byly hlášeny v Cochrane review v roce 2013. Data ze studie WOSCOPS (The West of Scotland Coronary Prevention Study) byla nedávno znovu analyzována a prokázala, že i lidé bez DM a desetiletého odhadovaného rizika ASKVO < 7,5 % mají prospěch z léčby statiny. Také došlo k přetrvávajícímu efektu snížení mortality ze všech příčin o 18 % po dobu 20 let. Statiny jsou účinné v prevenci ASKVO u seniorů, včetně těch ve věku nad 75 let. Statiny nejsou účinné u několika specifických skupin, zejména u pacientů se srdečním selháním (HF) nebo u pacientů, kteří dostávají hemodialýzu.

Současné dostupné důkazy z metaanalýz naznačují, že klinický přínos léčby statiny je do značné míry efekt celé lékové třídy vedený absolutní redukcí LDL-C; proto by měl použitý typ statinu odrážet léčebné cíle daného pacienta.

Lze navrhnout následující schéma:

- Vyhodnotit celkové KVO riziko u jednotlivce.
- Stanovit cíle léčby (v závislosti na aktuálním riziku).
- Zapojit pacienta do rozhodování o managementu KVO rizika.

- Vyberte statin a v případě potřeby další léčbu (např. ezetimib nebo PCSK9 inhibitor), které mohou splnit cíle léčby (procenta a absolutní hodnotu).
- Reakce na léčbu statiny je variabilní, proto může být před zahájením další léčby LDL nutné zvýšit titrací dávky statinu.

Toto jsou obecná kritéria pro výběr léku. Faktory, jako je klinický stav pacienta, doprovodné léky, snášenlivost léků, místní tradice léčby a náklady na léky, budou hrát hlavní roli při určování konečné volby léku a dávky.

Dále byly hodnoceny účinky statinů na řadu dalších klinických stavů. Pokud jde o rakovinu, metaanalýza dat pacientů z randomizovaných studií ukázala, že statiny nemají žádný významný účinek na rakovinu (alespoň po dobu cca 5 let). Jiné stavy, jako je demence, jaterní steatóza, žilní tromboembolie, fibrilace síní, a syndrom polycystických vaječníků byly také studovány a spolehlivě nebyl prokázán žádný vliv statinů na tyto stavy.

V Cochraneově analýze byl zkoumán účinek na Alzheimerovu chorobu, avšak žádný přesvědčivý vliv statinů nebyl objeven. Kromě toho byly neurokognitivní funkce rozsáhle zkoumány ve studii EBBINGHAUS (Evaluating PCSK9 Binding Antibody Influence on Cognitive Health in High Cardiovascular Risk Subjects) a žádné vyšší riziko nebylo u pacientů na statinovém režimu s randomizací s PCSK9 inhibitory pozorováno.

### Nežádoucí účinky a interakce statinů

Statiny se liší svou absorpcí, biologickou dostupností, vazbou na plazmatické proteiny, vylučováním a lipofilitou. Doporučuje se obvykle večerní podání. Lovastatin a simvastatin jsou proléčiva, zatímco ostatní dostupné statiny se podávají v aktivní formě. Jejich biologická dostupnost je vzhledem k účinku prvního průchodu v játrech relativně nízká a mnoho statinů podléhá významnému metabolismu v játrech prostřednictvím izoenzymů cytochromu P450 (CYP) (kromě pravastatinu, rosuvastatinu a pitavastatinu). Tyto enzymy jsou exprimovány hlavně v játrech a střevní stěně. Ačkoli jsou statiny obecně velmi dobře snášeny, mají některé specifické nepříznivé účinky na svaly, glukózovou hemostázu a hemoragickou CMP. Nicméně existuje mnoho dezinformací o potenciálních nepříznivých účincích.

### Svalové nežádoucí účinky.

Myopatie je klinicky nejvýznamnějším nepříznivým účinkem statinů. Z rizikových faktorů pro myopatii je zvláště důležitá interakce se současnou léčbou (viz níže). Rhabdomyolýza je nejzávažnější formou statinem indukovaného poškození svalů, které se vyznačuje těžkou bolestí svalů, nekrózou svalů a myoglobinurií, která potenciálně vede k renálnímu selhání a smrti. Při rhabdomyolýze jsou hladiny kreatinínázy (CK) zvýšené  $\geq 10x$  a často  $\geq 40x$  nad horní hranici normálu (ULN). Frekvence rhabdomyolýzy se odhaduje na 1–3 případy/100 000 pacientoroků. Pacienti užívající statinovou terapii často uvádějí svalové příznaky [tzv. svalové příznaky spojené se statiny (SAM)], a v nerandomizovaných observačních studiích jsou statiny spojeny se svalovou bolestí a citlivostí (myalgií), bez zvýšení CK nebo velké funkční ztráty, s udávanou frekvencí SAM v těchto studiích kolísající mezi 10–15 %. Nicméně observační studie díky nezaslepenosti pacientů vůči léčbě, nejsou spolehlivé, pokud se využívají k hodnocení nepříznivých účinků statinů.

Naproti tomu v zaslepených randomizovaných studiích (se statiny proti placebo) u skupin s přidělenými statiny nebyla nalezena (nebo jen mírně) zvýšená frekvence svalových příznaků. Zaslepená, placebem kontrolovaná studie a její otevřená rozšířená část ASCOT-LLA (The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm) se zabývala problémem porovnání výskytu čtyř různých nežádoucích účinků, včetně svalových příznaků. Došla k závěru, že efekt nocebo (tj. způsobený negativním očekáváním) může částečně vysvětlit vyšší četnost SAM v observačních studiích ve srovnání se studiemi intervenčními. Navrhovaná praktická léčba svalových příznaků je uvedena na Doplňkovém obrázku 6. Několik studií prokázalo významný účinek alternativního dávkování, jako je každý druhý den nebo dvakrát týdně, na snížení LDL-C. Ačkoli nejsou k dispozici žádné studie s klinickými end-pointy, měla by být tato strategie zvážena u vysoce rizikových pacientů, u nichž není možná léčba statiny každodenními dávkami.

### **Nežádoucí účinky na játra**

Obvykle je k posouzení hepatálního poškození využívána aktivita alanin aminotransferázy (ALT) v plazmě. Mírné zvýšení ALT se vyskytuje u 0,5–2,0 % pacientů léčených statiny, častěji u silných statinů nebo vysokých dávek. Obvyklou definicí klinicky relevantního zvýšení ALT je zvýšení na trojnásobek ULN při dvou po sobě jdoucích kontrolách. Nebylo prokázáno, že by mírné zvýšení ALT bylo spojeno se skutečnou hepatotoxicitou nebo změnami jaterních funkcí. Progrese k jaternímu selhání je mimořádně vzácná, proto se rutinní sledování ALT během léčby statiny již nedoporučuje. Pacienti s mírným zvýšením ALT v důsledku steatózy byli sledováni při statinové terapii a neexistuje náznak, že by statiny způsobovaly zhoršení jaterního onemocnění.

### **Zvýšené riziko manifestace diabetu**

U pacientů léčených statiny bylo prokázáno zvýšené riziko poruch glykémie a rozvoje diabetu mellitu 2. typu (T2DM). Několik studií ukázalo, že se jedná o konzistentní účinek závislý na dávce. Pozorováno bylo také malé, klinicky nerelevantní zvýšení glykovaného hemoglobinu (HbA1c). K vyvolání jednoho případu diabetu bylo potřeba odhadem 255 pacientů léčených statiny po dobu 4 let. Riziko je však vyšší u silnějších statinů při vysokých dávkách a je také vyšší u starších osob a v přítomnosti dalších rizikových faktorů pro diabetes, jako je nadváha nebo rezistence na inzulín. V konečném důsledku absolutní snížení rizika KVO u vysoce rizikových pacientů jasně převažuje nad možnými nepříznivými účinky malého nárůstu incidence diabetu. Tento efekt pravděpodobně souvisí s mechanismem účinku statinů, protože studie mendeliánské randomizace potvrdily zvýšené riziko DM u jedinců s polymorfismy HMG-CoA reduktázy, které snižují syntézu cholesterolu.

### **Zvýšené riziko hemoragické cévní mozkové příhody**

V observačních studiích je CC negativně asociován s hemoragickou mrtvicí, v metaanalýze CTT bylo nalezeno relativní zvýšení rizika hemoragické mrtvice o 21 % [95% interval spolehlivosti (CI) 5–41 %; P = 0,01] na 1 mmol/l nižšího LDL cholesterolu. Jiné metaanalýzy však přinesly protichůdná zjištění a je třeba dále zkoumat riziko hemoragické mrtvice u konkrétních typů pacientů. Je nutné poznamenat, že celkový přínos pro ostatní podtypy mrtvice výrazně převáží toto malé (a nejisté) riziko.

### **Nežádoucí renální účinky**

Neexistují žádné jasné důkazy o tom, že by statiny měly klinicky významný ať už prospěšný, nebo nepříznivý účinek na funkci ledvin. U všech statinů byla hlášena zvýšená frekvence proteinurie, ale byla

podrobněji analyzována u rosuvastatinu. Při dávce 80 mg byla hlášena frekvence 12 %. Při doporučených dávkách < 40 mg je frekvence mnohem nižší a odpovídá frekvenci ostatních statinů. Proteinurie indukovaná statiny je tubulárního původu, obvykle přechodná a má se za to, že je způsobena sníženou tubulární reabsorpčí a nikoli glomerulární dysfunkcí. V klinických studiích je frekvence proteinurie obecně nízká a ve většině případů není vyšší než pro placebo.

## Interakce

Bylo popsáno mnoho významných lékových interakcí se statiny, které mohou zvyšovat riziko nepříznivých účinků. Inhibitory a induktory enzymatických drah zapojených do metabolismu statinů jsou shrnuty v Tabulce 27. Všechny v současnosti dostupné statiny – s výjimkou pravastatinu, rosuvastatinu a pitavastatinu – se metabolizují především v játrech prostřednictvím CYP. Tyto isoenzymy se exprimují hlavně v játrech a střevech. Pravastatin nepodléhá metabolismu prostřednictvím systému CYP, ale je metabolizován sulfatací a konjugací. Isoenzymy CYP3A4 jsou nejčastější, ale i jiné isoenzymy, jako jsou CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 a CYP2D6, se často podílejí na metabolismu statinů. Ostatní farmakologické substráty těchto CYP tedy mohou narušovat metabolismus statinů. Naopak statinová terapie může narušovat katabolismus jiných léků, které jsou metabolizovány stejným enzymatickým systémem.

**Tabulka 27:** Léky potenciálně interagující se statiny metabolizovanými cytochromem P450 3A4, což vede ke zvýšenému riziku myopatie a rhabdomyolýzy

Protiinfekční léky	Kalciové blokátory	Ostatní
Itrakonazol	Verapamil	Cyclosporin
Ketokonazol	Diltiazem	Danazol
Posakonazol	Amlodipin	Amiodaron
Erytromycin		Ranolazin
Klaritromycin		Grapefruitová šťáva
Telitromycin		Nefazodon
Inhibitory HIV proteázy		Gemfibrozil

Adaptováno z Egan a Colman a Wiklund a spol. HIV = Virus lidské imunodeficiency

Kombinace statinů s gemfibrozilem zvyšuje riziko myopatie a je třeba se vyhnout jejich užívání společně se statiny. Při kombinaci statinů s jinými fibráty, jako je fenofibrát, bezafibrát nebo ciprofibrát, nehrozí žádné, nebo jen velmi malé riziko myopatie.

## Inhibitory absorpce cholesterolu

### Mechanismus účinku

Ezetimib inhibuje intestinální absorpci ze stravy získaného a biliárního cholesterolu na úrovni střevních klků [interakcí s Niemann-Pick C1-like proteinem 1 (NPC1L1)], aniž by ovlivnil absorpci živin rozpustných v tucích. Inhibicí absorpce cholesterolu ezetimib snižuje množství cholesterolu dodávaného do jater. V odezvě na snížené dodávání cholesterolu játra reagují zvýšenou regulací exprese LDLR, což zase vede ke zvýšené clearance LDL z krve.

### Efekt na lipidy

V klinických studiích ezetimib v monoterapii při 10 mg/den snižuje LDL-C u pacientů s hypercholesterolemií o 15–22 % s relativně vysokou interindividuální variací. Metaanalýza RCT, která zahrnovala více než 2700 lidí, prokázala 18,5% snížení LDL-C ve srovnání s placebem. Kromě toho došlo k významnému 3% zvýšení HDL-C, významnému 8% snížení TG a 13% snížení CC s ezetimibem ve srovnání s placebem.

Bylo zjištěno, že současné podávání ezetimibu a sekvestrantů žlučových kyselin (colesevelam, colestipol nebo cholestyramin) vede k dalšímu snížení hladin LDL-C o 10–20 % ve srovnání se stabilním režimem jen samotných sekvestrantů žlučových kyselin. Společné podávání ezetimibu s inhibitory PCSK9 také vede ke zvýšenému účinku.

### Efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Účinnost ezetimibu ve spojení se simvastatinem byla řešena u lidí s aortální stenózou ve studii SEAS (Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis), a u pacientů s ChRI ve studii SHARP (Study of Heart and Renal Protection). V obou studiích SEAS a SHARP bylo prokázáno snížení KVO příhod v rameni simvastatin/ezetimibe proti placebu.

Ve studii IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) byl k simvastatinu (40 mg) přidán ezetimib u pacientů po akutním koronárním syndromu (AKS). Celkem 18 144 pacientů bylo randomizováno ke statinu nebo statinu plus ezetimibu a 5 314 pacientů starších 7 let zažilo KVO příhodu. Ve skupině užívající simvastatin plus ezetimib ( $P = 0,016$ ) bylo zaznamenáno o 170 méně příhod (32,7 % proti 34,7 %). Průměrný LDL-C během studie byl 1,8 mmol/l (70 mg/dl) ve skupině se simvastatinem a 1,4 mmol/l (55 mg/dl) u pacientů užívajících ezetimib plus simvastatin. V této studii byla ischemická CMP snížena o 21 % ( $P = 0,008$ ). Nebyl zjištěn žádný důkaz o poškození způsobeném ezetimibem nebo samotným snížením LDL-C. V této skupině pacientů, kteří již byli léčeni statiny k dosažení cílových hodnot, byl absolutní KVO přínos z přidaného ezetimibu malý, byť významný a v souladu s očekáváními CTT. Studie proto podporuje tvrzení, že snížení LDL-C jinými prostředky, než jsou statiny, je prospěšné a bezpečné. Příznivý účinek ezetimibu je také podporován genetickými studiemi mutací v NPC1L1. Bylo zjištěno, že přirozeně se vyskytující mutace, které inaktivují tento protein, jsou spojeny se sníženým plazmatickým LDL-C a sníženým rizikem pro ICHS.

IMPROVE-IT, společně s dalšími studiemi, podporuje tvrzení, aby ezetimib byl používán jako terapie druhé linie ve spojení se statiny, pokud není terapeutického cíle dosaženo při maximální tolerované dávce statinu nebo v případech, kdy nelze statin předepsat.

### Nežádoucí účinky a interakce

Ezetimib je rychle absorbován a extenzivně metabolizován na farmakologicky aktivní glukuronid ezetimibu. Doporučená dávka ezetimibu 10 mg/den může být podávána ráno, nebo večer bez ohledu na příjem potravy. Nejsou klinicky významné vlivy věku, pohlaví nebo rasy na farmakokinetiku ezetimibu a ani není nutná úprava dávkování u pacientů s mírným poškozením jater nebo mírnou až těžkou renální insuficiencí. Život ohrožující selhání jater je u pacientů s ezetimibem, ať už v monoterapii, nebo v kombinaci se statiny, velmi vzácné. Nezdá se, že přidání ezetimibu k léčbě statiny zvyšuje výskyt zvýšených hladin CK nad rámec toho, co je zaznamenáno při samotné léčbě statiny.

## Sekvestranty žlučových kyselin

### Mechanismus účinku

Žlučové kyseliny jsou syntetizovány v játrech z cholesterolu a jsou uvolňovány do střevního lumen, ale většina žlučové kyseliny se vrací do jater z koncového ilea aktivní absorpcí. Dva starší sekvestranty žlučových kyselin, cholestyramin a colestipol, jsou obě pryskyřice vázající žlučové kyseliny. Syntetický lék colesevelam je také dostupný v některých zemích. Protože sekvestranty žlučových kyselin nejsou trávicími enzymy systematicky absorbovány ani měněny, jsou příznivé klinické účinky nepřímé. Vazbou žlučových kyselin brání sekvestranty reabsorpci jak léčiva, tak i cholesterolu do krve, a tím odstraňují velkou část žlučových kyselin z enterohepatické cirkulace. Játra, zbavená žluči, více syntetizují z jaterního cholesterolu, a proto se zvyšuje spotřeba cholesterolu v játrech a zvyšuje exprese LDLR, což vede ke snížení cirkulujícího LDL.

### Efekt na lipidy

Při nejvyšší denní dávce 24 g cholestyraminu, 20 g colestipolu nebo 4,5 g colesevelamu bylo pozorováno snížení LDL-C o 18–25 %. Nebyl pozorován žádný významný účinek na HDL-C, zatímco u některých predisponovaných pacientů může dojít ke zvýšení TG. Colesevelam může také snížit hladiny glukózy u hyperglykemických pacientů.

### Efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

V klinických studiích sekvestranty žlučových kyselin významně přispěly k prokázání účinnosti snižování LDL-C k redukci výskytu KVO příhod u pacientů s hypercholesteremií, přičemž přínos byl úměrný stupni snižování LDL-C. Za zmínku stojí, že tyto studie byly provedeny dříve, než byla k dispozici velká část moderních léčebných možností.

### Nežádoucí účinky a interakce

Gastrointestinální (GI) nepříznivé účinky (nejčastěji plynatost, zácpa, dyspepsie a nevolnost) se vyskytují často, a to i při nízkých dávkách, což omezuje praktické využití této léčby. Nepříznivé účinky



mohou být zmírněny zahájením léčby nízkými dávkami a požitím dostatečného množství tekutin s léčivem. Dávka by měla být zvyšována postupně. Byla popsána snížená absorpce vitaminů rozpustných v tucích. Kromě toho mohou tato léčiva u některých pacientů zvýšit hladiny cirkulujícího TG.

Sekvestranty žlučových kyselin mají významné lékové interakce s několika běžně předepisovanými léky, a proto by se měly podávat buď 4 hodiny před, nebo 1 hodinu po jiných lécích. Colesevelam je lépe snášen a má méně interakcí s jinými léky a může být také užíván společně se statiny (a některými dalšími léky).

## Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin typu 9

### Mechanismus účinku

V poslední době je k dispozici nová skupina léčiv, inhibitory PCSK9, která cílí na protein (PCSK9), který se podílí se na kontrole LDLR. Zvýšená koncentrace nebo aktivita tohoto proteinu v plazmě snižuje expresi LDLR tím, že po navázání podporuje lyzozomální katabolismus LDLR a následné zvýšení plazmatických koncentrací LDL, zatímco nižší koncentrace nebo funkce PCSK9 souvisí s nižšími hladinami LDL-C v plazmě. Terapeutické strategie byly vyvinuty hlavně s použitím monoklonálních protilátek. Mechanismem účinku je snížení plazmatické hladiny PCSK9, která tím pádem není k dispozici pro vazbu LDLR. Protože tato interakce vyvolává intracelulární degradaci LDLR, nižší hladiny cirkulujícího PCSK9 vedou ke zvýšené expresi LDLR na buněčném povrchu, a proto ke snížení cirkulujících hladin LDL-C. V současné době jsou jedinými schválenými inhibitory PCSK9 dvě plně lidské monoklonální protilátky, alirocumab a evolocumab. Léčba statiny zvyšuje cirkulující hladiny PCSK9 v séru, a proto byl prokázán nejlepší účinek těchto monoklonálních protilátek v kombinaci se statiny.

### Efekt na lipidy

#### Cholesterol obsahující lipoproteiny nízké hustoty (LDL-C)

V klinických studiích bylo prokázáno, že alirocumab a evolocumab buď samostatně, nebo v kombinaci se statiny (anebo jinými terapiemi snižujícími lipidy), významně snižují hladiny LDL-C v průměru o 60 %, v závislosti na dávce. Účinnost se zdá být do značné míry nezávislá na jakékoli základní terapii. V kombinaci s vysoce intenzivními nebo maximálně tolerovanými statiny alirocumab a evolocumab snížily LDL-C o 46–73 % více než placebo a o 30 % více než ezetimib. U pacientů, u nichž nelze statiny předepsat, inhibice PCSK9 snížila LDL-C při podávání v kombinaci s ezetimibem. Ukázalo se, že alirocumab i evolocumab také účinně snižují hladiny LDL-C u pacientů s vysokým KVO rizikem, a to včetně pacientů s DM.

Vzhledem k mechanismu účinku jsou tato léčiva účinná při snižování LDL-C u všech pacientů schopných exprimovat LDLR v játrech. Tento farmakologický přístup je proto účinný u velké většiny pacientů, včetně pacientů s HeFH a, i když na nižší úrovni, u pacientů s HoFH se zbytkovou expresí LDLR. HoFH s deficitem receptoru špatně reaguje na terapii.

## Triglyceridy a cholesterol obsahující lipoprotein vysoké denzity (HDL-C)

Tyto vysoce účinné LDL snižující léky také snižují hladiny TG a zvyšují hladiny HDL-C a ApoA-I v závislosti na dávkovacím režimu. Ve studiích II. fáze snížil evolocumab hladiny TG o 26 % a HDL-C a ApoA-I o 9 % a 4 %; podobné nálezy byly hlášeny pro alirocumab. Účinek TG však musí být potvrzen u populací s vyššími počátečními hladinami TG v plazmě.

### Lipoprotein(a)

Narozdíl od statinů inhibice PCSK9 monoklonálními protilátkami také snižuje plazmatické hladiny Lp(a). Souhrnné výsledky studií II. fáze ukázaly, že léčba vede ke snížení Lp(a) asi o 30–40 %. Zdá se však, že je to efekt odlišný od statinů, které také zvyšují funkci LDLR, ale nesnižují cirkulující hladiny Lp(a). Je třeba se nadále zabývat relativním příspěvkem tohoto účinku ke snížení KVO rizika ve vhodné navržených studiích.

### Efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

První předběžné údaje ze studií III. fáze naznačují snížení incidence KVO příhod v souladu s dosaženým snížením LDL-C.

V poslední době byly dokončeny dvě významné studie: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) a ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), studie byly podobné, co se týče zaměření na sekundární prevenci a základní terapii; nicméně zkoumané populace měly buď stabilní ICHS, periferní arteriální onemocnění, nebo CMP; nebo nedávný (průměrně 2,6 měsíce) AKS. Relativní benefit se pohyboval v rozmezí 15–20 % snížení rizika primárních end-pointů. Obě studie měly relativně krátké doby sledování a důkazy ze studií statinů naznačují, že klinické přínosy snižování LDL se mohou objevit až po přibližně 1 roce, takže tyto studie mohly podceňovat potenciální dopad dlouhodobější léčby.

Ve studii FOURIER bylo 27 564 pacientů s aterosklerotickou ICHS a hladinami LDL-C 1,8 mmol/l (70 mg/dl) nebo vyššími, kteří dostávali terapii statiny, náhodně přiděleno, aby dostávali buď evolocumab, nebo placebo. Přiřazení k evolocumabové větvi snížilo medián LDL-C z výchozího 2,38 mmol/l (92 mg/dl) na průměrnou hodnotu 0,78 mmol/l (30 mg/dl) po 48 týdnech. Po průměrné době sledování 2,2 roku, léčba evolocumabem významně snížila riziko primárního end-pointu (složeného z KVO úmrtí, IM, CMP, hospitalizace pro nestabilní anginu pectoris nebo koronární revaskularizace) o 15 % [poměr rizika (HR) 0,85, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,79–0,92]. Analýza nutné doby k benefitu (time to benefit) také ukázala, že v prvním roce byl benefit nižší než v následujících letech, což je v souladu s účinky statinů pozorovaných v metaanalýze CTT. Ve studii FOURIER evolocumab nesnížil riziko KVO smrti (HR 1,05, 95% CI 0,88–1,25) nebo celkové mortality.

Studie ODYSSEY Outcomes randomizovala 18 924 pacientů po hospitalizaci pro akutní IM nebo nestabilní anginu pectoris, kteří byli léčeni statiny a měli LDL-C  $\geq$  1,8 mmol/l ( $\geq$  70 mg/dl), non-HDL cholesterol  $\geq$  2,6 mmol/l ( $\geq$  100 mg/dl) nebo ApoB  $\geq$  80 mg/dl, k podání injekcí alirocumabu, nebo odpovídajícího placeba. Alokace na alirocumab snížila průměrnou výchozí hladinu LDL-C z 2,38 mmol/l (92 mg/dl) na 1,24 mmol/l (48 mg/dl) po 12 měsících. Během mediánu sledování 2,8 roku došlo k 15% relativnímu snížení primárního end-pointu (složeného z úmrtí na ICHS, nefatálního IM, ischemické CMP

nebo nestabilní anginy pectoris) (HR 0,85, 95% CI 0,78–0,93). Ačkoli došlo k významnému snížení celkové mortality ve studii ODYSSEY, šlo jen o vedlejší výsledek a nebyl podpořen významným účinkem na KVO úmrtí.

### Nežádoucí účinky a interakce

Monoklonální protilátky proti PCSK9 jsou injikovány subkutánně každý druhý týden, nebo jednou měsíčně v různých dávkách v závislosti na použitém činidle. Chybí potenciál pro interakci s orálně absorbovanými léky, není narušena farmakokinetika, ani farmakodynamika. Mezi nejčastěji hlášené nežádoucí účinky patří svědění v místě vpichu a chřipce podobné příznaky. V některých studiích byl popsán nárůst neurokognitivních nežádoucích účinků hlášených pacientem. Nicméně studie EBBINGHAUS, která byla navržena speciálně pro zjišťování změn neurokognitivních funkcí, byla uklidňující, stejně jako bezpečnostní hlášení ze studií FOURIER a ODYSSEY. Mendelovské randomizační studie také naznačily, že inhibice PCSK9 může zvýšit riziko DM s účinkem souvisejícím s LDL-C zřejmě podobně jako u statinů. K dnešnímu dni se tento efekt nepotvrdil v randomizovaných kontrolovaných studiích, ačkoli k definitivnímu vyloučení/potvrzení jsou k nutné dlouhodobé velké studie inhibitorů PCSK9 (také k vyloučení dalších potenciálních vedlejších účinků inhibice PCSK9). Sedmiletá data ze studie IMPROVE-IT ukázala, že dlouhodobé nízké koncentrace LDL-C nejsou spojeny s žádnými jasnými nepříznivými účinky.

Potenciálním problémem dlouhodobé léčby protilátkami je výskyt autoprotilátek. Evolocumab a alirocumab jsou plně lidské protilátky, a proto je teoreticky méně pravděpodobné, že indukují autoprotilátky. Dosud bylo hlášeno jen velmi málo případů protilátek proti lékům a nebylo pozorováno žádné snížení LDL-C, je však třeba sledovat dlouhodobé užívání. Ve skutečnosti byl vývojový program pro třetí inhibitor PCSK9, bococizumab, humanizovaná protilátka, přerušena kvůli nárůstu neutralizačních protilátek, což mělo za následek oslabení účinku snižování LDL-C v průběhu času, jakož i vyšší rychlost reakce v místě vpichu injekce. Přestože jsou inhibitory PCSK9 velmi účinnými léčivy, která mohou snížit výskyt LDL-C a KVO na vrcholu léčby statiny a/nebo ezetimibu, s ohledem na náklady na léčbu a omezené údaje o dlouhodobé bezpečnosti, jsou tyto léky pravděpodobně považovány za nákladově efektivní pouze u pacientů s velmi vysokým rizikem ASKVO a jejich použití nemusí být možné v některých zemích s omezenými zdroji zdravotní péče.

### Lomitapid

Mikrosomální TG transferující protein (MTP) přenáší TG a fosfolipidy z endoplazmatického retikula na ApoB jako nezbytný krok při tvorbě VLDL. Inhibice MTP tak zabraňuje tvorbě VLDL v játrech a chylomikronů ve střevě.

Lomitapid je inhibitor MTP určený pro orální léčbu HoFH. V otevřené jednoramenné titrační studii hodnotící lomitapid jako doplňkovou terapii statinů s aferézou, nebo bez aferézy a nízkotučné diety byl LDL-C snížen o 50 % proti základní hodnotě po 26 týdnech a o 44 % po 56 týdnech. Bylo také prokázáno, že lomitapid snižuje frekvenci aferézy u pacientů s HoFH. Je třeba poznamenat, že účinek léku na KVO prognózu dosud nebyl stanoven.

V důsledku jeho mechanismu účinku bylo prokázáno, že lomitapid je spojen se zvýšenými hladinami aminotransferáz, což s největší pravděpodobností odráží zvýšení tuku v játrech, jakož i špatnou GI

snášlivost. GI nežádoucí účinky byly nejčastějším důvodem, který v klinických studiích bránil dalšímu zvyšování dávky lomitapidu. Bylo však zjištěno, že frekvence a intenzita GI nežádoucích účinků se obecně časem snižuje. Proto předepisování lomitapidu vyžaduje pečlivé vzdělávání pacientů a monitorování jaterních funkcí během terapie.

## Mipomersen

Mipomeren je antisense oligonukleotid schopný vázat messengerovou RNA (mRNA) ApoB-100, která spouští selektivní degradaci molekul mRNA. Po subkutánní injekci je oligonukleotid přednostně transportován do jater, kde se váže na specifickou mRNA, která brání translaci ApoB proteinu a následně snižuje produkci aterogenních lipidů a lipoproteinů, včetně LDL a Lp(a). Mipomeren lze užívat jako přírůdek k lékům a dietě snižující lipidy u pacientů s HoFH LDL-C. Mipomeren je v současné době schválen americkým Úřadem pro potraviny a léčiva (FDA), nikoli však Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA).

Reakce v místě vpichu jsou nejčastějšími nežádoucími účinky pozorovanými u pacientů léčených mipomerem. Hlavní obavy týkající se bezpečnosti mipomerů se však týkají jaterní toxicity. Mipomeren může vést ke vzniku steatózy. Léčení pacienti vykazovali vyšší vzestup jaterního tuku proti výchozímu stavu ve srovnání s pacienty randomizovanými k placebo. Účinnost a bezpečnost dlouhodobé léčby mipomerem je v současné době hodnocena u pacientů se závažnou HeFH a u pacientů statin „netolerantních“.

## Fibráty

### Mechanismus účinku

Fibráty jsou agonisté receptoru  $\alpha$  (PPAR- $\alpha$ ) aktivovaného proliferátorem peroxisomu, který působí prostřednictvím transkripčních faktorů regulujících mimo jiné různé kroky metabolismu lipidů a lipoproteinů. V důsledku toho mají fibráty dobrou účinnost při snižování hladin TG nalačno, stejně jako postprandiální TG a remnantů lipoproteinů bohatých na TG (TRL).

### Efekt na lipidy

Klinické dopady na lipidové profily se mezi jednotlivými fibráty liší, ale odhaduje se, že dosahují 50% snížení hladiny TG,  $\leq 20\%$  snížení hladiny LDL-C (lze však pozorovat paradoxní malé zvýšení LDL-C u pacientů s vysokými hladinami TG) a zvýšením hladiny HDL-C  $\leq 20\%$ . Velikost účinku je vysoce závislá na výchozích hladinách lipidů. V dlouhodobých intervenčních studiích bylo hlášeno, že vliv fibrátů na zvýšení HDL i TG je výrazně nižší (cca 5% a 20%) u lidí s T2DM, ale bez zvýšené hladiny TG.

### Efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Klinické účinky fibrátů byly primárně ilustrovány šesti RCT: HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Intervention Trial), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention), LEADER (Lower Extremity Arterial Disease Event Reduction), FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) a ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes); ve druhé studii

byl fenofibrát přidán k terapii statiny. Ve studiích vlivu fibrátů na KVO prognózu se ukázalo, že snížení rizika je úměrné stupni snížení hladiny non-HDL-C.

Přestože HHS uvádělo významné zlepšení prognózy KVO u gemfibrozilu, ani studie FIELD ani ACCORD zahrnující fenofibrát neprokázaly snížení celkové incidence KVO. Do studie LEADER byli zahrnuti muži s ischemickou chorobou dolních končetin a nebylo prokázáno, že by bezafibrát mohl vést ke klinicky významnému snížení kombinovaných end-pointů KVO. Bylo zaznamenáno snížení incidence nefatálního infarktu myokardu, i když často v důsledku post-hoc analýz. Účinek byl nejzřetelnější u lidí se zvýšenými hladinami TG a nízkými hladinami HDL-C. Údaje o vlivu na další onemocnění však zůstaly nejednoznačné. Pouze jedna studie, ACCORD, analyzovala účinek fibrátu jako doplňkové léčby statinem. Ve dvou nedávných metaanalýzách nebyl zaznamenán žádný celkový přínos. Výsledky z jiných metaanalýz naznačují snížení významných KVO příhod u pacientů s vysokými TG a nízkými HDL-C léčených fibráty, ale žádné snížení KVO nebo celkové úmrtnosti. Celková účinnost fibrátů na KVO prognózu je tedy mnohem méně robustní než u statinů. Nedávno byl ohlášen nový selektivní modulátor PPAR- $\alpha$  (pemafibrát), který má značnou účinnost při snižování TRL. Studie PROMINENT (Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients With Diabetes) je probíhající studie prognózy KVO zaměřená na vyhodnocení účinnosti pemafibrátu u přibližně 10 000 vysoce rizikových diabetiků s vysokou hladinou TG a nízkou hladinou HDL-C. Na závěr lze říct, že potenciální přínos fibrátů z KVO hlediska vyžaduje další potvrzení.

### Nežádoucí účinky a interakce

Fibráty jsou obecně dobře snášeny, mají jen mírné nežádoucí účinky, GI poruchy jsou hlášeny u < 5 % pacientů a kožní vyrážky u 2 %. Myopatie, zvýšení jaterních enzymů a cholelitiáza obecně představují nejznámější nežádoucí účinky spojené s fibrátovou terapií. Bylo hlášeno riziko myopatie 5,5krát větší u monoterapie fibrátem (hlavně u gemfibrozilu) ve srovnání se statinem a liší se u různých fibrátů a statinů použitých v kombinaci. To je vysvětleno farmakologickými interakcemi mezi metabolismem různých fibrátů a drahami glukuronidace statinů. Gemfibrozil inhibuje metabolismus statinů cestou glukuronidace, což vede k výraznému zvýšení plazmatických koncentrací statinů. Protože fenofibrát nesdílí stejné farmakokinetické cesty jako gemfibrozil, riziko myopatie je při této kombinované terapii mnohem menší.

Jako efekt celé třídy bylo u fibrátů hlášeno v krátkodobých i dlouhodobých studiích, že zvyšují jak hladinu kreatininu, tak homocysteinu v séru. Zdá se, že zvýšení sérového kreatininu fibrátovou terapií je po vysazení léčby plně reverzibilní. Údaje z metaanalýz naznačují, že snížení vypočtené rychlosti glomerulární filtrace (GFR) neodráží žádné nepříznivé účinky na funkci ledvin. Fibráty jsou spojeny s mírně zvýšeným rizikem pankreatitidy. Zvýšení hladin homocysteinu způsobené fibráty je považováno za relativně neutrální s ohledem na riziko KVO. Zvýšení homocysteinu vyvolané fibráty však může zneutralizovat zvýšení hladin HDL-C a ApoA1 a tento účinek může přispět k menším než odhadovaným přínosům fenofibrátu ve výsledných KVO parametrech.

## N-3 (omega-3) mastné kyseliny

### Mechanismus účinku

N-3 (nebo omega-3) mastné kyseliny [eikosapentaenová kyselina (EPA) a dokosahexaenová kyselina (DHA)] mohou být použity ve farmakologických dávkách ke snížení TG. N-3 mastné kyseliny (2–4 g/den) ovlivňují sérové lipidy a lipoproteiny, zejména koncentrace VLDL. Základní mechanismus je nejasný, ačkoli to může souviset, alespoň částečně, s jejich schopností interagovat s PPAR a se sníženou sekrecí ApoB.

### Efekt na lipidy

N-3 mastné kyseliny snižují TG, ale jejich účinky na jiné lipoproteiny jsou zanedbatelné. Podrobnější údaje o klinické prognóze by byly nutné k odůvodnění širokého předepisování n-3 mastných kyselin. Doporučené celkové dávky EPA a DHA ke snížení TG se pohybují mezi 2–4 g/den. Tři nedávné studie u lidí s vysokými TG používajícími EPA uváděly významné snížení hladin TG v séru, až o 45 %, v závislosti na dávce. Účinnost omega-3 mastných kyselin při snižování TG v séru byla hlášena také v metaanalýzách. V poslední době studie EVOLVE II (EpanoVa fOr Lowering Very high triglyceridEs II) potvrdila účinnost omega-3 mastných kyselin při snižování TG v séru.

### Efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu

Cochraneova metaanalýza, zahrnující 112 059 pacientů v 79 studiích, neprokázala žádný účinek omega-3 PUFA na celkovou úmrtnost (relativní riziko 0,98, 95% CI 0,90–1,03) nebo na KVO příhody (relativní riziko 0,99, 95% CI 0,94 –1,04), pouze poukazuje na možný efekt, že omega-3 mastné kyseliny snižují výskyt ICHS (relativní riziko 0,93, 95% CI 0,88–0,97). Nedávno studie ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), ve které bylo náhodně přiřazeno 15 480 pacientů s DM, ale bez aterosklerotické KVO nemoci, buď k n-3 mastným kyselinám, nebo k placebo neprokázala významný rozdíl v riziku závažných cévních příhod, a to po průměrném sledování 7,4 let. (relativní riziko 1,00, 95% CI 0,91–1,09).

Data zůstávají neprůkazná a zdá se, že klinická účinnost omega-3 mastných kyselin souvisí s nelipidovými účinky. Studie s omega-3 mastnými kyselinami navíc utrpěly použitou dávkou (1 g/den), která neovlivňuje plazmatické lipidy do dostatečné míry, protože dávka potřebná ke snížení plazmatických TG je > 2 g/den. Cílem studie REDUCE-IT (The Reduction of Cardiovascular Events with EPA-Intervention Trial) bylo posoudit potenciální přínosy oleje obsahujícího omega-3 (EPA) na prognózu ASKVO u lidí se zvýšenými sérovými TG. Do studie bylo zařazeno 8 000 pacientů na terapii statiny, s hladinami LDL-C mezi 1,0–2,6 mmol/l (41–100 mg/dl) a různými KVO rizikovými faktory, včetně přetrvávajících zvýšených TG mezi 1,7–5,6 mmol/l (150–499 mg/dl) a buď manifestní ASKVO, nebo DM a alespoň jeden další KVO rizikový faktor. Použití vysokých dávek (2 g b.i.d.) EPA ve srovnání s placebem (minerální olej) vedlo ke snížení relativního rizika o 25 % ( $p < 0,001$ ) v závažných nepříznivých KVO příhodách (MACE). Další randomizovaná placebem kontrolovaná studie, STRENGTH (Outcomes Study to Assess STatin Residual Risk Reduction with EpaNova in HiGH CV Risk PatientS with Hypertriglyceridemia), která si kladla za cíl určit, zda snížení TRL a remnantů VLDL u pacientů léčených statiny povede k dalšímu snížení rizika ASKVO, stále probíhá. Studie VITAL (VITamin D and Omega-3



Trial), která byla nedávno publikována, je studie 2 × 2 faktoriálního designu, ve které byli zdraví účastníci randomizováni 1 : 1 buď na vitamín D3 (v dávce 2000 IU denně) proti odpovídajícímu placebo a na n-3 mastné kyseliny (1 g denně tobolka rybího oleje obsahující 840 mg n-3 mastných kyselin, včetně 460 mg EPA a 380 mg DHA) proti odpovídajícímu placebo. Ukázalo se, že suplementace n-3 mastnými kyselinami v dávce 1 g/den nebo vitamínem D3 v dávce 2000 IU/den nebyla účinná pro primární prevenci KVO nebo rakovinných příhod u zdravých mužů a žen středního věku po dobu 5 let sledování.

## Bezpečnost a interakce

Podávání n-3 mastných kyselin se zdá být bezpečné a postrádá klinicky významné interakce. Nejběžnějším vedlejším účinkem jsou GI obtíže. Antitrombotické účinky mohou zvýšit náchylnost ke krvácení, zejména pokud jsou podávány s aspirinem, nebo s klopidogrelem. Nedávné údaje z jedné studie spojily riziko rakoviny prostaty s vysokým příjmem n-3 PUFA v potravě.

## Kyselina nikotinová

Kyselina nikotinová má nejdůležitější místa působení v játrech a tukové tkáni. Kyselina nikotinová v játrech inhibuje diacylglycerol acyltransferázu-2, což má za následek sníženou sekreci VLDL částic, což se také projevuje snížením plazmatických hladin jak IDL, tak LDL částic. Kyselina nikotinová primárně zvyšuje HDL-C a ApoA1 stimulací produkce ApoA1 v játrech. Dvě velké randomizované studie s kyselinou nikotinovou (jedna s niacinem s prodlouženým uvolňováním a druhá s niacinem a laropiprantem) neprokázaly žádný prospěšný účinek a prokázaly zvýšenou frekvenci závažných nežádoucích účinků. V současné době není v Evropě schválen žádný lék obsahující kyselinu nikotinovou.

## Inhibitory cholesteryl ester přenášejících proteinů

K dnešnímu dni byla farmakologickým přístupem, který vedl k největšímu zvýšení hladin HDL-C, přímá inhibice CETP inhibitory malých molekul, což může vyvolat zvýšení HDL-C o > 100 % v závislosti na dávce. Torcetrapib byl zkoumán v rámci studie ILLUMINATE (Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events), která byla brzy zastavena kvůli zvýšené úmrtnosti. Dalcetrapib zvyšuje hladiny HDL-C o 30–40 % bez výrazného účinku na LDL-C, nabízí tak konkrétní případ zvyšování čistě HDL-C. Dalcetrapib však ve studii dal-OUTCOMES neprokázal žádný přínos pro pacienty s AKS. Evacetrapib, který zvyšuje hladiny HDL-C o 130 % a snižuje LDL-C o 37 %, byl zkoumán ve studii ACCELERATE, která byla ukončena kvůli postupnému průkazu zbytečnosti terapie. Nedávno byl ve studii REVEAL studován anacetrapib, který zvyšuje hladiny HDL-C a ApoA-I (o 104 a 36 %, respektive) a snižuje LDL-C a ApoB (o 17 a 18 %). Anacetrapib snížil významné koronární příhody o 9 % za medián 4,1 roku. Velikost snížení relativního rizika se zdála být v souladu s rozsahem snížení hladiny LDL-C nebo non-HDL-C. Tento lék zatím nebyl předložen ke schválení.

## Budoucí vývoj

### Nové přístupy ke snížení LDL cholesterolu

Alternativní přístup zaměřující se na PCSK9 sestává z interference RNA. Ve studii I. a II. fáze malá molekula interferující RNA (siRNA) incisiran – která inhibuje syntézu PCSK9 – snížila LDL-C až o 50 % a snížení bylo závislé na dávce. Snížení hladin PCSK9 a LDL-C bylo udrženo po dobu < 6 měsíců. Nebyly pozorovány žádné specifické závažné nežádoucí účinky. Studie HPS4/TIMI65/ORION4, s plánovanou průměrnou dobou trvání 5 let, v současné době porovnává incisiran versus placebo mezi 15 000 pacienty s předchozí IM nebo CMP.

Kyselina bempedoová je nová, první ve své třídě, orální malá molekula, která inhibuje syntézu cholesterolu tím, že inhibuje působení ATP citrátové lyázy, cytosolického enzymu působícího nad 3-hydroxy-3-methylglutaryl-koenzymu a reduktázou. Zatím byl testován u diabetických pacientů a u pacientů s, nebo bez statinové intolerance. V monoterapii snižuje kyselina bempedoová hladiny LDL-C o asi 30 % a asi o 50 % v kombinaci s ezetimibem. Kyselina bempedoová je v současné době testována ve studiích III. fáze a některé studie již byly dokončeny.

### Nové přístupy ke snížení na triglyceridy bohatých lipoproteinů a jejich zbytků (remnantů)

Díky výsledkům, jež naznačují genetické studie, že nedostatek proteinu 3 podobného angiotensinu (ANGPTL3) chrání před aterosklerotickým onemocněním a že je tento vztah kauzální, se vyvíjí protilátka ANGPTL3 (evinacumab). Bylo prokázáno, že evinacumab snižuje hladiny TG, LDL-C a Lp(a) u pacientů s HoFH. Další přístup, který je v současné době zkoumán, je inhibice produkce ANGPTL3 antisense oligonukleotidy. IONIS-ANGPTL3-LRx, antisense oligonukleotid cílený na ANGPTL3 další kritický protein v clearance TRL, snižuje plazmatické TG asi o 85 %. Budoucnost tedy může poskytnout nástroje ke zlepšení clearance TRL, které se projevují v aterogenní zátěži zbytkových (remnantních) částic.

Rychlý vývoj technologie blokování genů umožnil zaměřit se na proteiny (ApoC-III), které jsou rozhodující při regulaci procesů odstraňování TRL. Byla vyvinuta druhá generace antisense oligonukleotidu zaměřující se na ApoC-III mRNA. Ve dvou studiích III. fáze byla hodnocena bezpečnost a účinnost volanesorsenu u pacientů se zvýšenými hladinami TG. Volanesorsen snížil TG v plazmě o ~70 % a ApoC-III o 80–90 %. EMA nedávno vydala rozhodnutí o registraci přípravku Waylivra (volanesorsen) jako doplňku stravy u dospělých pacientů s geneticky potvrzeným familiárním syndromem familiární chylomikronémie (FCS), u nichž existuje vysoké riziko pankreatitidy a u nichž je reakce na stravu a TG-snižující terapii nedostatečná.

### Nové přístupy ke zvýšení HDL cholesterolu

Ačkoli genetické studie naznačují, že nízké hladiny HDL-C nejsou příčinou ASKVO, což zpochybňuje budoucí léčebné možnosti zvýšením hladin HDL-C ke snížení KVO, jsou na obzoru významné objevy v hledání účinných látek ke zvýšení HDL-C a hladiny ApoA1 se souběžným přínosem pro snížení aterosklerózy a KVO příhod. Na jedné straně je výzkum zaměřen na ApoA1 mimetické peptidy a rekombinantní formy HDL, které mají potenciál pro in vivo remodelaci HDL částic a zvýšenou kardioprotektivní aktivitu. Na druhé straně se vyvíjejí látky, které zvyšují katabolismus lipoproteinů bohatých na TG, jako je antisense oligonukleotid na ApoC-III, a které vedou k souběžné redukci TG (asi

70 %) a výraznému zvýšení HDL-C (asi 40 %) u hypertriglyceridémie. Důležité však je, že v současné době zcela nerozumíme vztahu mezi zvyšováním hladin HDL/ApoA-I a možnou antiaterogenní funkcí částic HDL.

### Nové přístupy ke snížení hladiny lipoproteinu(a)

Dalším studovaným přístupem je selektivní snížení koncentrací Lp(a). Terapie založené na RNA se nyní vyhodnocují v klinických podmínkách. Výsledky studií antisense oligonukleotidů u pacientů s normálními hodnotami Lp(a) i u pacientů se zvýšenými koncentracemi Lp(a) prokázaly snížení o > 90 %. Tyto přístupy se v současné době vyhodnocují ve studiích II. a III. fáze a plánuje se studie KVO prognózy, zda se snížení Lp(a) promítne do snížení rizika.

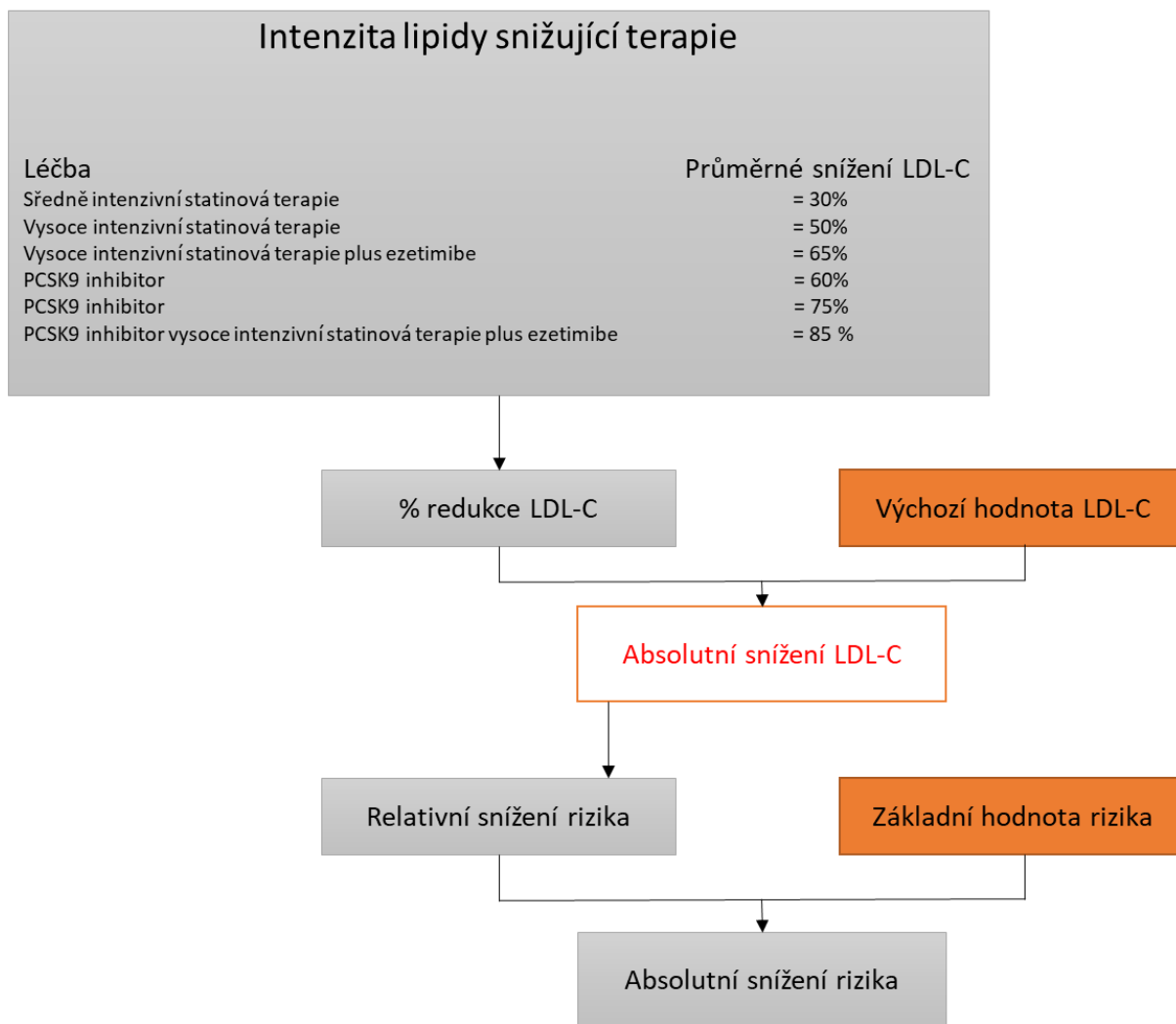
## Strategie ke kontrole hladin plazmatického cholesterolu

### Doporučení pro farmakologické snižování cholesterolu lipoproteinů s nízkou hustotou

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby byl statin s vysokou intenzitou předepsán až do nejvyšší tolerované dávky k dosažení cílů stanovených pro jednotlivé míry rizika.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pokud není dosaženo cíle s maximální tolerovanou dávkou statinu, je doporučena kombinace s ezetimibem.	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U pacientů v primární prevenci s velmi vysokým rizikem, ale bez FH, lze zvážit kombinaci s inhibítorem PCSK9, není-li cíl LDL-C dosažen na maximální tolerované dávce statinu a ezetimibu.	C	IIb	⊕⊖⊖⊖	↑?
Pro sekundární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem při nedosažení cíle při maximální tolerované dávce statinu a ezetimibu, se doporučuje kombinace s inhibítorem PCSK9.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s velmi vysokým rizikem a FH (tj. s ASKVO nebo s jiným významným rizikovým faktorem), kteří nedosahují svých cílů na maximální tolerované dávce statinu a ezetimibu, se doporučuje kombinace s inhibítorem PCSK9.	C	I	⊕⊖⊖⊖	↑↑
Pokud není režim založený na statinech tolerován v žádné dávce (ani po opakované výzvě), měl by se zvážit ezetimib.	C	IIb	⊕⊖⊖⊖	↑?
Pokud není dosaženo cíle, může být zvážena kombinace statinů se sekvestranem žlučových kyselin.	C	IIb	⊕⊖⊖⊖	↑?

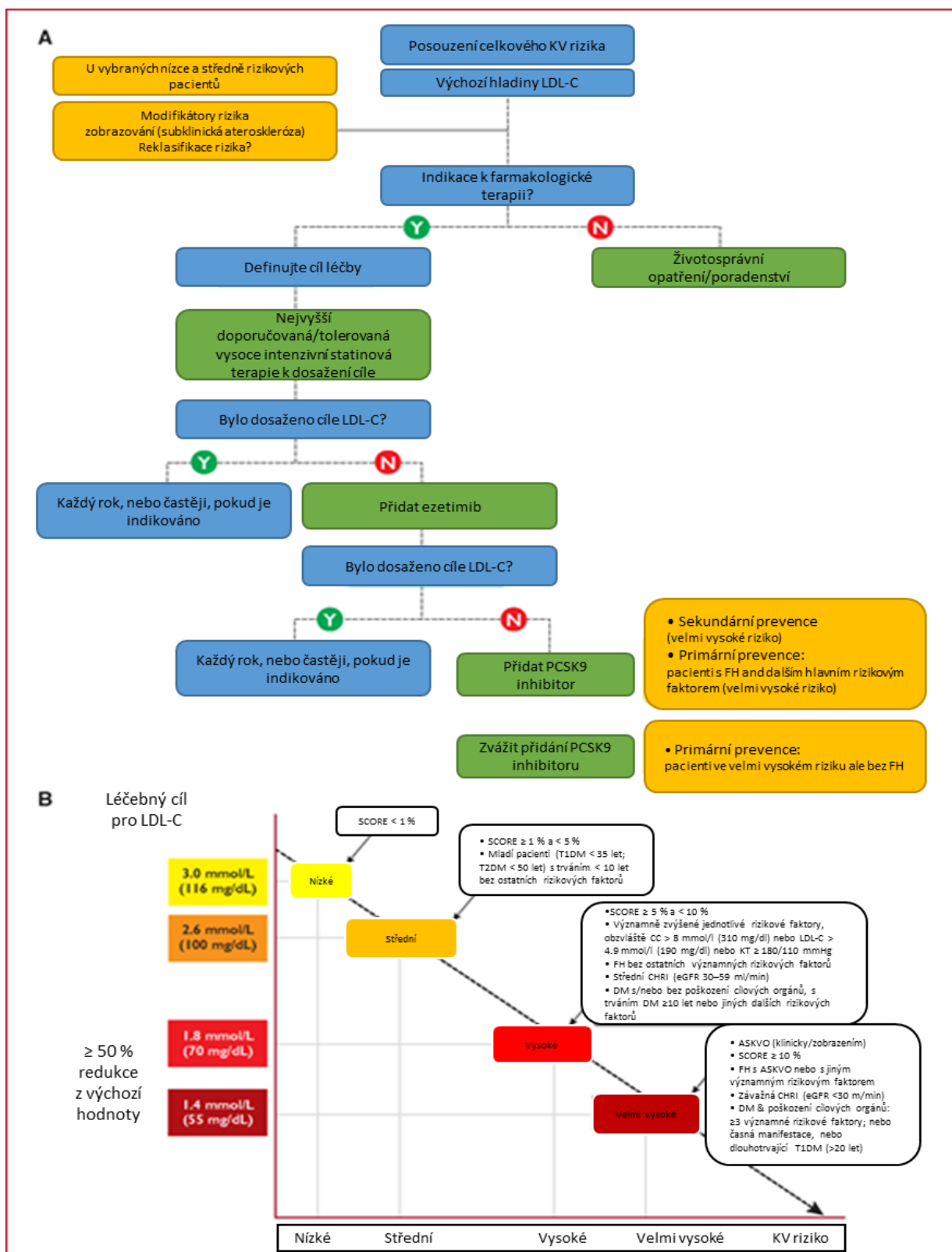
Přestože cílů LDL-C je dosaženo u mnoha pacientů monoterapií, značná část pacientů s vysokým rizikem nebo s velmi vysokými hladinami LDL-C vyžaduje další léčbu. V tomto případě je přiměřené využít kombinované terapie. U pacientů s velmi vysokým rizikem a s přetrvávajícím vysokým rizikem, přestože jsou léčeni maximálně tolerovaným statinem, se doporučuje kombinace s ezetimibem, a pokud stále není v cílových hodnotách, doporučuje se přidat inhibitor PCSK9 (viz Obrázek č. 9 a Doporučení pro farmakologické snižování cholesterolu obsahujících lipoproteinů s nízkou hustotou). Je třeba poznamenat, že je také možné přidat inhibitor PCSK9 přímo do statinu.

### Obrázek 9: Intenzita lipidy snižující terapie



Očekávané klinické přínosy terapií snižujících cholesterol obsahující lipoproteiny s nízkou hustotou. Očekávané klinické přínosy léčby LDL-C pro jakoukoli osobu lze odhadnout. Závisí to na intenzitě terapie, výchozí hladině LDL-C, očekávaném absolutně dosaženém snížení LDL-C a výchozím odhadu rizika aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění. Intenzita terapie by měla být zvolena tak, aby se dosáhlo doporučené proporcionální redukce LDL-C na základě odhadovaného rizika aterosklerotické kardiovaskulární choroby. Vynásobením proporcionálního snížení hladiny LDL-C základní hladinou LDL-C pacienta se odhaduje očekávané absolutní snížení LDL-C, kterého je pravděpodobně dosaženo touto terapií. Protože každé absolutní snížení hladiny LDL-C o 1,0 mmol/l je spojeno se snížením rizika kardiovaskulárních příhod o 20 %, vede větší absolutní snížení LDL-C k většímu proporcionálnímu snížení rizika. Vynásobením proporcionálního snížení rizika očekávaného pro dosažení absolutního snížení LDL-C odhadovaným základním rizikem aterosklerotické kardiovaskulární choroby se u pacienta stanoví očekávané absolutní snížení rizika.

**Obrázek 10**



(A) Léčebný algoritmus k farmakologické redukci LDL-C  
(B) Léčebné cíle pro LDL-C napříč kategoriemi celkového rizika KVO

ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; KT – krevní tlak; CHRI = chronická renální insuficience; KVO = kardiovaskulární; DM = diabetes mellitus; eGFR = odhadovaná míra glomerulární filtrace; FH = familiární hypercholesterolemie; LDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = diabetes mellitus 1. typu; T2DM = diabetes mellitus 2. typu; CC = celkový cholesterol.

Jak je znázorněno na obrázku číslo 10, lze odhadnout očekávaný klinický přínos léčby pro snížení hladiny LDL-C u jakékoli osoby. Závisí to na intenzitě terapie, výchozí hladině LDL-C a výchozímu odhadovanému riziku ASKVO. Tento jednoduchý algoritmus může být použit jako pomoc klinickým lékařům při výběru vhodné terapie a ke kvantifikaci očekávaných přínosů terapie snižující LDL-C, což je nápomocné při informované diskusi s pacienty. Pro snadnější orientaci poskytuje Doplnková tabulka 3 souhrn absolutních snížení LDL-C, kterých lze dosáhnout různými terapeutickými přístupy při konkrétních základních hladinách LDL-C.

## Strategie ke kontrole plazmatických triglyceridů

Přestože je zvýšené riziko KVO, pokud jsou TG nalačno > 1,7 mmol/l (> 150 mg/dl), lze užívání léků ke snížení hladin TG zvážit pouze u vysoce rizikových pacientů, pokud jsou TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) a TG nelze snížit životy správnými opatřeními. Dostupné farmakologické intervence zahrnují statiny, fibráty, inhibitory PCSK9 a n-3 PUFA. Metaanalýza 10 studií zahrnující pacienty léčené různými prostředky, které snižují sérové TG (fibráty, niacin a n-3 PUFA), uvádí 12 % zlepšení KVO prognózy. Nedávno studie REDUCE-IT prokázala, že u statiny léčených pacientů s vysokým KVO rizikem a s hladinami TG nalačno mezi 135–499 mg/dl (1,52–1,63 mmol/l) vysoce dávkovaná ethyl-ikosapentoová kyselina, vysoce purifikovaná a stabilní EPA (2 g) významně snížila riziko ischemických příhod, včetně úmrtí na KVO, asi o čtvrtinu během mediánu sledování 4,9 let. Studie VITAL navíc ukázala, že n-3 mastné kyseliny při nižší dávce 1 g/den nebyly účinné pro primární KVO prevenci nebo ke snížení rakovinných příhod u zdravých mužů a žen středního věku během 5 let sledování. Doporučení pro léčbu HTG jsou uvedena níže.

### Doporučení pro lékovou léčbu pacientů s hypertriglyceridemií

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Jako lék první volby se doporučuje léčba statinem ke snížení rizika KVO u vysoce rizikových jedinců s hypertriglyceridemií [hladiny TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl)].	B	I	⊕⊕⊕⊖	↑↑
U vysoce rizikových (nebo velmi vysoce) pacientů s hladinami TG mezi 1,5 a 5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) navzdory léčbě statiny by se mělo zvážit přidání n-3 PUFA (ethyl-ikosapentaenová kyselina 2x2 g/den) do kombinace se statinem.	B	IIa	⊕⊕⊕⊖	↑?
U pacientů v primární prevenci s cílovou hladinou LDL-C a TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl) může být zvážen fenofibrát nebo bezafibrát do kombinace se statiny.	B	IIb	⊕⊕⊕⊖	↑?
U vysoce rizikových pacientů, kteří jsou v cíli LDL-C s hladinami TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl), může být zvážen fenofibrát nebo bezafibrát v kombinaci se statiny.	C	IIb	⊕⊖⊖⊖	↑?



## Management dyslipidémie v různých klinických případech

### Familiární dyslipidémie

Hladiny lipidů v plazmě jsou do značné míry určovány genetickými faktory. Ve svých extrémnějších formách se projevují jako familiární dyslipidémie. Bylo identifikováno množství monogenních poruch lipidů; mezi nimi je FH nejčastější a silně souvisí s KVO (Tabulka 28). Obecně u pacientů s dyslipidemií není na základě vzorce dědičnosti obvykle zřejmé, že by abnormalita byla způsobena závažnou poruchou jednoho genu (monogenní); spíše vyplývá z dědičnosti více než jedné genové varianty ovlivňující metabolismus lipoproteinů, která by sama o sobě mohla mít relativně malý účinek, ale v kombinaci s jinou nebo jinými má větší vliv na CC, TG nebo HDL-C. Vzor dědičnosti je polygenní. Je běžné, že vysoké hladiny LDL-C, vysoké TG nebo nízké hladiny HDL-C se vyskytují u několika členů rodiny.

**Tabulka 28:** Dědičné poruchy metabolismu lipoproteinů

Onemocnění	Prevalence	Gen(y)	Efekt na lipoproteiny
HeFH	1 na 200–250	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDLR</li> <li>APO B</li> <li>PCSK9</li> </ul>	↑LDL-C
HoFH	1 na 160 000–320 000	<ul style="list-style-type: none"> <li>LDLR</li> <li>APO B</li> <li>PCSK9</li> </ul>	↑↑LDL-C
FSH	1 na 100/200	<i>USF1</i> + modifikující geny	↑LDL-C ↑VLDL-C ↑ApoB
Familiární dysbetalipoproteinémie	1 na 5000	APO E	↑↑IDL a remnanty chylomikronů (βVLDL)
Familiární deficit lipoproteinové lipázy (familiární chylomikronální syndrom)	2 na 10 <sup>6</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>LPL</li> <li>APO C2</li> <li>ApoAV, GPIHBP1</li> <li>LMF1</li> </ul>	↑↑chylomikrony a VLDL-C
Morbus (analfalipoproteinémie)	Tangier 1 na 10 <sup>6</sup>	ABCA1	↓↓HDL-C
Familiární LCAT deficiencie	1 na 10 <sup>6</sup>	LCAT	↓HDL-C

Apo = apolipoprotein; FSH = familiární smíšená hyperlipidémie; HDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny vysoké density; HeFH = heterozygotní forma familiární hypercholesterolémie; HoFH = homozygotní forma familiární hypercholesterolémie; IDL = lipoprotein střední density; LCAT = lecitin cholesterol acyltransferáza; LDL-

C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; VLDL = cholesterol obsahující lipoprotein velmi nízké denzity.

## Familiární smíšená hyperlipidémie

Familiární smíšená hyperlipidémie (FSH) je vysoce rozšířená smíšená dyslipidémie (1/100–200), je charakterizovaná zvýšenými hladinami LDL-C, TG, nebo obojím, a je důležitou příčinou předčasné ICHS. FSH je komplexní onemocnění a fenotyp je určen interakcí více genů a prostředí. Značně se překrývá s dyslipidemickými fenotypy T2DM a MetS. I v rámci jedné rodiny vykazuje fenotyp vysokou interpersonální a intrapersonální variabilitu na základě hodnot lipidů (TG, LDL-C, HDL-C a ApoB). FSH nemá žádnou monogenní složku a není spojena s jedinou genetickou příčinou, ale fenotypem je vysoký LDL-C a/nebo vysoký TG. Proto je diagnóza v klinické praxi běžně přehlédnuta; kombinace ApoB > 120 mg/dl a TG > 1,5 mmol/l (> 133 mg/dl) s rodinnou anamnézou předčasných KVO lze použít k identifikaci lidí, kteří s největší pravděpodobností mají FSH.

Koncept smíšené dyslipidémie je klinicky cenný i při hodnocení KVO rizika. Zdůrazňuje jak důležitost zvažování rodinné anamnézy při rozhodování o tom, jak důsledně léčit dyslipidémii, tak i to, že zvýšené hladiny LDL-C představují vyšší riziko, pokud je přítomna také HTG. Léčba statinem snižuje KVO riziko u lidí s HTG ve stejném relativním množství jako u lidí bez HTG. Protože absolutní riziko je často vyšší u osob s HTG, mohou mít z léčby snižující LDL výrazný benefit.

## Familiární hypercholesterolémie

### Heterozygotní familiární hypercholesterolémie

FH je běžná kodominantní monogenní dyslipidémie způsobující předčasné KVO v důsledku celoživotního zvýšení plazmatických hladin LDL-C. Pokud se neléčí, muži a ženy s HeFH obvykle vyvinou časnou ICHS před 55 a 60 lety věku. Odhaduje se, že riziko ICHS u jedinců s jistou nebo pravděpodobnou HeFH se zvyšuje nejméně 10krát. Časná diagnóza a vhodná léčba však mohou dramaticky riziko ICHS snížit.

Prevalence HeFH v populaci se odhaduje na 1/200–250, což znamená, že celkový počet případů je na celém světě 14–34 milionů. Pouze malá část z těchto případů je identifikována a řádně léčena.

FH je monogenní onemocnění způsobené mutací zabraňující funkci (loss-of-function) v LDLR nebo ApoB genech nebo mutací zvyšující funkci (gain-of-function) v genu PCSK9; přibližně 95 % případů FH je způsobeno mutacemi v LDLR. V LDLR bylo identifikováno více než 1000 různých mutací, které způsobují FH. Různé mutace způsobují sníženou funkci nebo úplnou ztrátu funkce, která je spojena se závažnější hypercholesterolémií a KVO.

Diagnóza FH je obvykle založena na klinické prezentaci. Obecně používaná kritéria z nizozemské databáze (Dutch Lipid Clinic Network) jsou uvedena v Tabulce 29. Jinými kritérii jsou registr Simon Broome nebo kritéria WHO.

**Tabulka 29:** Diagnostická kritéria dle databáze Dutch Lipid Clinic Network pro familiární hypercholesterolémii

Kritéria	Body
<b>1) Rodinná anamnéza</b>	
Příbuzný prvního stupně se známou předčasnou (muži ve věku < 55 let; ženy < 60 let) ischemickou chorobou srdeční nebo cévní, nebo příbuzný prvního stupně se známým LDL-C nad 95. percentilem	1
Příbuzný prvního stupně se šlachovými xanthomy a/nebo arcus cornealis nebo děti ve věku do 18 let s LDL-C nad 95. percentilem	2
<b>2) Klinický průběh</b>	
Pacient s předčasnou (muži ve věku < 55 let; ženy < 60 let) ischemickou chorobou srdeční	2
Pacient s předčasnou (muži ve věku < 55 let; ženy < 60 let) cévní mozkovou příhodou	1
<b>3) Fyzikální vyšetření<sup>a</sup></b>	
Xantomy na šlachách	6
Arcus cornealis před 45. rokem věku	4
<b>4) LDL-C hladiny (bez léčby)</b>	
LDL-C $\geq 8,5$ mmol/L ( $\geq 325$ mg/dl)	8
LDL-C 6,5–8,4 mmol/L (251–325 mg/dl)	5
LDL-C 5,0–6,4 mmol/L (191–250 mg/dl)	3
LDL-C 4,0–4,9 mmol/L (155–190 mg/dl)	1
<b>5) DNA analýza</b>	
Funkční mutace v <i>LDLR</i> , <i>apoB</i> , nebo <i>PCSK9</i> genech	8
Vyberte pouze jedno skóre ve skupině, nejvyšší použitelné; diagnóza je založena na celkovém počtu získaných bodů	
‘Definitivní’ diagnóza FH vyžaduje > 8 bodů	
‘Pravděpodobná’ diagnóza FH vyžaduje 6–8 bodů	
‘Možná’ diagnóza FH vyžaduje 3–5 bodů	
a Navzájem se vylučující (tzn. maximum 6 bodů, jestli je obojí přítomno)	

Diagnózu lze ověřit prokázáním příčinných mutací v patogenních genech. Ve většině studií je však frekvence detekovatelných mutací u pacientů s klinicky jednoznačnou nebo pravděpodobnou HeFH mezi 60–80 %. To naznačuje, že značná část pacientů s FH má buď polygenní příčinu onemocnění, nebo že jsou zapojeny další geny, které ještě nebyly identifikovány.

*Genetické testování a kaskádový screening.* Probandi (první identifikované případy) by měly být identifikovány podle následujících kritérií:

- TC  $\geq$  8 mmol/l ( $\geq$  310 mg/dl) bez léčby u dospělého, nebo dospělého rodinného příslušníka (nebo > 95. percentil dle věku a pohlaví pro danou zemi).
- Předčasná ICHS u pacienta, nebo rodinného příslušníka.
- Šlachové cantomy u pacienta nebo rodinného příslušníka.
- Náhlá předčasná srdeční smrt u rodinného příslušníka.

Kaskádový screening rodinných příslušníků prvního známého případu umožňuje efektivní identifikaci nových případů. Kaskádový screening je nejlépe prováděn lipidovou klinikou. Ve většině rodin mohou být případy identifikovány analýzou CC nebo LDL-C; genetické testování se však doporučuje, pokud je známa příčinná mutace.

Léčba snižující hladiny cholesterolu by měla být zahájena co nejdříve po stanovení diagnózy. Ke zlepšení posouzení rizika se doporučuje použít zobrazovací techniky k detekci asymptomatické aterosklerózy. Koncept kumulativní zátěže cholesterolu ukazuje důležitost časně léčby (pro děti viz níže). Léčba by měla být zahájena vysoce intenzivní terapií statiny, ve většině případů v kombinaci s ezetimibem. U pacientů s FH s velmi vysokým rizikem ASKVO v důsledku předchozí anamnézy ASKVO nebo jiného významného rizikového faktoru je cílem  $\geq$  50 % snížení LDL-C proti výchozím hodnotám a LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). V nepřítomnosti ASKVO nebo jiného významného rizikového faktoru jsou pacienti s FH kategorizováni jako vysoce riziková a cílem je  $\geq$  50% snížení LDL-C proti výchozím hodnotám a LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).

Inhibitory PCSK9 snižují hladiny LDL-C až o 60 % po započítání efektu statinů. Dvě RCT prokázaly příznivý efekt na klinickou prognózu u pacientů s ASKVO bez FH. PCSK9 inhibitory jsou doporučeny, pokud není dosaženo cíle léčby na maximálně tolerovaném statinu s ezetimibem. Inhibitory PCSK9 se také doporučují u pacientů s FH, kteří netolerují statiny.

Doporučení pro detekci a léčbu pacientů s HeFH jsou uvedena níže.

#### Doporučení pro detekci a léčbu pacientů s heterozygotní familiární hypercholesterolémií

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby byla diagnóza FH zvažena u pacientů s ICHS ve věku < 55 let pro muže a < 60 let u žen, u lidí s příbuznými s předčasně fatálními formami KVO, u lidí s příbuznými, kteří mají šlachové xantomy, u lidí se zvýšenou hladinou LDL- C [u dospělých > 5 mmol/l (> 190 mg/dl), u dětí > 4 mmol/l (> 150 mg/dl)], a u příbuzných prvního stupně pacientů s FH.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby byla FH diagnostikována pomocí klinických kritérií a pokud možno potvrzena analýzou DNA.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Jakmile je diagnostikován první případ, doporučuje se rodinný kaskádový screening.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Doporučuje se, aby pacienti s FH s ASKVO nebo s jiným závažným rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a aby ti bez předchozího ASKVO nebo jiných rizikových faktorů byli léčeni jako vysoce riziková.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s FH s ASKVO, kteří jsou ve velmi vysokém riziku, se doporučuje léčba k dosažení $\geq 50\%$ snížení proti výchozím hodnotám a hladiny LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl). Pokud cíl nelze dosáhnout, doporučuje se kombinace léčiv.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
V primární prevenci by u osob s velmi vysokým rizikem FH mělo být zváženo snížení LDL-C $\geq 50\%$ proti výchozímu stavu a cíl LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl).	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Léčba inhibítorem PCSK9 se doporučuje u velmi vysoce rizikových pacientů s FH, pokud není dosaženo cíle léčby na maximálním tolerovaném statinu plus ezetimibu.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U dětí se doporučuje testování na FH od věku 5 let nebo dříve, pokud se předpokládá HoFH.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Děti s FH by měly být vzdělávány, aby si osvojily správnou stravu a měly by být léčeny statinem od 10 let věku. Cíle léčby by měly být LDL-C $< 3,5$ mmol/l ( $< 135$ mg/dl) ve věku $> 10$ let.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Homozygotní forma familiární hypercholesterolemie

HoFH je vzácné a život ohrožující onemocnění. Klinický obraz je charakterizován rozsáhlými xantomy, výraznými předčasnými a progresivními KVO a CC  $> 13$  mmol/l ( $> 500$  mg/dl). U většiny pacientů dojde k ICHS a aortální stenóze do 20 let věku a zemřou do 30 let věku. Frekvence HoFH se odhaduje na 1/160 000–1/320 000. Včasná identifikace těchto dětí a rychlé doporučení na specializovanou kliniku je zásadní. Pacienti by měli být léčeni intenzivní lékovou terapií snižující LDL a, je-li k dispozici, lipoproteinovou aferézou. Tato léčba (každé 1–2 týdny) může snížit plazmatické hladiny LDL-C o 55–70 %. Četnost procedur může být upravena pro každého pacienta podle změn hladin lipidů, symptomů a dalších parametrů souvisejících s onemocněním. Musí být zachována maximálně tolerovaná farmakologická terapie. Pro podrobnější diskusi o HoFH viz prohlášení o shodě EAS.

## Familiární hypercholesterolemie u dětí

FH je diagnostikována u dětí na základě fenotypových kritérií včetně zvýšeného LDL-C plus rodinné anamnézy zvýšeného LDL-C, předčasné ICHS a/nebo pozitivního genetického testování. Testování v dětství je optimální pro rozlišení mezi FH a neFH pomocí LDL-C. U dětí s rodinnou anamnézou vysokého cholesterolu nebo předčasné ICHS je přijatelný limit  $\geq 4,0$  mmol/l ( $\geq 160$  mg/dl). Pokud má rodič známou genetickou vadu, je diagnostická úroveň pro dítě  $\geq 3,5$  mmol/l ( $\geq 130$  mg/dl). Pokud je to možné, navrhuje se genetické testování dítěte.

Přestože u dětí nebyly provedeny žádné placebem kontrolované studie, observační studie naznačují, že včasná léčba může snížit zátěž LDL-C, zlepšit endoteliální funkci, podstatně zmírnit rozvoj aterosklerózy a zlepšit koronární výsledky. Léčba dětí s FH zahrnuje zdravý životní styl a léčbu statiny. Pro srdce zdravá strava by měla být nasazena od počátku života a léčba statiny by měla být zvažována ve věku 6–10 let. Léčba statiny by měla být zahájena nízkými dávkami a dávka by měla být zvýšena, aby bylo dosaženo cílů. Cílem u dětí  $> 10$  let je LDL-C  $< 3,5$  mmol/l ( $< 135$  mg/dl) a v mladším věku  $\geq 50\%$  snížení LDL-C.

## Familiární dysbetalipoproteinémie

Familiární dysbetalipoproteinémie ([tj. hyperlipoproteinémie III. typu; choroba odstraňování zbytků (remnantů) VLDL] je vzácná a obvykle se dědí jako autosomálně recesivní porucha s proměnlivou penetrací. Familiární dysbetalipoproteinémie vytváří charakteristický klinický syndrom, u kterého jsou před léčbou zvýšeny jak CC, tak TG, obvykle v rozmezí 7–10 mmol/l. Ve vážných případech se u pacientů vyvinou tuberoeruptivní xantomy, zejména na loktech a kolenou, a palmární xantomy v kožních záhybech rukou a zápěstí. Riziko ICHS je velmi vysoké a převládá také akcelerovaná ateroskleróza femorálních a tibiálních tepen. Syndrom není obvykle vyjádřen v mladém věku ani u žen před menopauzou. Většina případů je homozygotní pro izoformu E2 ApoE. ApoE je důležitý pro jaterní clearance zbytků chylomikronu a IDL. ApoE2 se váže na jaterní receptory méně snadno než izoformy E3 a E4. Avšak bez nějaké shodné příčiny dyslipidémie, jako je dyslipidémie spojená s HTG, DM, obezitou nebo hypotyreózou, homozygotita ApoE2 obecně nezpůsobuje familiární dysbetalipoproteinémii.

Detekce homozygotnosti ApoE2 u dyslipidemického pacienta je diagnostická a ve většině klinických laboratoří je nyní k dispozici analýza izoform ApoE. Přítomnost zbytků cholesterolu charakteristická pro familiární dysbetalipoproteinémii lze spolehlivě předpovědět na základě plazmatických hladin cholesterolu, TG a ApoB. Pokud je podezření potvrzeno, lze provést genotypizaci ApoE. U starších pacientů s xantomy připomínající ty s familiární dysbetalipoproteinémií, u kterých se neprokáže, že jsou homozygotní pro ApoE2, by se měl analyzovat paraprotein. Léčba familiární dysbetalipoproteinémie by měla být prováděna na specializované klinice. Většina případů dobře reaguje na léčbu statinem, nebo, pokud dominují vysoké TG, i fibrátem; často může být nutná kombinace statinu a fibrátu.

## Genetické příčiny hypertriglyceridémie

Ačkoli se genetická etiologie HTG jeví jako velmi složitá, nedávné údaje rozšířily naše genetické porozumění HTG; zejména to, že jde o chylomikronémii. Mírné zvýšení hladin TG (mezi 2,0–10,0 mmol/l) je způsobeno polygenním účinkem více genů ovlivňujících jak produkci, tak i odstraňování VLDL. Monogenní těžká HTG způsobuje chylomikronémii, pankreatitidu a ukládání lipidů. Dosud bylo zjištěno, že mutace v šesti genech (LPL, apoC2, apoA5, LMF1, GPIHBP1 a GPD1) s monogenními účinky vedou k vážnému zvýšení TG v séru v důsledku narušení drah pro odstraňování chylomikronu. Tyto mutace jsou zděděny jako autozomálně recesivní vlohy a jsou vzácné. Hluboký defekt v katabolismu chylomikronů a VLDL má za následek hladiny chylomikronémie a hladiny TG > 11,2 mmol/l (> 1000 mg/dl), dále mají mléčně kalné sérum. Těžká HTG je pozorována u pacientů, kteří jsou homozygotní nebo heterozygotní pro mutace enzymu LPL a v jiných genech spojených s katabolismem lipoproteinů bohatých na TG. Heterozygotní nositelé stejných genových mutací obvykle exprimují mírné zvýšení hladin TG v séru, které je vystavuje zvýšenému riziku KVO. V nedávné době byla v klinických studiích vyvinuta a testována genová terapie pro deficit LPL; a alipogen tiparvovec byl schválen agenturou EMA v roce 2013. Tato terapie však již není k dispozici. Mutace zisku funkce apoC3, která vede k vysokým hladinám ApoC-III, může také způsobit vážnou HTG inhibicí aktivity LPL, zatímco mutace ztráty funkce jsou spojeny s příznivým profilem lipidů s nízkými hladinami TG. Tyto objevy zvýšily pravděpodobnost, že ApoC-III bude novým cílem lipidového léčiva.



## Aktivity k prevenci pankreatitidy při závažné hypertriglyceridémii

Riziko pankreatitidy je klinicky významné, pokud jsou TG > 10 mmol/l (880 mg/dl), zejména pokud se vyskytují ve spojení s familiární chylomikronémií. V těchto případech jsou povinná opatření k prevenci akutní pankreatitidy. HTG je příčinou ~10 % všech případů s pankreatitidou a u pacientů se může vyvinout pankreatitida, i když je jejich koncentrace TG 5–10 mmol/l (440–880 mg/dl). Nedávné údaje z prospektivní kohortové studie uvádějí, že riziko akutní pankreatitidy se významně postupně zvyšovalo podle kvartilů TG v séru, což zdůrazňuje skutečnost, že jako rizikový faktor mohou být TG v séru podceňovány. Každý faktor, který zvyšuje produkci VLDL, může zhoršit riziko pankreatitidy, přičemž nejčastějším přispívajícím faktorem je konzumace alkoholu. Pacient by měl být přijat do nemocnice, pokud je symptomatický, nebo pokud by měly být pečlivě a sledovány jeho TG. Nezbytné je omezení kalorií a obsahu tuku (doporučuje se 10–15 %) ve stravě a abstinence alkoholu. Měla by být zahájena fibrátová terapie (fenofibrát) a jako doplňková terapie by měly být použity n-3 mastné kyseliny (2–4 g/den). Lomitapid lze také zvážit v závažných případech. U pacientů s DM by měla být zahájena inzulinová terapie, aby se dosáhlo dobré kontroly glykémie. Obecně je patrné prudké snížení hodnot TG během 2–5 dnů. Při akutních stavech je plazmaferéza schopna rychle snížit hladiny TG. Volanesorsen byl nedávno schválen agenturou EMA jako doplněk stravy u dospělých pacientů s geneticky potvrzeným FCS, kteří jsou vystaveni vysokému riziku pankreatitidy.

## Ostatní vrozené poruchy lipoproteinového metabolismu

Někdy se pacienti setkávají s extrémně nízkými hladinami LDL-C nebo HDL-C. Nejběžnější formou genetické hypolipidémie je hypobetalipoproteinémie, která je dominantně zděděná a často způsobena zkrácením a zmenšením ApoB. Sérové LDL-C je obvykle mezi 0,5–1,5 mmol/l (20–60 mg/dl). K hlubšímu nedostatku ApoB dochází u abetalipoproteinémie, kdy steatorea a neurologické nebo jiné komplikace vyžadují specializovanou léčbu. Téměř nepřítomné hladiny HDL-C se vyskytují u Morbus Tangier (analfalipoproteinémie) a velmi nízké hladiny HDL-C se vyskytují při nedostatku lecitin cholesterol acyltransferázy (LCAT). Oba tyto stavy jsou spojeny s odlišnými klinickými syndromy a vyžadují specializované vyšetřování. U pacientů s deficitem CETP jsou detekovány velmi vysoké hladiny HDL-C. V heterozygotní formě jsou obvykle pozorovány hladiny 2,0–2,3 mmol/l (80–90 mg/dl) a hladiny  $\geq$  5 mmol/l ( $\geq$  200 mg/dl) jsou pozorovány u homozygotů. To nezvyšuje incidenci aterosklerotických onemocnění a může být spojeno se snížením rizika.

Deficit lipázy lysozomálních kyselin nebo střeďavé onemocnění cholesterolesteru (u dětí s Wolmanovou chorobou) je vzácnou příčinou (recesivní přenos) zvýšeného LDL-C a nízkého HDL-C, doprovázené hepatomegálií a mikrovezikulární hepatosteatózou. Léčba statinem snižuje hladiny LDL-C, a proto může u těchto pacientů zabránit ASKVO, ale nemůže zastavit progresi poškození jater. Léčba inhibitory PCSK9 může vést k ještě většímu přetížení lysozomů. Enzymová substituční terapie sebelipázou alfa může v blízké budoucnosti nabídnout léčebné řešení.

## Ženy

Jen několik randomizovaných studií statinové terapie našlo nezávislý významný KVO benefit u žen, hlavně proto, že ženy nebyly ve statinových studiích adekvátně zastoupeny.

## Efekt statinů v primární a sekundární prevenci

V minulosti probíhaly diskuse o tom, zda jsou statiny účinné pro primární prevenci u žen a toto téma bylo kontroverzní. Na základě publikovaných údajů ukázala Cochraneova analýza z roku 2013, že terapie statiny snížila mortalitu způsobenou všemi příčinami, vaskulární příhody a incidenci revaskularizace v primární prevenci a proporcionální účinky u žen byly podobné těm u mužů. Výsledek pracovní skupiny CTT Collaboration poskytl úplnější hodnocení důkazů prostřednictvím komplexní analýzy IPD z 22 studií se statiny proti kontrolám a pěti studií s více proti méně intenzivní terapii statiny. Celkem 46 675 (27 %) ze 174 149 účastníků byly ženy a po úpravě v případě rozdílů mezi pohlavími bylo poměrné snížení LDL-C na mmol/l u závažných vaskulárních příhod, významných koronárních příhod, koronární revaskularizace a cévní mozkové příhody podobné u žen i mužů.

## Nestatinové léky snižující lipidy

K dispozici jsou definitivní důkazy kardioprotektivních účinků nestatinových léků, které snižují LDL-C, a příznivé účinky jsou podobné u žen i mužů. Ve studii IMPROVE-IT byl relativní přínos přidání ezetimibu k simvastatinu podobný u žen a mužů. Ve studii ACCORD-lipid se nenašel důkaz, že by fenofibrát přidal k účinkům simvastatinu u pacientů s T2DM, ale analýza studie FIELD ukázala konzistentní redukci KVO příhod u žen i mužů. Bylo již hlášeno několik studií KVO prognózy hodnotících účinky přidání inhibitoru PCSK9 k terapii statiny s vysokou intenzitou s podobným proporcionálním snížením závažných vaskulárních příhod u žen a mužů.

## Hormonální terapie

V současné době předepisované perorální antikoncepční přípravky s nízkou dávkou estrogenu a progestinu třetí generace zřejmě nezvyšují nežádoucí koronární příhody a mohou být použity po vyhodnocení základního profilu lipidů u žen s přijatelnou hladinou CC. Naopak u žen s hypercholesterolemií [LDL-C > 4 mmol/l (> 160 mg/dl)] nebo s více rizikovými faktory a u žen s vysokým rizikem trombotických příhod by měla být doporučena alternativní antikoncepční opatření. Nebylo prokázáno, že by estrogenová substituční terapie, i přes některé příznivé účinky na lipidové profily, snižovala KVO riziko a nelze ji doporučit pro prevenci KVO u žen. Během těhotenství a období kojení by neměla být podávána žádná léčiva snižující hladinu lipidů, protože údaje o možných nepříznivých účincích chybí. Lze však zvážit sekvestranty žlučových kyselin.

### Tabulka 30: Management dyslipidémie u žen

Léčba statiny se doporučuje pro primární prevenci ASKVO u vysoce rizikových žen.

Statiny se doporučují pro sekundární prevenci u žen se stejnými indikacemi a cíli jako u mužů.

Léky snižující hladinu lipidů by neměly být podávány, pokud je plánováno těhotenství, během těhotenství nebo během období kojení. U těžkých pacientek s FH však lze uvažovat o sekvestrantech žlučových kyselin (které nejsou absorbovány) a/nebo LDL aferéze.

## Starší pacienti

Podíl starších lidí (zde definovaných jako lidé ve věku > 65 let) ve společnosti roste a v důsledku toho > 80 % jednotlivců, kteří zemřeli na KVO, je starších 65 let. Podíl pacientů s MI > 85 let se několikrát zvýšil.

Metaanalýza observačních studií ukázala, že vyšší CC je spojen se zvýšenou úmrtností na ICHS ve všech věkových skupinách. Nicméně protože absolutní riziko ICHS je vyšší u starších osob, související absolutní zvýšení rizika pro daný přírůstek v CC je větší s rostoucím věkem.

### Efekt statinů v primární a sekundární prevenci

Prevalence statinové terapie klesá s rostoucím věkem, což odráží rozdíly v předepisování i dodržování předpisů. Tento trend je ještě výraznější u starších pacientů, kteří nemají důkaz o okluzivním vaskulárním onemocnění. Jedno vysvětlení pro tento vzorec může být nejistota ohledně účinků statinů u starších lidí vzhledem k relativně malému počtu lidí ve věku > 75 let, kteří byli zařazeni do studií se statiny. Pracovní skupina CTT Collaboration v poslední době poskytla komplexní hodnocení náhodných důkazů o účincích léčby statiny v různých věkových skupinách. Mezi 186 854 účastníků ve 28 studiích, 14 483 (8 %) bylo randomizováno ve věku > 75 let. Terapie statiny celkově vedla k 21% relativnímu snížení závažných cévních příhod (relativní riziko 0,79, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,77–0,81) na 1,0 mmol/l snížení LDL-C a byl prokázán přímý důkaz prospěchu pro osoby starší 75 let. Relativní snížení významných vaskulárních příhod bylo podobné, bez ohledu na věk, mezi pacienty s již existujícími předchozími vaskulárními onemocněními, ale zdálo se menší u starších pacientů, o nichž není známo, že by měli již existující vaskulární onemocnění. Dostupné důkazy ze studií proto ukazují, že terapie statiny vede k významnému snížení závažných cévních příhod bez ohledu na věk. Mezi pacienty ve věku > 75 let, kteří dosud nemají důkaz o okluzivním vaskulárním onemocnění, však existuje méně přímých důkazů o prospěšnosti a toto omezení je v současné době zkoumáno studií STAREE (STATin therapy for Reducing Events in the Elderly) v Austrálii.

### Nežádoucí účinky, interakce a adherence

Bezpečnost a nepříznivé účinky statinů jsou předmětem zvláštního zájmu u starších dospělých, protože mají často další komorbidity, užívají více léků a mají změny ve farmakokinetice a farmakodynamice. Interakce mezi statiny a jinými léčivy jsou znepokojivé, a to především kvůli jejich potenciálu zvyšovat incidenci svalových nepříznivých účinků spojených se statiny, jako je myalgie bez zvýšení CK, myopatie se zvýšením CK a vzácná, ale závažná rabdomyolýza. Doporučuje se, aby byl statin zahájen nízkou dávkou, pokud existuje významné poškození ledvin a/nebo potenciál pro lékové interakce, a poté titrován směrem nahoru k dosažení cílů léčby LDL-C.

### Doporučení pro léčbu dyslipidemií u starších lidí (ve věku > 65 let)

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
TTE se doporučuje provést k posouzení struktury a funkce myokardu s cílem stanovit – u osob s podezřením na srdeční selhání – diagnózu buď HFrEF, HFmrEF, nebo HFpEF.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
TTE se doporučuje pro výpočet EFLK s cílem vyhledat pacienty se srdečním selháním, kteří by byli vhodní pro farmakologickou	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

a přístrojovou (ICD, SRL) léčbu na základě důkazů, doporučenou při HFrEF.				
TTE se doporučuje pro vyšetření chlopních vad, funkce pravé komory a tlaku v plicnici u pacientů s již stanovenou diagnózou buď HFrEF, nebo HFmrEF s cílem vyhledat pacienty vhodné pro korekci chlopní vady.	<b>B</b>	<b>IIb</b>	⊕⊕⊕⊕	↑?
TTE se doporučuje pro posouzení struktury a funkce myokardu u osob s plánovanou expozicí léčbě, která může potenciálně poškodit myokard (např. chemoterapii).	<b>C</b>	<b>I</b>	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Diabetes a metabolický syndrom

Do roku 2030 se počet osob s DM zvýší ze 415 miliónů na 550 miliónů, ale situace se může i ještě dále zhoršit. I přes významné výhody v strategiích řízení, které snižují aterosklerotické rizikové faktory KVO, zůstávají KVO hlavní příčinou nemoci a úmrtnosti u pacientů s T2DM. Dobrou zprávou je, že incidence fatálních KVO významně poklesly jak u T1DM, tak u T2DM mezi lety 1998 a 2014. DM samotný je nezávislým rizikovým faktorem pro KVO a je spojen s vyšším rizikem KVO, a to ještě více u žen. Rozdíl v riziku KVO mezi jedinci s DM a bez DM se v posledních několika desetiletích podstatně zúžil a existují silné asociace mezi DM a vaskulární prognózou. Nedávné údaje naznačují, že DM per se zvyšuje riziko KVO v průměru asi dvojnásobně, ale riziko podléhá velkému kolísání v závislosti na populaci a současné agresivní profylaktické terapii. Důležité je, že ti s DM a ICHS mají v budoucnu podstatně vyšší riziko KVO příhod. V T2DM je riziko ASKVO silně určeno přítomností poškození cílových orgánů – včetně nefropatie (mikroalbuminurie), neuropatie nebo retinopatie – s rizikem rostoucím v závislosti na počtu přítomných komplikací. Hypertenze, dyslipidémie, abdominální obezita a nealkoholické steatotické onemocnění jater (NAFLD) běžně koexistují s T2DM a dále zvyšují riziko, které je nejvyšší u lidí s T2DM a mnohočetnými kardiometabolickými rizikovými faktory. Důležité je, že DM představuje výrazné zvýšení rizika mortality po AKS navzdory moderním terapiím, což zdůrazňuje špatnou prognózu pacientů s ICHS a T2DM a potřebu jejich intenzivní terapie.

Probíhá diskuse o tom, jak uchopit toto další riziko nad rámec tradičních rizikových faktorů v klinické praxi. Praktický přístup je, že pokud je identifikován jeden rizikový faktor, mělo by se systematicky pátrat po ostatních.

Doporučené postupy shrnující a hodnotící důkazy dostupné pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění byl publikován Českou kardiologickou společností [3].

### Specifické rysy dyslipidémie u inzulinové rezistence a diabetu mellitu 2. typu

Diabetická dyslipidémie je skupina plazmatických lipidových a lipoproteinových abnormalit, které jsou metabolicky propojeny. Nárůst velkých VLDL částic u T2DM iniciuje sled událostí, které generují aterogenní zbytky VLDL (remnanty), malé denzní LDL a malé denzní HDL částice bohaté na TG. Tyto složky nejsou izolované abnormality, ale jsou spolu úzce spojeny. Částice LDL i HDL vykazují různé změny složení, které se odrážejí v jejich funkcích. Pozoruhodné je, že hladiny ApoC-III se u lidí s T2DM zvyšují. Vysoké koncentrace ApoC-III zabraňují clearanci jak TRL, tak zbytků (remnantů VLDL), což vede k prodlouženým dobám setrvání těchto částic v oběhu. Ve skutečnosti se zdá, že defektní katabolismus TRL je důležitějším přispěvatelem ke zvýšení plazmatických TG než zvýšená rychlost produkce vedoucí k přebytku remnantních částic. Společně zbytky TRL, malé denzní LDL a malé denzní

HDL tvoří aterogenní lipidogram, který je také charakterizován zvýšením koncentrace ApoB v důsledku zvýšeného počtu částic obsahujících ApoB. Důležité je, že TRL – včetně chylomikronů, VLDL a jejich zbytků (remnantů) – nesou jednu molekulu ApoB, stejně jako LDL částice. Zhoubná povaha diabetické dyslipidémie proto není vždy odhalena měřením lipidů používaným v klinické praxi, protože hladiny LDL-C mohou zůstat v normálním rozmezí. To může být lépe odhaleno hladinami non-HDL-C. Zvýšení TG nebo nízké hladiny HDL-C během lačnění nebo v postprandiálním stavu lze vidět u přibližně poloviny všech lidí s T2DM. To je také často přítomno u lidí s abdominální adipozitou, inzulínovou rezistencí nebo zhoršenou glukózovou tolerancí.

### **Tabulka 31:** Souhrn dyslipidémie u metabolického syndromu a diabetes mellitus 2. typu

Dyslipidémie představuje skupinu lipidových a lipoproteinových abnormalit, včetně zvýšení lačného a postprandiálního TG, ApoB a malých denzních LDL a nízké hladiny HDL-C a ApoA1.

Non-HDL-C nebo ApoB jsou dobrými markery TRL a remnantů a jsou sekundárním cílem terapie. Non-HDL-C < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) a ApoB < 80 mg/dl jsou žádoucí u osob s vysokým rizikem a non-HDL-C < 2,2 mmol/l (< 85 mg/dl) a ApoB < 65 mg/dl u osob s velmi vysokým rizikem. U osob s velmi vysokým rizikem opakujících se ASKVO lze zvážit cíl non-HDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) a ApoB < 55 mg/dl.

Aterogenní dyslipidémie je jedním z hlavních rizikových faktorů KVO u lidí s diabetem typu 2 a u lidí s abdominální obezitou a inzulínovou rezistencí nebo zhoršenou glukózovou tolerancí.

Apo = apolipoprotein; ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; KVO = kardiovaskulární onemocnění; HDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny vysoké denzity; LDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; TG = triglyceridy (triacylglyceroly); TRL = na triglyceridy bohaté lipoproteiny.

## **Důkazy pro lipidy snižující terapii**

### **Cholesterol obsahující lipoprotein nízké denzity (LDL)**

LDL-C je primárním cílem terapie snižující lipidy u pacientů s DM. Studie specificky prováděné u lidí s T2DM, jakož i podmnožiny jedinců s DM ve velkých studiích se statiny, trvale prokázaly významné přínosy léčby statinem na událostech KVO u lidí s T2DM. Léčba statiny snižuje 5letý výskyt významných KVO příhod o 23 % na 1 mmol/l snížení LDL-C, a to bez ohledu na počáteční hladinu LDL-C nebo jiné základní charakteristiky založené na metaanalýze. Metabolická analýza CTT dále ukazuje, že lidé s T2DM budou mít relativní snížení rizika, které je srovnatelné s těmi, které lze pozorovat u nediabetických pacientů; avšak při vyšším absolutním riziku bude absolutní přínos větší, což povede k nižšímu počtu pacientů potřebných k léčbě (NNT). Terapie statiny je tedy první linií léčby snižování LDL-C a snižování zátěže KVO.

Ezetimib snižuje LDL-C o cca 24 % a při přidání ke statinové terapii snižuje riziko závažných vaskulárních příhod. Relativní snížení rizika velkých vaskulárních příhod je úměrné absolutnímu stupni snížení LDL-C a je v souladu se vztahem viděným u statinů. Podskupina pacientů s DM v IMPROVE-IT měla, jak se očekávalo, vyšší míru závažných vaskulárních příhod než pacienti bez DM (46 vs. 31 % 7letá Kaplan-Meierova frekvence v placebové skupině). Ezetimib se jevil jako zvláště účinný u pacientů s DM, s relativním snížením rizika o 15 % (95% interval spolehlivosti (CI) 6–22 %) a s absolutním snížením rizika o 5,5 %.



Monoklonální protilátky inhibitory PCSK9 evolocumab a alirocumab snižují hladiny LDL-C o cca 60 % a po přidání ke statinové terapii snižují riziko závažných cévních příhod. Ve studii FOURIER bylo relativní snížení rizika velkých cévních příhod u pacientů podobné s, a i bez DM; vzhledem k vyššímu výchozímu riziku u pacientů s DM však absolutní snížení rizika mělo tendenci být větší u pacientů s DM (2,7 % absolutní pokles závažných cévních příhod za 3 roky). Je třeba poznamenat, že dosažený LDL-C v evolocumabovém ramenu byl 0,8 mmol/l. Stejně přínosy byly také nedávno prokázány pro diabetické pacienty po AKS ve studii ODYSSEY.

Nedávné studie naznačují zvýšený výskyt DM u pacientů léčených statiny. Tato pozorování byla pozorována v mendelovských randomizačních studiích a v klinických studiích, ačkoli účinek se zdá největší u pacientů, kteří již mají vysoké riziko DM (např. u pacientů s prediabetem). Tato pozorování by neměla snižovat naši pozornost na léčbu pacientů, protože celkové přínosy při snižování počtu KVO příhod přetrvávají a výrazně převyšují zvýšení výskytu DM. V RCT nebylo hlášeno, že by ezetimib nebo inhibitory PCSK9 zvyšovaly riziko DM.

### **Triglyceridy a cholesterol obsahující lipoprotein vysoké denzity (HDL)**

Modifikace životního stylu je první možnost, jak zlepšit aterogenní dyslipidémii díky jejím mnohostranným účinkům. Snížení hmotnosti je ve většině případů neúčinnějším opatřením, protože je spojeno s velmi výraznými účinky na hladiny TG a HDL v plazmě spolu s mírným poklesem hladin CC a LDL-C. Mírné až středně intenzivní aerobní cvičení je také spojeno se zlepšením lipidového profilu v plazmě snížením hladin TG a zvýšením koncentrací HDL-C. Pokud jde o složení stravy, kromě toho, že je třeba eliminovat trans tuky, podporují dostupné důkazy také snížení příjmu nasycených tuků a jejich nahrazení nenasycenými tuky, jakož i nahrazení většiny zpracovaných škrobových potravin a jednoduchých cukrů na vlákninu bohatými jídlý jako ovoce, zelenina a celozrnné potraviny.

Klinické přínosy dosažené léčbou vysokých hladin TG a nízkých hladin HDL-C (často pozorovaných u DM) jsou stále předmětem diskuse, protože účinky terapie fenofibrátem na prognózu (MACE) zůstaly negativní jak ve studii FIELD, tak ve studii ACCORD prováděné v kohortách s pacienty s T2DM. V post hoc analýze studie FIELD snížil fenofibrát KVO příhody o 27 % u těch se zvýšenými TG [ $\sim 2,3$  mmol/l (200 mg/dl)] a zvýšenými hladinami HDL-C (NNT = 23). Studie ACCORD potvrdila následující: pacienti, kteří měli jak hladiny TG ve vyšší třetině [ $\sim 2,3$  mmol/l (200 mg/dl)], tak hladinu HDL-C ve spodní třetině [ $\leq 0,4$  mmol/l ( $\leq 34$  mg/dl)], což představovalo 17 % všech účastníků, vypadali, že mají prospěch z přidání fenofibrátu ke simvastatinu.

V nedávné době v poststudijní analýze účastníků studie ACCORD-lipid byl popsán příznivý účinek fenofibrátu u lidí s HTG a nízkými hladinami HDL-C na začátku studie. V souladu s těmito zjištěními metaanalýza fibrátů v prevenci KVO u 11 590 lidí s T2DM ukázala, že fibráty významně snížily riziko nefatálního IM o 21 %, ale neměly žádný vliv na celkovou nebo koronární mortalitu.

Dostupné údaje naznačují, že diabetičtí pacienti s aterogenní dyslipidémií mohou mít prospěch z léčby TG jako doplňku léčby statiny. Probíhající studie PROMINENT zkoumá účinnost pemafibrátu, nového selektivního modulátoru PPAR-alfa, na zlepšení KVO prognózy u  $\sim 10$  000 diabetických pacientů s aterogenní dyslipidémií na statinu.

Existují omezené údaje, že by přidání omega-3 mastných kyselin k terapii statiny u pacientů s vysokými hladinami TG v plazmě mělo vliv na KVO. Studie REDUCE-IT zkoumala účinky ethylikosapentaenové



kyseliny 2 g b.i.d. na KVO příhody u 8 179 vysoce rizikových pacientů s HTG, kteří užívali statin. Během mediánu 4,9 let došlo k významnému ( $p < 0,001$ ) 25% snížení složeného primárního end-pointu úmrtí na KVO, nefatálního infarktu myokardu, nefatální CMP, koronární revaskularizace nebo nestabilní anginy pectoris, což odpovídá absolutní redukci 4,8 %, což bylo kompenzováno 1% zvýšením absolutního rizika hospitalizace pro fibrilaci síní nebo flutter. Studie STRENGTH zkoumá účinek omega-3 mastných kyselin přidávaných ke statinu u jedinců s HTG a nízkou hladinou HDL, u nichž existuje vysoké riziko KVO. Studie ASCEND byla randomizovaná 2×2 faktorová designová studie aspirinu a doplňků stravy s omega-3 mastnými kyselinami pro primární prevenci KVO příhod u lidí s DM, ale nikoli konkrétně s HTG. Mezi 15 480 lidmi, kteří byli randomizováni k doplňkům stravy s omega-3 mastnými kyselinami proti placebo po průměrnou dobu sledování 7,4 roku, nebyl zaznamenán významný účinek (HR 0,97, 95% interval spolehlivosti (CI) 0,87–1,08) na závažné cévní příhody [nefatální MI, nefatální mrtvice, přechodná ischemická ataka (TIA) nebo cévní smrt].

### Diabetes mellitus 1. typu

T1DM je spojen s vysokým rizikem KVO, a to zejména u pacientů s mikroalbuminurií a onemocněním ledvin. Existují nezvratné důkazy pro tvrzení, že hyperglykémie urychluje aterosklerózu. Objevující se důkazy poukazují na častou koincidenci MetS s T1DM, což má za následek tzv. dvojitý diabetes zvyšující riziko KVO.

Lipidový profil u pacientů s T1DM a dobrou kontrolou glykémie je „supernormální“ a je charakterizován subnormálními hladinami TG a LDL-C, zatímco hladiny HDL-C jsou obvykle v horním normálním rozmezí nebo mírně zvýšené. To je vysvětleno subkutánním podáním inzulínu, které zvyšuje aktivitu LPL v tukové tkáni a kosterním svalu, a v důsledku toho i rychlost obratu částic VLDL. Avšak existují potenciálně aterogenní změny ve složení jak HDL, tak LDL částic.

Konzistentní data prokázala účinnost statinů při prevenci KVO příhod a snižování úmrtnosti na KVO příčiny u pacientů s DM bez důkazů o rozdílech mezi pohlavími. Metaanalýza zahrnující 18 686 pacientů s DM prokázala, že statinem indukovaná redukce LDL-C přinesla 9% snížení mortality ze všech příčin a 21% snížení výskytu významných KVO příhod na každé 1,0 mmol/l (40 mg/dl) snížení LDL cholesterolu. Podobný benefit byl pozorován u pacientů s T1DM a T2DM. U diabetických pacientů s AKS vedla intenzivní léčba statiny ke snížení mortality ze všech příčin a KVO úmrtí a přispěla ke snížení progresu aterosklerózy.

### Management dyslipidémie u těhotných žen s diabetem

U pacientů s T1DM a T2DM manifestovným v nízkém věku existuje dostatečné množství důkazů pro určení věku, ve kterém by měla být zahájena terapie statiny. Statiny nejsou indikovány v těhotenství a je třeba se jim vyhnout u pacientek s T1DM i T2DM, které plánují těhotenství. Pokud diabetici ve věku  $\leq 30$  let nemají žádné známky vaskulárního poškození, ani mikroalbuminurii, zdá se rozumné odložit terapii statiny u asymptomatických pacientů do 30. roku věku. Mladší pacienty je nutné řešit případ od případu, s přihlédnutím k přítomnosti mikroalbuminurie, poškození koncových orgánů a hladiny LDL-C.

## Doporučení pro léčbu dyslipidemií u diabetu mellitu

### Doporučení pro léčbu dyslipidemií u starších lidí (ve věku > 65 let)

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U pacientů s T2DM a s velmi vysokým rizikem je doporučeno snížení LDL-C o $\geq 50$ % proti základní hodnotě a cíl LDL-C $< 1,4$ mmol/l ( $< 55$ mg/dl).	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s T2DM a vysokým rizikem je doporučeno snížení LDL-C o $\geq 50$ % proti základní hodnotě a cíl LDL-C $< 1,8$ mmol/l ( $< 70$ mg/dl).	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Statiny se doporučují u pacientů s T1DM, u kterých je vysoké nebo velmi vysoké riziko.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Intenzifikace statinové terapie by měla být zvážena před zavedením kombinované terapie.	C	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pokud není cíle dosaženo, je třeba zvážit kombinaci statinů s ezetimibem.	B	Ila	⊕⊕⊕⊕	↑?
Terapie statiny se nedoporučuje u premenopauzálních pacientek s diabetem, které zvažují těhotenství nebo nepoužívají přiměřenou antikoncepci.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Léčba statiny může být uvažována u pacientek s T1DM a nebo T2DM ve věku $\leq 30$ let s důkazem orgánového poškození a/nebo hladinou LDL-C $> 2,5$ mmol/l, pokud není plánováno těhotenství.	C	Iib	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Pacienti s akutními koronárními syndromy a pacienti podstupující perkutánní koronární intervence

U pacientů s AKS existuje zvýšené riziko výskytu rekurentních KVO příhod. U těchto pacientů by měla být lipidová léčba prováděna v kontextu komplexní globální strategie snižování rizik včetně přizpůsobení životního stylu, managementu rizikových faktorů a využití kardioprotektivní medikace. V ideálním případě by pacienti měli být přihlášení ke kardiorehabilitačním programům, aby se zlepšila kontrola hladin lipidů a zlepšilo se celkové přežití po AKS. Navzdory uznávaným klinickým přínosům snižování LDL-C u pacientů s AKS zůstává dosažení cílových hodnot LDL-C suboptimální v těchto vysoce rizikových klinických podmínkách.

### Lipidy snižující terapie u pacientů s akutními koronárními syndromy

Hladiny LDL-C mají tendenci klesat během prvních dnů AKS, a proto by měl být lipidový profil získán co nejdříve po přijetí pro AKS. Pacienti nemusí být nalačno, protože to má jen malý dopad na hladiny LDL-C. Léčba snižováním hladiny lipidů by měla být zahájena co nejdříve, aby se po propuštění zvýšila adherence pacienta. Hladina lipidů by měla být znovu zhodnocena 4–6 týdnů po AKS, aby se zjistilo, zda bylo dosaženo cílů léčby a aby se zkontrolovala přítomnost nežádoucích účinků; terapeutický režim pak může být odpovídajícím způsobem upraven.

### Statiny

Údaje z RCT a metaanalýz naznačují, že rutinní včasné použití vysoce intenzivní terapie statiny je spojeno s rychlým a trvalým klinickým benefitem. Doporučujeme nasazení vysoce intenzivní statinové terapie u všech pacientů bez statinu a s AKS, a to bez ohledu na počáteční hodnoty LDL-C; cílem léčby je dosáhnout 50% snížení LDL-C od výchozí hodnoty a cíle LDL-C  $< 1,4$  mmol/l ( $< 55$  mg/dl). U pacientů

s opakujícími se KVO příhodami během 2 let při maximální tolerované léčbě statiny by měl být zvážěn cíl < 1,0 mmol/l (< 40 mg/dl) pro LDL-C. Intenzita léčby statiny by měla být zvýšena u pacientů, kteří jsou léčeni statiny s nízkou nebo střední intenzitou, pokud není definitivní intolerance statinové terapie v anamnéze. Použití statinové terapie s nízkou intenzitou by mělo být zváženo u pacientů se zvýšeným rizikem nepříznivých účinků při léčbě statinem s vysokou intenzitou, jako jsou starší pacienti, pacienti s diagnostikovanou poruchou funkce jater nebo ledvin nebo v případě potenciálního rizika lékové interakce s jinými nezbytnými doprovodnými terapiemi.

Pokud jde o načasování zahájení léčby statiny, randomizovaná placebem kontrolovaná studie SECURE-PCI (Statins Evaluation in Coronary Procedures and Revascularization) nedávno posoudila dopad periprocedurálního sycení atorvastatinem [dvě úvodní dávky 80 mg, před a 24 hodin po plánovaném perkutánním koronárním zákroku (PCI)] na MACE (kombinovaný KVO end-point) po 30 dnech u 4 191 pacientů s AKS a plánované invazivní léčbě. Všichni pacienti dostávali 40 mg atorvastatinu denně, počínaje 24 h po druhé úvodní dávce. Autoři nezjistili žádný významný přínos léčby v celkové studované populaci. V předem specifikované analýze bylo pozorováno významné 28% snížení relativního rizika MACE u pacientů, kteří podstoupili PCI (65 % všech pacientů). Přínos byl ještě výraznější (46% snížení relativního rizika) v post hoc analýze zahrnující 865 pacientů s IM s ST elevacemi (STEMI) podstupujících reperfuzi primárním PCI. Na základě současných důkazů doporučujeme zahájit terapii statiny s vysokou intenzitou během prvních 1–4 dnů hospitalizace pro první AKS. Kromě toho by u pacientů s AKS s plánovanou invazivní léčbou mělo být zváženo předběžné ošetření (nebo úvodní dávka u pacientů, kteří již mají statin) statinem vysoké intenzity.

## Ezetimib

Ve studii IMPROVE-IT mělo přidání ezetimibu k léčbě simvastatinem další přínos (6,4% snížení relativního rizika v kombinovaném klinickém end-pointu) pacientům po AKS. Klinický přínos přidání ezetimibu byl konzistentní ve všech podskupinách pacientů. Přidání také vedlo ke snížení celkových KVO příhod, CMP, a rehospitalizací. Pacienti s vyšším aterotrombotickým rizikem [podle hodnocení rizikového skóre TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) pro sekundární prevenci] nejvíce profitovali z přidání ezetimibu. V další randomizované otevřené studii zahrnující 1 734 pacientů s AKS přidání ezetimibu ke středně silné intenzitě statinu (pitavastatin 2 mg) celkově nezlepšilo výsledky, ale snížilo kombinovaný primární end-point (smrt, IM, CMP, nestabilní angina pectoris a revaskularizace vyvolaná ischemií) během 3,9letého sledování u pacientů se zvýšenou absorpcí cholesterolu ve střevě (podle hodnocení zvýšené hladiny sitosterolu); toto zjištění však vyžaduje další potvrzení.

## Inhibitory proprotein konvertázy subtilisin/kexin type 9

Ve studii FOURIER, která zahrnovala 27 564 pacientů s aterosklerotickým KVO onemocněním, vedlo přidání evolocumabu k léčbě statiny (69 % léčba s vysokou intenzitou) za následek 15% relativnímu snížení rizika kombinovaného primárního end-pointu během 2,2 roku sledování. Výsledky byly shodné v podskupině pacientů s IM v anamnéze (81 % všech pacientů). Subanalýza studie FOURIER ukázala, že pacienti, kteří dosáhli nejnižší hodnoty LDL-C při léčbě PCSK9, měli také nejnižší riziko budoucího MACE. Ve studii ODYSSEY Outcomes, která zahrnovala 18 924 pacientů s nedávným AKS (1–12 měsíců před zařazením, medián 2,6 měsíce), alirocumab přidaný k léčbě statiny (89 % vysoce intenzivní terapie) také vedl k 15% relativnímu snížení rizika v primárním kombinovaném end-pointu a byl spojen s 15% relativním snížením úmrtnosti způsobené všemi příčinami během 2,8letého sledování. V těchto dvou

191

velkých studiích nebyly hlášeny žádné závažné vedlejší účinky, ani nevznikly žádné bezpečnostní obavy. Do budoucna je třeba stanovit optimální načasování zahájení inhibice PCSK9 po AKS s přihlédnutím k dopadu na klinické výsledky. Pokud jde o načasování zahájení léčby inhibitory PCSK9, post hoc analýzy ze studie FOURIER ukázaly, že čím dříve, tím lépe. Zahájení léčby inhibitory PCSK9 během akutní fáze AKS je zkoumáno v e studii EVOPACS (EVOlocumab for Early Reduction of LDL-cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes). Na základě současných důkazů doporučujeme zahájit léčbu PCSK9 inhibitory u pacientů s AKS, kteří nedosáhnou svých příslušných cílů LDL-C (jak je uvedeno v Tabulce 24) po 4–6 týdnech maximální tolerované terapie statiny a ezetimibem. U pacientů s AKS, u nichž hladiny LDL-C nejsou cílové, přestože již před zahájením události užívají maximálně tolerovanou dávku statinu a ezetimibu, je třeba zvážit přidání inhibitoru PCSK9 po příhodě (ideálně během hospitalizace pro AKS, pokud je to možné).

### **N-3 polynenasycené mastné kyseliny**

Perorální suplementace vysoce purifikovanými n-3 PUFA snížila mortalitu u přeživších IM v italské studii GISSI-P (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Prevenzione), ale nedokázala ovlivnit klinické výsledky v následných studiích s použitím současné sekundární preventivní terapie. Nedávná metaanalýza dostupných RCT neprokázala žádné snížení mortality, IM nebo významných vaskulárních příhod spojených s n-3 PUFA, včetně podskupiny pacientů se známou ICHS. Proto nelze doporučit rutinní léčbu n-3 PUFA.

### **Inhibitory cholesterylester transferového proteinu**

V roce 2007 velká prospektivní studie s použitím inhibitoru CETP torcetrapib neprokázala žádný klinický přínos u více než 15 000 vysoce rizikových pacientů a byla potenciálně škodlivá. Inhibitory CETP dalcetrapib (u > 30 000 pacientů s nedávnou ACS65) a evacetrapib (u > 12 000 vysoce rizikových pacientů) byly zkoumány v roce 2012, respektive 2017. Ani jedna klinická studie nebyla schopna prokázat žádný klinický přínos spojený s inhibitory CETP. V nedávné době studie REVEAL zkoumala anacetrapib u > 30 000 pacientů s aterosklerotickým vaskulárním onemocněním a vedla k nižšímu výskytu MACE ve srovnání s placebem po 4 letech; bez obavy týkající se bezpečnosti. Tato sloučenina však nebyla podána k rozhodnutí o registraci.

### **Lipidy snižující terapie u pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci**

V metaanalýze 13 randomizovaných studií zahrnujících 3 341 pacientů, u nichž se plánovalo podstoupení PCI, předléčení statinem s vysokou dávkou (pacienti bez předchozího statinu, 11 studií) nebo nasycení statinem ve vysoké dávce snížilo riziko MACE (smrt, IM nebo revaskularizace cílové cévy) o 44 % pro periprocedurální IM a MACE po 30 dnech. Ve všech studiích, kromě jedné, byla PCI provedena v nastavení stabilní anginy pectoris nebo v nouzovém nastavení u AKS bez ST elevací (NSTEMI-ACS). Jedna ze studií, která byla zahrnuta do metaanalýzy, ukázala zlepšení koronárního toku, když bylo STEMI ošetřeno primárním PCI. Rutinní strategii buď předléčení, nebo nasycení (na pozadí již existující terapie) statinem ve vysokých dávkách před PCI je třeba zvážit u elektivní PCI nebo NSTEMI-ACS.

Kromě toho bylo také prokázáno, že předběžné ošetření statinem snižuje riziko akutního poškození ledvin po koronární angiografii nebo intervenci.

## Doporučení pro terapii snižující lipidy u velmi vysoce rizikových pacientů s akutními koronárními syndromy

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U všech pacientů s AKS bez kontraindikace nebo s definitivní intolerancí v anamnéze se doporučuje zahájení (nebo pokračování) léčby vysokými dávkami statinu co nejdříve, bez ohledu na počáteční hodnoty LDL-C.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Hladiny lipidů by měly být přehodnoceny za 4–6 týdnů po AKS k ověření, zda bylo dosaženo snížení $\geq$ o 50 % z výchozí hodnoty a zda bylo dosaženo cílové hladiny LDL-C $<$ 1,4 mmol/l ( $<$ 55 mg/dl). Je nutné zhodnotit bezpečnost léčby a případně upravit dávky odpovídajícím způsobem.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pokud není cíle LDL-C dosaženo po 4–6 týdnech léčby s maximálně tolerovaným statinem, doporučuje se kombinace s ezetimibem.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pokud není cíle LDL-C dosaženo po 4–6 týdnech přes maximální tolerovanou terapii statinu a ezetimibem, doporučuje se přidání PCSK9 inhibitoru.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s potvrzenou intolerancí statinu nebo u pacientů, u nichž je statin kontraindikován, by měl být zváženo ezetimib.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
Pro pacienty s AKS, jejichž hladiny LDL-C nejsou navzdory léčbě maximálně tolerovanou dávkou statinu a ezetimibu na cílové hodnotě, by mělo být zváženo přidání PCSK9 inhibitoru brzy po příhodě (během hospitalizace pro AKS, pokud je to možné).	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Doporučení pro terapii snižující lipidy u vysoce rizikových pacientů podstupujících perkutánní koronární intervenci (PCI)

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Rutiní přeléčení nebo nasycení (na pozadí chronické terapie) vysokou dávkou statinu by mělo být zváženo u pacientů podstupujících PCI pro AKS nebo elektivní PCI.	B	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?

## Cévní mozková příhoda

Cévní mozkové příhody mají heterogenní etiologii, včetně kardioembolismu [často spojeného s fibrilací síní, ale také nejistým zdrojem (embolická mrtvice neurčeného zdroje)], stenózy karotické tepny, aterosklerózy proximální aorty, kardiovaskulárního onemocnění malých cév a intrakraniálního krvácení (včetně intracerebrálního a subarachnoidálního krvácení). Dyslipidémie může hrát různou roli v patogenezi mrtvice podle konkrétní etiologie. Vztah mezi dyslipidemií a aterotrombotickými příhodami, včetně ischemické cévní mozkové příhody a TIA (transitorní ischemická ataka), je dobře znám, zatímco asociace dyslipidémie s jinými typy cévní mozkové příhody je nejistá. Bez ohledu na to má souběžná kontrola dalších etiologických faktorů, jako je hypertenze, prvořadý význam.

Po ischemické cévní mozkové příhodě nebo TIA jsou pacienti ohroženi nejen opakujícími se cerebrovaskulárními příhodami, ale také dalšími významnými KVO událostmi, včetně IM. Terapie statiny v sekundární prevenci snižuje riziko recidivy mozkové příhody (o 12 % na mmol/l snížení LDL cholesterolu), IM a cévní smrti. Předběžná léčba statiny při manifestaci TIA byla spojena se sníženým recidivujícím rizikem časně cévní mozkové příhody u pacientů s karotickou stenózou v souhrnné datové



analýze, což podporuje co nejčasnější možnou iniciaci statinů po cévní mozkové příhodě. Léčba statiny může vést k malému zvýšení rizika hemoragické mrtvice, ale důkazy týkající se tohoto rizika jsou nejisté.

### Doporučení pro terapii snižující lipidy v prevenci aterosklerotických kardiovaskulárních chorob u pacientů s předchozí ischemickou mozkovou příhodou

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Pacienti s anamnézou ischemické mrtvice nebo anamnézou TIA jsou vystaveni velmi vysokému riziku ASKVO, zejména opakující se ischemické cévní mozkové příhodě, proto se doporučuje, aby jim byla podávána intenzivní LDL-C snižující terapie.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

## Srdeční selhání a chlopenní vady

### Prevence vzniku srdečního selhání u pacientů s ischemickou chorobou srdeční

Snížení hladiny cholesterolu statiny snižuje výskyt SS u pacientů s ICHS (stabilní ICHS nebo anamnéza AKS) bez předchozího SS. To bylo důsledně prokázáno v RCT, které porovnávaly pacienty léčené statinem proti pacientům bez léčby statiny; a také srovnání intenzivnější proti méně intenzivní terapii statiny. Rozsáhlá metaanalýza primárně i sekundárně preventivních RCT se statiny vykazala mírné (10 %) snížení prvních nefatálních hospitalizací na SS při léčbě statiny, bez účinku na smrt na SS v omezeném období trvání RCT. Neexistují důkazy, že statiny mohou zabránit SS neischemického původu.

### Chronické srdeční selhání

Dvě velké RCT (hlavně zahrnující pacienty se systolickým HF), stejně jako metaanalýza RCT, neprokázaly žádný přínos léčby statinem na KVO mortalitu nebo mrtvici, snížení hospitalizací na SS. Malé snížení incidence IM bylo pozorováno v souhrnné analýze CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure) a studií GISSI-HF. Na základě současných důkazů se rutinní podávání statinů u pacientů se SS bez dalších indikací pro jejich použití (např. ICHS) nedoporučuje. Protože u pacientů léčených statiny neexistuje žádný důkaz o poškození po manifestaci SS, není nutné u pacientů, kteří se jím již léčí, přerušit podávání statinu.

Neexistuje žádný důkaz týkající se účinku inhibice PCSK9 u pacientů s chronickým SS. V nedávných klinických studiích s PCSK9 inhibitory, FOURIER a ODYSSEY Outcomes, inhibice PCSK9 u pacientů s aterosklerotickým KVO nebo po AKS nesnížila riziko hospitalizace pro SS. Ve studii BIOSTAT-CHF (BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure) u 2 174 pacientů se zhoršujícím se SS odhalila multivariabilní analýza přímou úměru mezi hladinami PCSK9 a rizikem úmrtnosti a kombinací úmrtnosti a neplánované hospitalizace na SS. Podobně došlo k negativní asociaci mezi hladinami LDLR a mortalitou, což naznačuje potenciální vztah mezi osou PCSK9-LDLR a prognózou pacientů s SS, což si žádá další vyšetření.

Léčba n-3 PUFA 1 g o.d. může mít minimální přínos u pacientů s chronickým SS, jak ukazuje významné 9% relativní snížení rizika úmrtnosti ve studii GISSI-HF RCT.



## Chlopenní vady

Aortální stenóza zvyšuje riziko KVO příhod a úmrtnosti a často koexistuje s aterosklerotickými KVO. Celoživotní vysoké hladiny LDL-C a Lp(a) byly spojeny s vyšší incidencí stenózy aortální chlopně a kalcifikací aortální chlopně v genetických studiích mendelovské randomizace. Observační studie naznačily možné příznivé účinky intenzivního snižování lipidů na zpomalení progresu stenózy nativní aortální chlopně. To však nebylo potvrzeno v RCT, ani v metaanalýze observačních a randomizovaných studiích. Tři středně velké studie a jedna velká randomizovaná studie (SEAS, která zahrnovala 1 873 pacientů léčených simvastatinem 40 mg plus ezetimibem 10 mg, nebo placebem) neprokázala snížení klinické progresu aortální stenózy u pacientů s mírnou až střední stenózou aortální chlopně. V post hoc analýze studie SEAS se účinnost terapie snižující lipidy na zabránění progresu aortální stenózy zvýšila s vyššími hladinami LDL-C před léčbou a nižší rychlostí aortální trysky (tj. mírnější stenóza na počátku). Podobně post hoc analýza tří RCT, včetně pacientů bez známé stenózy aortální chlopně na začátku studie [Treating to New Targets (TNT), Incremental Decrease In End-points Through Aggressive Lipid-lowering (IDEAL), and Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL)], neprokázaly žádný účinek léčby vysokými dávkami v porovnání s obvyklou dávkou statinu na výskyt stenózy aortální chlopně. U pacientů, kteří podstoupili transkatérovou výměnu aortální chlopně (TAVI), byla terapie statinem spojena se zlepšenými výsledky v malé observační studii.

Skleróza aortální chlopně (kalcifikace aortálních cípů bez významného gradientu transvalvulárního tlaku) je spojena se zvýšeným rizikem ICHS i při absenci zvýšených rizikových profilů. Zda statiny mohou být užitečné jak pro onemocnění aortální chlopně, tak pro progresi ICHS u těchto pacientů, vyžaduje další vyšetřování.

### Doporučení pro terapii snižující lipidy u pacientů se SS a chlopenními onemocněními

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Zahájení terapie snižující lipidy se nedoporučuje u pacientů se SS v nepřítomnosti ostatních indikací pro jejich použití.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Zahájení léčby snižující lipidy u pacientů se stenózou aortální chlopně bez ICHS ke zpomalení progresu stenózy aortální chlopně při absenci jiných indikací pro jejich použití se nedoporučuje.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓

## Chronická renální insuficience

CHRI je definována jako abnormality struktury nebo funkce ledvin přítomné po dobu > 3 měsíců s důsledky pro zdraví. CHRI je klasifikována na základě příčiny, kategorie GFR a kategorie albuminurie. V dospělé populaci je snižování GFR spojeno se zvýšeným rizikem KVO nezávisle na jiných KVO rizikových faktorech. Existuje zvýšené riziko jak aterosklerotického vaskulárního onemocnění, tak strukturálního srdečního onemocnění. Pacienti s CHRI a prokázaným KVO mají mnohem vyšší úmrtnost ve srovnání s pacienty s KVO a normální funkcí ledvin. Proto se pacienti s CHRI považují za osoby s vysokým (3. stupeň CHRI) nebo velmi vysokým rizikem (stadium 4–5 CHRI nebo na dialýze) KVO a u těchto pacientů není nutné používat modely odhadu rizika.

## Lipoproteinový profil u chronické renální insuficience

V počátečních stádiích CHRI jsou hladiny TG specificky zvýšeny a hladiny HDL-C jsou sníženy. Podtřídy LDL vykazují posun k přebytku malých denzních částic LDL. Studie naznačují, že ledvina hraje roli v katabolismu Lp(a) a že hladiny Lp(a) se zvyšují v souvislosti s onemocněním ledvin. Tyto získané abnormality lze zvrátit transplantací ledvin nebo remisí nefrózy.

### Důkazy snížení rizika prostřednictvím statinové léčby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin

Ve studii 4D (Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie), která zahrnovala 1 200 diabetiků na hemodialýze, neměl atorvastatin významný účinek na riziko KVO. Podobné výsledky byly získány v AURORA (A study to evaluate the Use of Rosuvastatin in subjects On Regular haemodialysis: an Assessment of survival and cardiovascular events), která zahrnovala 2 776 pacientů také na hemodialýze.

Ve studii SHARP snížila kombinační terapie simvastatinem a ezetimibem riziko velkých aterosklerotických příhod (koronární smrt, IM, nehemoragická mrtvice nebo jakákoliv revaskularizace) ve srovnání s placebem u osob s CHRI ve stadiu 3A–5. Studie neměla dostatečnou sílu k samostatnému posouzení účinků na primární outcome u dialyzovaných a nedialyzovaných pacientů. Ačkoli terapie založená na statinech je jednoznačně účinná u mírně až středně těžkých CHRI, hlavní kontroverzí, která zůstala po zveřejnění studií 4D, AURORA a SHARP, byla otázka, zda je terapie statiny účinná i u pokročilejších CHRI; zejména u dialyzovaných pacientů. Kombinací dat ze tří studií CHRI s dalšími studiemi ve stávající databázi vědci z CTT zjistili, že i po úpravě vzhledem k menším snížením LDL-C dosažených u pacientů s pokročilejší CHRI a kvůli rozdílům v definicích výsledků mezi dialýzami byl trend směrem k menšímu relativnímu snížení na mmol/l LDL-C u hlavních aterosklerotických příhod s klesajícím GFR (eGFR) s malým důkazem přínosu mezi dialyzovanými pacienty. Toto snižování relativní redukce rizika se zmenšující se GFR naznačuje, že přinejmenším u nedialyzovaných pacientů jsou pro dosažení stejného prospěchu vyžadovány intenzivnější režimy snižování LDL.

### Bezpečnost lipidové terapie u pacientů s chronickou renální insuficiencí

Bezpečnostní otázky a úprava dávky jsou významné u pokročilých stádiích CHRI (fáze 3–5), protože nežádoucí účinky obvykle souvisejí s dávkou a jsou způsobeny zvýšenou koncentrací sloučenin v krvi. Ačkoli se uvažuje nad tím, že by měly být upřednostňovány režimy a dávky, u nichž bylo prokázáno, že jsou prospěšné z RCT prováděných konkrétně u těchto pacientů, metaanalýza CTT zjistila, že cílem – stejně jako u pacientů bez CHRI – by mělo být bezpečné dosažení co největšího absolutního snížení LDL-C. Ačkoli se ve studiích 4D, AURORA nebo SHARP nezaznamenaly žádné konkrétní obavy týkající se bezpečnosti, statiny metabolizované prostřednictvím CYP3A4 mohou mít za následek nepříznivé účinky v důsledku lékových interakcí a je nutná opatrnost.

Na základě důkazů pro management lipidů u pacientů s CHRI vyvinula organizace KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) aktualizované pokyny pro klinickou praxi pro léčbu dyslipidemií u CHRI. V souladu s tím, ale se zaměřením na ty pacienty ve vysokém nebo velmi vysokém riziku rozvoje KVO, jsou doporučení shrnuta níže.

## Doporučení pro léčbu lipidů u pacientů se středně těžkou až těžkou renální insuficiencí (3–5) dle KDIGO

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby pacienti s chronickou renální insuficiencí 3.–5. stupně <sup>a</sup> byli považováni za vysoce nebo velmi vysoce KVO rizikové.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Použití statinů nebo kombinace statinů a ezetimibů se doporučuje u pacientů s nedialyzovanou chronickou renální insuficiencí 3.–5. stupně.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů, kteří již užívají statiny, ezetimib nebo kombinaci statin/ezetimib v době zahájení dialýzy, by se mělo pokračovat, a to zejména u pacientů s ASKVO.	C	IIa	⊕⊕⊕⊕	↑?
U pacientů s CHRI závislých na dialýze, kteří jsou bez ASKVO, se zahájení statinové terapie nedoporučuje.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓

a Definované jako eGFR < 60ml/min/1.73m<sup>2</sup> ve dvou měřeních, více než 3 měsíce od sebe vzdálených.

## Transplantace

Dyslipidémie jsou velmi časté u pacientů, kteří podstoupili transplantaci alogenních hematopoetických kmenových buněk, srdce, plic, jater nebo ledvin a predisponují takové pacienty ke zvýšenému riziku rozvoje ASKVO a transplantační arteriální vaskulopatii. U pacientů s CHRI podstupujících transplantaci ledviny, může být riziko ASKVO určeno alespoň částečně zvýšeným rizikem, které vyplývá ze samotné CHRI.

Imunosupresivní lékové režimy mohou mít nepříznivé účinky na lipidový metabolismus, což vede ke zvýšení CC, VLDL a TG a ke zvětšení velikosti a hustoty částic LDL. Tyto účinky se liší u různých imunosupresivních léčiv.

Léčba dyslipidemií u příjemců transplantátu je srovnatelná s tím, co se doporučuje pacientům s vysokým nebo velmi vysokým rizikem ASKVO, ačkoli je třeba věnovat více pozornosti příčinám poruch lipidů a možným vedlejším účinkům způsobeným lékovými interakcemi (viz Doporučení pro LDL u pacientů po transplantaci orgánů níže).

Klinická účinnost statinů u pacientů po transplantaci ledvin je nejistá kvůli nedostatku randomizovaných studií v této populaci. Systematické hodnocení přínosů a eventuálního poškození u pacientů s fungující transplantovanou ledvinou zahrnovalo 3 465 pacientů bez ICHS ze 22 studií. Přestože autoři dospěli k závěru, že statiny mohou snižovat výskyt KVO příhod, zdůrazňují potřebu dalších studií. U pacientů s fungující transplantovanou ledvinou se zvýšeným rizikem KVO, však lze vliv terapie extrapolovat z jasného důkazu prospěšnosti statinů, bez obav o bezpečnost, u pacientů s mírným snížením GFR.

Je třeba zvážit několik potenciálních lékových interakcí, zejména s cyklosporinem, který je metabolizován prostřednictvím CYP3A4, a může zvýšit systémovou expozici statinu a riziko myopatie. Cyklosporin zvyšuje hladinu všech statinů v krvi.

Fluvastatin, pravastatin, pitavastatin a rosuvastatin jsou metabolizovány prostřednictvím jiných enzymů CYP než ostatní a mají menší potenciál interakcí.

Takrolimus je také metabolizován CYP3A4, ale zdá se, že má menší potenciál pro škodlivé interakce se statiny než cyklosporin. Jiným lékům, které ovlivňují aktivitu CYP3A4, je třeba se vyhnout, pokud je to možné. U pacientů, kteří dostávají inhibitory kalcineurinu i a statiny, by se mělo postupovat s maximální opatrností.

U pacientů po transplantaci s dyslipidemií lze ezetimib považovat za alternativu pro pacienty, kteří nemohou brát statiny, nebo by měl být přidán k nejvyšší tolerované dávce statinu. Pro tento lék nejsou k dispozici žádné údaje o prognóze, tudíž by měl být obecně vyhrazen pro druhou linii léčby. Cyklosporin může vyvolat 2–12násobné zvýšení hladiny ezetimibu.

Při používání fibrátů je nutná opatrnost, protože mohou snižovat hladiny cyklosporinu a mohou způsobit myopatii. Je-li plánována terapie fibrátem v kombinaci se statinem, je nutná mimořádná opatrnost. Cholestyramin není účinný jako monoterapie u pacientů po transplantaci srdce a má potenciál snížit absorpci imunosupresiv; tento potenciál je minimalizován separátním podáváním.

#### Doporučení pro snížení lipoproteinů s nízkou hustotou (LDL) u pacientů po orgánové transplantaci

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Statiny by měly být považovány za léky první linie u pacientů po transplantaci. Zahájení by mělo být nízkou dávkou s opatrným zvyšováním a s opatrností týkající se potenciálních lékových interakcí, zejména u pacientů na cyklosporinu.	B	Ila	⊕⊕⊕⊖	↑?
U pacientů, kteří netolerují statiny nebo těch s významnou dyslipidemií navzdory užívání maximální tolerované dávky statinu, lze zvážit tolerovanou léčbu statiny, alternativní nebo další terapii ezetimibem.	C	IIb	⊕⊖⊖⊖	↑?

## Onemocnění periferních tepen

Onemocnění periferních tepen zahrnuje všechny cévy včetně karotid, vertebrálních tepen, tepen horních končetin, mezenterických tepen, ledvinných tepen a tepen dolních končetin. Termín často zahrnuje i aortu. Onemocnění periferních tepen je častým projevem aterosklerózy a tito pacienti jsou vystaveni zvýšenému riziku koronárních příhod, přičemž onemocnění periferních tepen představuje nezávislý rizikový faktor pro IM a úmrtí z KVO příčin. Pacienti s onemocněním periferních tepen jsou ve velmi vysokém KVO riziku a měli by být léčeni podle zde uvedených doporučení. Zvýšené KVO riziko vedlo k zařazení onemocnění periferních tepen do seznamu podmínek „ekvivalentu rizika“ a měly by být zavedeny terapeutické strategie sekundární prevence [viz Doporučení pro léčbu snižující lipidy u pacientů s periferním arteriálním onemocněním (včetně onemocnění karotid) níže]. Přesto navzdory vysoké KVO morbiditě a mortalitě jsou pacienti s onemocněním periferních tepen obvykle nedostatečně léčeni.

### Ischemická choroba dolních končetin (ICHDKK)

Nízký ABI (0,90) je diagnostický pro ischemickou chorobu dolních končetin (ICHDKK). Nízký (0,90), nebo vysoký (1,40, vztažený na kalcifikované, tuhé, tepny) ABI predikuje morbiditu a úmrtnost z KVO příčin. Snížení hladin LDL-C snižuje riziko ischemických KVO příhod a zhoršení klaudikací, přičemž také zlepšuje výkon při chůzi. Pokud jde o srdeční příhody, systematický přehled 18 studií zahrnujících 10 000 pacientů s hladinami cholesterolu v rozmezí od normálních po zvýšené hlásil, že terapie snižující lipidy

u lidí postižených aterosklerózou dolních končetin byla spojena s 20% snížením celkového množství KVO událostí spolu s nevýznamným 14% snížením mortality způsobené všemi příčinami. Ve studii HPS (Heart Protection Study) byla při léčbě statiny snížena incidence nekoronární revaskularizace o 16 %.

Kromě statinů bylo také prokázáno, že inhibitory PSCK9 snižují KVO události u pacientů s PAD. V analýze podskupiny pacientů studie FOURIER evolocumab významně snížil primární end-point u pacientů s onemocněním periferních tepen. Pacienti s onemocněním periferních tepen měli větší absolutní snížení rizika pro primární end-point (3,5 % s PAD a 1,6 % bez PAD). Evolocumab také snížil riziko závažných nežádoucích končetinových ischemických příhod o 42 %, s konzistentními účinky u pacientů se známým onemocněním periferních tepen a bez něj. Ve studii FIELD fenofibrát snížil riziko amputací, zejména menších amputací bez známého onemocnění velkých cév, pravděpodobně prostřednictvím nelipidových mechanismů.

### Onemocnění karotických tepen

I když v současné době neexistují žádné randomizované studie, které by hodnotily, zda léčba snižující lipidy snižuje výskyt KVO příhod u pacientů zařazených na základě přítomnosti aterosklerotické choroby karotid a bez předchozích KVO událostí, terapie snižující hladinu lipidů v řadě studií snížila incidenci cévní mozkové příhody. V metaanalýze RCT zahrnující více než 90 000 pacientů vedla statinová terapie k 21% snížení incidence všech mrtvic v různých populacích; tento účinek byl způsoben hlavně rozsahem snížení LDL-C.

### Onemocnění cév sítnice

Aterosklerotické změny sítnicových tepen korelují s hladinami CC, LDL-C, TG a apoB a také s ICHS. Fenofibrát snižuje progresi diabetické retinopatie.

### Sekundární prevence u pacientů s aneurysmatem abdominální aorty

Přítomnost aneurysmatu břišní aorty představuje rizikový faktor pro ICHS a je spojena s věkem, mužským pohlavím, osobní anamnézou aterosklerotického KVO, kouřením, hypertenzí a dyslipidémií; u pacientů s diabetem je naopak snížené riziko.

V současné době nejsou k dispozici žádné klinické studie týkající se snížení KVO rizika terapií snižující lipidy u pacientů postižených tímto onemocněním. Systematické přehledy, většinou založené na retrospektivních nerandomizovaných studiích, uvádějí, že stále neexistuje jasný důkaz, že terapie statiny snižuje perioperační KVO morbiditu a mortalitu. V RCT srovnávající atorvastatin 20 mg s placebem byl složený end-point (srdeční smrt, IM, cévní mozková příhoda a nestabilní angina pectoris) významně snížen u 100 pacientů podstupujících vaskulární nekardiální chirurgický výkon, včetně opravy aneurysmatu abdominální aorty. V jiné dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii u 497 pacientů podstupujících cévní chirurgický výkon byla perioperační terapie fluvastatinem (80 mg/den) spojena se zlepšením pooperačních KVO výsledků.

### Renovaskulární ateroskleróza

Terapie snižující lipidy nebyla v RCT u pacientů postižených renovaskulární aterosklerózou nikdy testována; nedávná nerandomizovaná populační studie však ukázala, že u pacientů starších 65 let

s aterosklerotickým renovaskulárním onemocněním taková léčba může mít kardiorenální přínosy. Riziko hlavního kardiorenálního end-pointu (IM, mrtvice, SS, akutní selhání ledvin, dialýza a smrt) bylo u uživatelů statinů signifikantně nižší než u pacientů bez nich.

### Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s periferním arteriálním onemocněním (včetně onemocnění karotid)

Doporučení/Prohlášení	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U pacientů s onemocněním periferních tepen lipidy snižující terapie, včetně maximální tolerované dávky statinu, plus ezetimib, nebo kombinace s PCSK9 inhibítorem v případě potřeby, se doporučuje ke snížení rizika ASKVO příhod.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

### Ostatní speciální populace v riziku aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění

Obecně jsou účinky snižování LDL-C určovány absolutním rizikem ASKVO a dosaženým snížením LDL-C, takže je důležité identifikovat a léčit všechny osoby se zvýšeným rizikem ASKVO. Existuje několik specifických skupin pacientů, u nichž základní onemocnění způsobuje toto zvýšené riziko, a navíc, u kterých může standardní léčba sama o sobě způsobit dyslipidémii, která může přispět k riziku ASKVO. Patří sem:

- 1) chronická imunitně zprostředkovaná zánětlivá onemocnění
- 2) pacienti s virem lidské imunodeficiency (HIV)
- 3) pacienti s těžkým duševním onemocněním.

Zásady léčby jsou v těchto skupinách pacientů stejné, ale jejich management může vyžadovat řešení konkrétních problémů souvisejících s jednotlivými dyslipidemiemi a bezpečností léčiv. Podrobnosti jsou uvedeny v Doplnkových datech.



## Zánět

---

Nedávný pokrok v základní vědě ustanovil zásadní roli chronického zánětu nízkého stupně při zprostředkování všech stádií aterosklerózy, od iniciace přes progresi, a nakonec až do prasknutí plátu a následných trombotických komplikací. Buněčné a molekulární interakce během aterogeneze se zásadně neliší od interakcí u chronických zánětlivých – fibroproliferčních onemocnění, jako je revmatoidní artritida (RA), glomeruloskleróza nebo plicní fibróza a během procesu aterosklerózy byly identifikovány T- a B-buňky, stejně jako mnoho prozánětlivých a protizánětlivých cytokinů a chemokinů.

Je zajímavé, že akumulace cholesterolu v buňkách vyvolává zánětlivou reakci a vede k produkci zánětlivých mediátorů, jako je interleukin (IL) -1 $\beta$ . Četné studie na zvířatech s použitím knokautového modelu prokázaly, že zánět i imunitní systém hrají při aterogenezi klíčovou roli.

Během zánětlivých procesů bylo identifikováno velké množství proteinů akutní fáze a několik klinických studií uvádí, že C-reaktivní protein (CRP) je nejužitečnějším sérovým markerem zánětu, i když má nízkou specifitu pro jakýkoli konkrétní zánětlivý proces, včetně aterosklerózy. Diagnostický test s vysokou citlivostí CRP byl vyvinut pro detekci velmi nízkých hladin CRP, a tím umožňuje přesnější měření chronického zánětu ve srovnání se standardním CRP. Tento diagnostický nástroj se liší pouze v rozmezí hladin CRP proteinů, které dokáže detekovat. Několik studií zjistilo, že zvýšené hladiny vysoce senzitivního CRP v krvi jsou spojeny se zvýšeným rizikem KVO událostí a mohly by být použity k predikci klinických výsledků nezávisle na hladinách cholesterolu. Ukázalo se, že statiny snižují sekreci CRP hepatocyty. Řada klinických studií a post hoc analýz zjistila, že příznivé výsledky po terapii statiny se vztahují jak na snížení hladiny cholesterolu, tak na snížení zánětu. Studie JUPITER (The Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) prokázala, že v primární prevenci u jedinců s chronicky zvýšeným CRP (> 2 mg/l) léčba statinem výrazně snížila incidenci KVO příhod. Je zajímavé, že jiné léky snižující lipidy, jako je ezetimib a nověji anti-PCSK9 monoklonální protilátky, neovlivňují vysoce citlivé CRP, ale vedou k dalšímu významnému snížení KVO příhod, když se přidají ke statinové terapii.

Specifická protizánětlivá léčba byla testována ve studii CANTOS (Canakinumab Antiinflammatory Thrombosis Outcome Study). U pacientů s předchozím IM a chronicky zvýšenou hladinou vysoce citlivého CRP, vše na optimální léčbě, včetně statinů, anti-IL-1beta monoklonální protilátka kanakinumab v závislosti na dávce snížila vysoce citlivý CRP a významně snížila rychlost rekurence KVO příhod ve srovnání s placebem, nezávisle na hladině snižování lipidů. Nepřekvapivě došlo k mírnému zvýšení rizika závažných a fatálních infekcí spojených s kanakinumabem. Tato studie byla první, která vyzdvihla pozitivní korelaci mezi vysoce citlivým CRP a KVO událostmi, kde nižší dosažené hodnoty vysoce citlivého CRP přímo korelovaly s nižším rizikem budoucích KVO příhod. Nicméně FDA odmítl schválit kanakinumab ke snížení KVO rizika jen na základě dat ze studie CANTOS. Protože léčba kanakinumabem nebyla testována proti anti-PCSK9 protilátkám a/nebo ezetimibu přidanému ke statinové terapii, zůstává otázka zbytkového rizika u pacientů se zvýšenou hladinou vysoce citlivého CRP nezodpovězena, přestože je dosaženo velmi nízkých (pod cílovou) hodnotu LDL-C. Je také nejasné, zda by pacienti s velmi nízkým LDL-C měli prospěch z léčby anti-IL-1beta nebo jinými protizánětlivými látkami. Kromě toho všechna v současnosti doporučovaná léčiva snižující lipidy, včetně anti-PCSK9

protilátek, prokázala prospěšné účinky na složení aterosklerotických plátů a regresi jejich objemu; tyto výsledky pro protizánětlivou léčbu stále chybí.

Další protizánětlivý přístup, využívající metotrexát, byl testován ve studii CIRT (Cardiovascular Inflammation Reduction Trial). Metotrexát s velmi nízkou dávkou (10 mg týdně) je ověřený protizánětlivý režim, který snižuje faktor nádorové nekrózy (TNF), IL-6, a hladiny CRP a je široce používán v léčbě RA. Metotrexát byl alokován oproti placebo u 7 000 stabilních pacientů s ICHS. Tato studie byla předčasně zastavena kvůli marnosti. Je zajímavé, že tento režim methotrexátu neměl v této populaci žádný účinek na hladiny IL-6 ani na vysoce citlivé proteiny C-reaktivní bílkoviny v krvi, což by mohlo vysvětlit neutrální výsledky této studie. Na základě současné úrovně důkazů nelze vydat žádná další doporučení pro použití protizánětlivých látek.

## Monitorování lipidů a enzymů u pacientů na lipidy snižující terapii

Důkazy o tom, které testy by měly být prováděny za účelem sledování lipidů u léčených pacientů, jsou omezené. Podobně omezená evidence je i u testů možné toxicity, jako jsou ALT a CK. Doporučení vycházejí spíše z konsensu než z medicíny založené na důkazech.

Reakci na terapii lze hodnotit 6–8 týdnů od zahájení, ale reakce na změnu životního stylu může trvat déle. Standardní postup pro následné sledování je 6–12 měsíců, ale takové intervaly monitorování jsou nastavené jen na základě zkušeností. Minimálně by měl být hodnocen alespoň LDL-C, kdykoli je k dispozici, ale lepší rozhodnutí o managementu lze pravděpodobně učinit, pokud se provede úplný lipidogram, včetně HDL-C a TG. Analyzovány by měly být i jiné hodnoty než HDL-C nebo ApoB a měly by být dále použity jako sekundární cíl léčby. Samostatným problémem je dopad pravidelného monitorování lipidů při podpoře dodržování změn životního stylu pacienta nebo lékových režimů, které mají pozitivní dopad na zdraví, jak bylo zjištěno v řadě studií. Není jasné, zda je k dosažení tohoto cíle rozhodující pouze proces monitorování, nebo zda je vyžadována kombinace vzdělávání, pravidelného kontaktu a hodnocení dodržování.

V případě, že je zavedena farmakologická lipidy snižující terapie, doporučuje se provést bezpečnostní krevní testy, včetně ALT a CK na začátku terapie, aby se identifikoval omezený počet pacientů, u nichž je léčba kontraindikována. CK by měla být kontrolována u pacientů s vysokým rizikem myopatie, jako jsou velmi staří pacienti s komorbiditami, pacienti s předcházejícími svalovými příznaky nebo pacienti, kteří dostávají interagující léky. Mírné a typicky přechodné zvýšení ALT je pozorováno u přibližně 2 % pacientů a při pokračování terapie je pozorována normalizace. Nedávné recenze jsou povzbudivé, pokud jde o bezpečnost dlouhodobé léčby statiny; statinem indukované poškození jater je velmi neobvyklé. Před zahájením léčby statiny se doporučuje kontrola ALT; rutinní kontrola ALT během léčby se nedoporučuje, ale měla by být prováděna, pokud je indikována na základě klinických pozorování. Během terapie fibrátem se pravidelná kontrola ALT doporučuje. U pacientů, u nichž se jaterní testy zvyšují nad trojnásobek horní hranice normy, je třeba hledat vysvětlení, jako je požití alkoholu nebo nealkoholická steatohepatitida, a dále sledovat hladiny. Pokud hladiny zůstanou zvýšené, pak by měla být terapie snižující lipidy zastavena. Může však být opatrně obnovena pod dohledem poté, co se hladiny vrátí k normálu.

Neexistuje prediktivní hodnota rutinního opakovaného testování CK na rhabdomyolýzu, protože hladina se může zvýšit z mnoha důvodů, včetně poškození svalů nebo nadměrného cvičení. U pacientů s bolestí a slabostí svalů, zejména u starších pacientů, však musí být CK vyšetřena okamžitě a léčba musí být zastavena, pokud CK stoupne na > 10násobek horní hranice normy. Strategie managementu zvýšení CK jsou uvedeny v Tabulce 32.

Vzhledem ke zvýšené frekvenci DM během léčby statiny by měla být u pacientů s vysokým rizikem rozvoje DM a při léčbě vysokými dávkami statinů zvažena pravidelná kontrola HbA1c. Skupiny, u nichž je nutné zvážit kontrolu glukózy, jsou starší lidé nebo lidé s MetS, obezitou nebo známkami inzulínové rezistence.

## Tabulka 32: Shrnutí doporučení pro monitorování lipidů a enzymů u pacientů před a na terapii snižující lipidů

### Testování lipidů

---

#### Jak často by měly být lipidy stanoveny?

- Před zahájením léčby lipidy snižujícími léky by měla být provedena nejméně dvě měření v intervalu 1–12 týdnů, s výjimkou stavů, u nichž je doporučena okamžitá léčba, jako je AKS a velmi vysoce riziková pacientů.

#### Jak často by měly být pacientovy lipidy testovány po zahájení léčby snižující lipidy?

- Po zahájení léčby: 8 ( $\pm$  4) týdnů.
- Po úpravě léčby: 8 ( $\pm$  4) týdnů, dokud není dosaženo cíle.

#### Jak často by měly být lipidy testovány, jakmile pacient dosáhne cílové nebo optimální hladiny lipidů?

- Každoročně (pokud neexistují problémy s dodržováním režimu nebo jiné konkrétní důvody častější kontroly).

### Monitorování jaterních a svalových enzymů

---

#### Jak často by měly být jaterní enzymy (ALT) rutinně měřeny u pacientů užívajících léky snižující hladinu lipidů?

- Před ošetřením.
- Jednou, 8–12 týdnů po zahájení léčby léky nebo po zvýšení dávky.
- Rutinní kontrola ALT se během léčby statiny nedoporučuje, pokud se neobjeví příznaky nasvědčující onemocnění jater. Během léčby fibráty se kontrola ALT doporučuje.

#### Co když se jaterní enzymy zvýší u osoby užívající léky snižující hladinu lipidů?

Pokud ALT < 3 × horní limit normy:

- Pokračujte v terapii.
- Znovu zkontrolujte jaterní enzymy za 4–6 týdnů.

Pokud ALT stoupne na  $\geq$  3 × horní limit normy:

- Zastavte terapii snižující lipidy nebo snižte dávku a znovu zkontrolujte jaterní enzymy během 4–6 týdnů.
- Po návratu ALT k normálu lze zvážit opatrné znovuzavedení terapie.
- Pokud ALT zůstává zvýšená, zkontrolujte jiné důvody.

#### Jak často se má CK měřit u pacientů užívajících léky snižující hladinu lipidů?

*Před léčbou*

- Před zahájením terapie.
- Pokud je výchozí hodnota CK > 4 × horní hranice normy, nezačínajte s léčbou léky; znovu zkontrolovat.

*Monitorování:*

- Rutinní monitorování CK není nutné.
- Pokud se u pacienta vyvine myalgie, zkontrolujte CK.

Budte opatrní ohledně myopatie a zvýšení CK u rizikových pacientů, jako jsou: starší pacienti, pacienti na souběžné interferující terapii, s mnohočetnými léky, s onemocněním jater nebo ledvin nebo sportovci.

### Co když se CK zvýší u osoby užívající léky snižující hladinu lipidů?

Znovu vyhodnoťte indikaci léčby statiny. Pokud  $\geq 4 \times$  horní hranice normy:

- Pokud CK  $> 10 \times$  horní hranice normy: zastavte léčbu, zkontrolujte funkci ledvin a monitorujte CK každé 2 týdny.
- Pokud CK  $< 10 \times$  horní hranice normy: pokud nejsou příznaky, pokračujte v terapii snižující hladinu lipidů a sledujte CK mezi 2 a 6 týdny.
- Pokud je CK  $< 10 \times$  horní hranice normy: pokud se vyskytnou příznaky, zastavte statin a sledujte normalizaci CK před opětovnou zkouškou nasazení nižší dávky statinu.
- Zvažte možnost přechodného zvýšení CK z jiných důvodů, jako je námaha.
- Zvažte myopatii, pokud CK zůstává zvýšená.
- Zvažte kombinovanou terapii nebo alternativní lék.

Pokud  $< 4 \times$  horní limit normy:

- Pokud nejsou svalové příznaky, pokračujte v léčbě statiny (pacient by měl být upozorněn na hlášení příznaků; zkontrolujte CK).
- Pokud se objevují svalové příznaky, pravidelně sledujte příznaky a CK.
- Pokud příznaky přetrvávají, zastavte statin a symptomy přehodnoťte po 6 týdnech; přehodnotit indikaci léčby statiny.
- Zvažte zkoušku nasazení stejného nebo jiného statinu.
- Zvažte podávání nízkých dávek statinu alternativní den nebo dávkovací režim jednou nebo dvakrát týdně nebo kombinovanou terapii.

Podrobnosti o zvýšení CK a léčbě svalových příznaků během terapie statiny viz algoritmus v Doplňkovém obrázku 4.

### U kterých pacientů by měla být zkontrolován HbA1c nebo glukóza v krvi?

- U pacientů s vysokým rizikem vzniku diabetu a při léčbě vysokými dávkami statinu je třeba zvážit pravidelné kontroly HbA1c nebo glukózy.
- Skupiny pro přísnější kontrolu glukózy jsou starší pacienti a pacienti s metabolickým syndromem, obezitou nebo jinými známkami inzulínové rezistence.

AKS = akutní koronární syndrom; ALT = alanin aminotransferáza; CK = kreatin kináza; ULN = horní limit normy.

## Nákladová efektivita prevence kardiovaskulárních chorob úpravou lipidů

---

V roce 2015 žilo v Evropě > 85 milionů lidí s KVO. Stárnoucí populace, nezdravá strava, kouření, sedavý životní styl, zvyšující se obezita a diabetes jsou hlavní rizikové faktory. KVO stálo Evropskou unii v roce 2015 přibližně 210 miliard EUR, z nichž jedna polovina byla v nákladech na zdravotní péči (~8 % celkových výdajů na zdravotní péči) a druhá polovina v ztrátě produktivity a neformální péči.

V těchto pokynech společná pracovní skupina doporučuje řadu opatření ke snížení incidence KVO zaměřením se na plazmatické lipidy od iniciativ zaměřených na populaci k podpoře zdravého životního stylu až po zásahy na úrovni jednotlivce, aby se snížily rizikové faktory KVO, jako je nezdravá strava a vysoká hladina lipidů. Analýza efektivnosti nákladů může pomoci zaměřit zdroje na intervence, kde je čistý zdravotní zisk největší ve srovnání s čistými zdroji a tento přístup je stále více vyžadován v celé Evropě. Nákladová efektivita závisí na dostupných zdrojích, nákladech na služby a riziku onemocnění v populaci. Výsledky získané v jedné zemi nemusí být platné v jiné. Kromě toho, aby bylo možné plně zachytit dlouhodobé účinky intervencí, musí být studie spolehlivosti a nákladů kombinovány s důkazy z RCT. Zde jsou shrnuty důkazy o nákladové efektivnosti preventivních intervencí ASKVO s ohledem na úpravu lipidů; doporučuje se další kontrola s ohledem na místní okolnosti.

Pyramida dopadu na zdraví shrnuje důkazy o relativním úsilí ve vztahu k dopadu na zdraví (Obr. č. 11), přičemž zásahy s nejširším dopadem na populaci jsou na základně a zásahy vyžadující značné individuální úsilí na vrcholu. Existuje shoda, že by se mělo zaměřit na všechny úrovně pyramidy, ale důraz by měl být kladen na nižší úrovně. To by vyřešilo přetrvávající socioekonomickou propast v KVO zdraví i přes zásadní zlepšení v léčbě ASKVO.



**Obrázek 11:** Pyramida dopadu na zdraví



Více než polovina snížení KVO úmrtnosti v posledních třech desetiletích je přičítána změnám rizikových faktorů na populační úrovni, primárně snížením hladiny cholesterolu v plazmě, výšky KT a kouření. Změny životního stylu na úrovni populace mohou být nákladově efektivnější než zásahy do životního stylu a léčby na individuální úrovni, zejména pokud jsou zaměřeny na populace se zvýšeným rizikem. V posledních desetiletích se zvýšila informovanost a znalost toho, jaké rizikové faktory životního stylu vedou ke KVO. Kromě toho bylo zjištěno, že právní předpisy podporující zdravý životní styl, jako je snížený příjem soli a zákaz kouření, jsou nákladově efektivní při prevenci KVO, a iniciativy na zlepšení infrastruktury a podporu fyzické aktivity se ukázaly slibné. Kombinace strategií na mezinárodní, národní a regionální úrovni může podstatně snížit KVO morbiditu a mortalitu. Intervence na individuální úrovni ke zlepšení výživy, zvýšení fyzické aktivity, a nekouření by také mohly být nákladově efektivní. Avšak suboptimální dodržování omezuje jejich výhody; zásahy ke zlepšení dodržování, jako jsou připínací elektronická zařízení k posílení příznivého zdravotního chování, jsou zkoumány stále více.

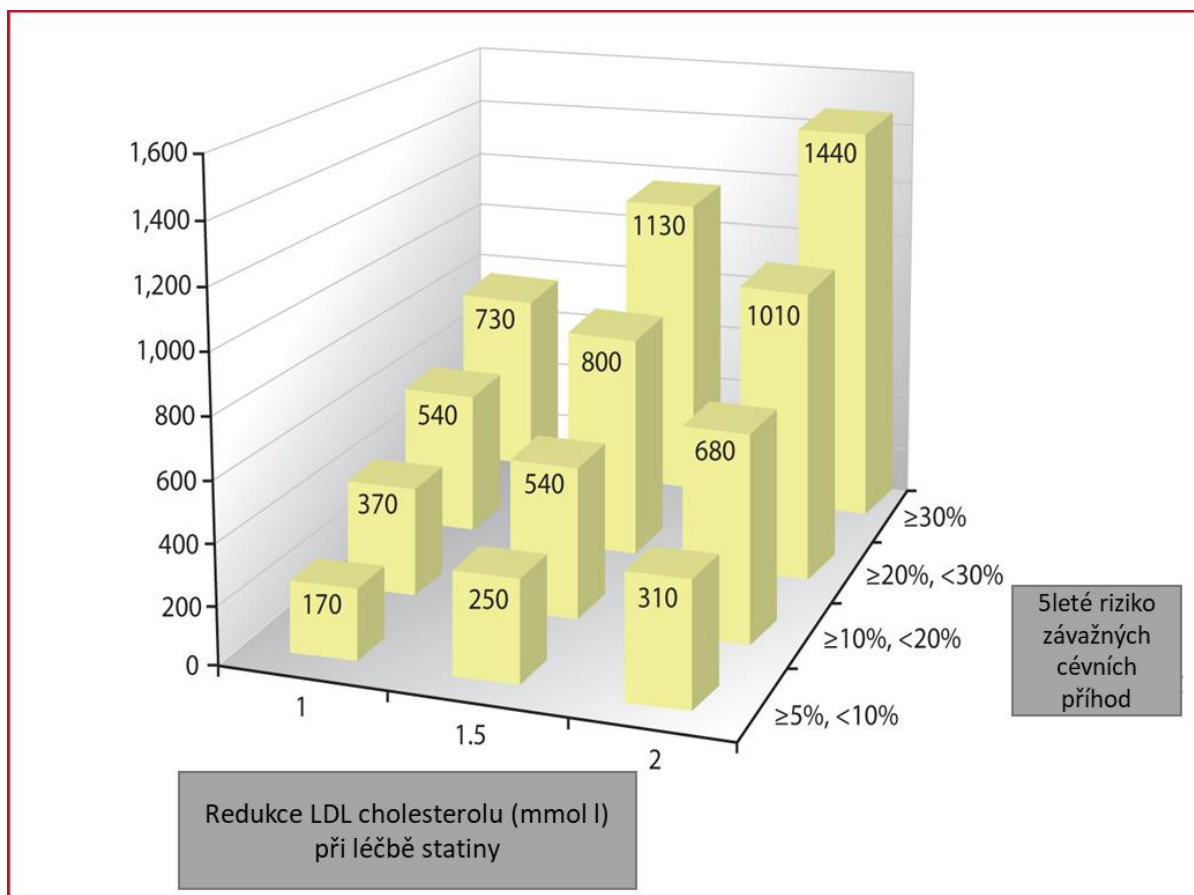
Všechny druhy statinů a ezetimib jsou nyní obecně dostupné po celé Evropě. Existují silné důkazy, že snižování hladiny cholesterolu v krvi pomocí relativně levných statinů je u mnoha kategorií pacientů vysoce nákladově efektivní. Co se týče sekundární prevence KVO, důkazy naznačují, že léčba statiny je také vysoce nákladově efektivní, a přidání levného ezetimibu k terapii statiny s vysokou intenzitou dále zvyšuje nákladovou efektivitu snížení KVO rizika redukcí LDL-C. V primární prevenci ASKVO důkazy

ukazují, že léčba generickými statiny je nákladově efektivní pro pacienty alespoň do 1 % ročního celkového rizika KVO a mohla by být nákladově efektivní při ještě nižším riziku. Nejvyšší tolerovaná dávka statinu je pravděpodobně nákladově nejefektivnější. Důležité je, že mnoho pacientů léčených statiny, nebere své léky pravidelně a/nebo nedosahuje svých terapeutických cílů, s čímž jsou spojeny rozsáhlé klinické a ekonomické důsledky. Posílení opatření zaměřených na zlepšení dodržování léčby je nákladově efektivní.

Studie ukázaly, že v polovině roku 2018 nebyly inhibitory PCSK9 do velké míry rentabilní. Jejich nákladová efektivita se zlepšila u vybraných vysoce rizikových pacientů, jako jsou pacienti s klinickým KVO nebo FH, dalšími komorbiditami a vysokými hladinami LDL-C. Avšak při nižších cenách by se inhibitory PCSK9 staly nákladově efektivní u širšího okruhu vysoce rizikových pacientů; nedávné snížení cen proto může vést ke zvýšenému používání. Důkaz o nákladové efektivnosti u jiných terapií modifikujících lipidy chybí.

Účinné intervence k prevenci ASKVO, včetně statinů, obvykle vykazují podobné snížení relativního rizika napříč kategoriemi pacientů; proto jsou přínosy pro zdraví a nákladová efektivita mezi lidmi s vyšším rizikem ASKVO větší (Obr. č. 12). V důsledku toho by zvýšené úsilí a intervence vyšší intenzity měly být zaměřeny na jednotlivce a populace s vyšším rizikem ASKVO.

**Obrazek 12:** Významné vaskulární příhody, které byly odvráceny na 10 000 pacientů léčených po dobu 5 let



Absolutní snížení závažných vaskulárních příhod při léčbě statiny. LDL = lipoprotein nízké denzity. Reprodukováno z The Lancet, 388/10059, Collins et al., „Interpretace důkazů o účinnosti a bezpečnosti statinové terapie“, 2532–2561, 2016, se svolením Elsevier.

Tabulka 33 uvádí klíčová sdělení týkající se nákladové efektivity prevence KVO úpravou lipidů a tabulka 34 zdůrazňuje mezery v důkazech.

**Tabulka 33:** Hlavní sdělení

Prevence KVO změnami životního stylu, léky nebo obojím je nákladově efektivní v mnoha klinických případech, včetně populačních přístupů a akcí zaměřených na jednotlivce se zvýšeným rizikem KVO.

Nákladová efektivita závisí na různých faktorech, včetně základního rizika KVO a hladin LDL, nákladů na léčbu a využívání preventivních strategií.

Intervence k prevenci KVO jsou nákladově efektivnější u jednotlivců a populací s vyšším rizikem KVO.

Analýzy nákladové efektivity jsou formovány na základě předpokladů dlouhodobé prognózy onemocnění a účinků léčby. Je podporováno zvětšení množství důkazů, na kterých jsou tyto předpoklady stavěny.

---

#### **Tabulka 34:** Mezery v důkazech

Nákladová efektivita vyžaduje důkazy o účincích intervencí na zdraví a zdravotní péči po dlouhou dobu; modelující techniky zaplňují mezery. Je třeba více údajů z RCT a observačních studií.

---

Přímý důkaz účinků léčby modifikující lipidy na celkovou úmrtnost, zejména u lidí s nízkým až středním rizikem KVO, starších osob a pro novější intervence, chybí. Mělo by být podporováno dlouhodobé následné sledování po RCT.

---

Nákladová efektivita používání celoživotního rizika KVO a přesnějšího skóre rizika KVO pro cílené zásahy vyžaduje další šetření.

---

## Strategie k podpoře přijetí změn zdravého životního stylu a dodržování terapií modifikujících lipidy

---

Pomáhání pacientům při přechodu na zdravější životní návyky je neúčinnější prostřednictvím formálních programů preventivní péče, pravděpodobně kvůli intenzivnímu sledování a multidisciplinárním odborným znalostem, které poskytují. V každodenní péči je však dodržování jak změn životního stylu, tak léčebných režimů výzva pro pacienty i odborníky.

Doporučuje se komplexní přístup zaměřený na pacienta a rodinu lokalizovaný v jednom zdravotnickém zařízení spíše než řešení jednotlivých rizikových faktorů s více než jednou intervencí na různých místech. Tabulka 35 obsahuje některé užitečné techniky při poradenství pacientům ohledně změn životního stylu.

Komplexní přístup ke zlepšení adherence k léčbě je popsán v Doplnkových datech.

### Tabulka 35: Metody pro zvýšení adherence ke změnám životního stylu

1. Prozkoumejte motivaci a identifikujte lhostejnost. Zvažte klady a zápory změny, posuďte a vybudujte efektivitu ve změnách a důvěru a vyhněte se kruhové diskusi.

---

2. Nabízejte podporu a navažte spojení s pacientem a jeho rodinou.

---

3. Zapojte partnera, ostatní členy domácnosti nebo pečovatele, kteří mohou mít vliv na životní styl pacienta.

---

4. Použijte metodu OARS (otevřené otázky, potvrzení, naslouchání, shrnutí – Open-ended questions, Affirmation, Reflective listening, Summarizing) při diskusi o změnách chování ([www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf](http://www.smartrecovery.org/wp-content/uploads/2017/03/UsingMlinSR.pdf)).

---

5. Přizpůsobte rady individuální kultuře pacienta, jeho zvyklostem a situaci.

---

6. Použijte nastavení cílů SMART (vyjednejte cíle pro změnu, které jsou specifické, měřitelné, dosažitelné, realistické a včasné – Specific, Measurable, Achievable, Realistic, and Timely). Sledujte cíle a zaznamenávejte pokrok na sdíleném záznamu.

---

## Hlavní sdělení

---

1. **Cholesterol a riziko.** Prospektivní studie, randomizované studie a mendelovské randomizační studie ukázaly, že zvýšená hladina LDL-C je příčinou ASKVO. V celém rozsahu hladin LDL-C je „nižší lepší“ bez spodního prahu, alespoň na hodnotách okolo 1 mmol/l. Snížení LDL-C může přinést benefit u pacientů s průměrným nebo podprůměrným LDL-C, kteří jsou již léčeni terapií snižující LDL-C. Poměrné snížení rizika ASKVO dosažené snížením LDL-C (např. statinem, ezetimibem nebo inhibitory PCSK9) závisí na absolutním snížení LDL-C, přičemž každé snížení o 1 mmol/l odpovídá snížení o přibližně jednu pětinu rizika ASKVO.
2. **Inhibitory PCSK-9.** Velké studie ukázaly, že inhibitory PCSK9 dále snižují riziko ASKVO, pokud se podávají ke statinové terapii; a jejich použití může být nutné omezit na ty, u nichž je nejvyšší riziko ASKVO.
3. **Použití srdečních zobrazovacích metod pro stratifikaci rizika.** Hodnocení CAC skóre výpočetní tomografií může být užitečné při rozhodování o léčbě u lidí, kteří jsou středně ohroženi ASKVO. Toto skóre může pomoci při diskusích o léčebných strategiích u pacientů, u kterých není dosaženo cíle LDL-C pomocí zásahu do životního stylu a u kterých existuje otázka, zda zahájit léčbu snižující LDL-C. Za těchto okolností může být informativní i posouzení zátěže aterosklerotickými pláty na arteriích (karotidách nebo femorálních).
4. **Použití ApoB při stratifikaci rizika.** ApoB může být lepším měřítkem expozice jednotlivce aterogenním lipoproteinům, a proto jeho použití může být zvláště užitečné pro hodnocení rizik u lidí, u nichž měření LDL-C toto zatížení podceňuje, jako jsou osoby s vysokým TG, DM, obezitou nebo velmi nízkou hladinou LDL-C.
5. **Použití Lp(a) ve stratifikaci rizika.** Jednorázové měření Lp(a) může pomoci identifikovat lidi s velmi vysokými dědičnými hladinami Lp(a), kteří mohou mít významné celoživotní riziko ASKVO. Zjištění vysoké hladiny Lp(a) v plazmě může být také užitečné při další stratifikaci rizika u pacientů s vysokým rizikem ASKVO, u pacientů s předčasným KVO v rodinné anamnéze a pro stanovení léčebných strategií u lidí, jejichž odhadované riziko je na hranicích rizikových kategorií.
6. **Intenzifikace léčebných cílů.** Je důležité zajistit, aby léčba pacientů s nejvyšším rizikem dosáhla co největšího snížení LDL-C. Cílem těchto pokynů je to podpořit stanovením minimálního procentního snížení LDL-C (50 %) a absolutního cíle léčby LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) pro velmi rizikové pacienty a < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) pro vysoce rizikové pacienty. Doporučuje se, aby pacienti s FH s ASKVO, nebo kteří mají jiný hlavní rizikový faktor, byli léčeni jako velmi vysoce riziková a pacienti s FH bez předchozího ASKVO nebo jiných rizikových faktorů jako vysoce riziková.
7. **Léčba pacientů s nedávným AKS.** Nové randomizované studie podporují strategii intenzifikace terapie snižující LDL-C u velmi vysoce rizikových pacientů s AKS (IM nebo nestabilní angina pectoris). Pokud není stanoveného cíle léčby LDL-C dosaženo po 4–6 týdnech při nejvyšší tolerované dávce statinu a ezetimibu, je vhodné přidat inhibitor PCSK9.
8. **Bezpečnost nízkých koncentrací LDL cholesterolu.** Dosud nejsou známy žádné nepříznivé účinky velmi nízkých koncentrací LDL-C [např. < 1 mmol/l (40 mg/dl)].
9. **Management statinové „intolerance“.** Zatímco statiny jen zřídka způsobují vážné poškození svalů (myopatie nebo rhabdomyolýza v nejzávažnějších případech), existují velké obavy veřejnosti, že statiny mohou běžně způsobit méně závažné svalové příznaky. S takovou statinovou



„nesnášenlivostí“ se praktici často setkávají a může být obtížně zvládnutelná. Avšak placebem kontrolované randomizované studie velmi jasně ukázaly, že skutečná intolerance statinu je vzácná a že je obecně možné zavést nějakou formu terapie statiny (např. změnou statinu nebo snížením dávky) u drtivé většiny rizikových pacientů.

10. **Léčba statiny u starších lidí.** Metaanalýza randomizovaných studií ukázala, že účinky statinové terapie jsou stanoveny absolutním snížením LDL-C a výchozím rizikem ASKVO a jsou nezávislé na všech známých rizikových faktorech, včetně věku. Terapie statiny u starších lidí by proto měla být zvažována podle odhadované úrovně rizika a výchozí hodnoty LDL-C, i když s náležitým ohledem na základní zdravotní stav jedince a riziko lékových interakcí. O účincích statinů u osob ve věku > 75 let, zejména v primární prevenci, jsou menší důkazy. Terapie statiny by měla být zahájena nízkou dávkou, pokud existuje významné poškození ledvin a/nebo potenciál pro lékové interakce, a poté titrována směrem nahoru k dosažení cílů léčby LDL-C.

## Mezery v důkazech

---

- K ozřejmění benefitu re-klasifikace celkového KVO rizika a definování způsobilosti pro terapii snižující lipidy na základě CAC skóre u jedinců s mírným nebo vysokým rizikem jsou nutné prospektivní studie.
- Je nutné porovnání výsledků CAC s vyhodnocením arteriální (karotidové nebo femorální) zátěže aterosklerotickými pláty pomocí ultrazvuku pro re-klasifikaci rizika KVO u lidí se středním nebo vysokým rizikem.
- Přestože jsou dostupné kalibrované verze systému SCORE pro mnoho evropských zemí, pro většinu zemí chybí rizikové mapy založené na kohortových datech specifických pro jednotlivé země. Jsou potřeba regionální tabulky s daty na základě celkového množství příhod (vs. grafy pouze pro úmrtnost).
- Odhad celkového KVO rizika pomocí systému SCORE a podle tohoto doporučení týkající se vhodnosti statinové terapie a léčebné cíle vycházejí z CC, zatímco LDL-C je primární metoda analýzy lipidů pro screening, diagnostiku a řízení.
- Neexistují žádná srovnání založená na výsledcích LDL-C vs. ApoB jako primární metody měření pro screening, diagnostiku a správu.
- Na základě důkazů z genetických a randomizovaných klinických studií, které nevykazují žádný významný účinek zvyšujících se hladin HDL na riziko KVO událostí, není klinický dopad terapií měnících funkci HDL částic známý. Je zapotřebí více důkazů ohledně zjevně nepříznivého spojení extrémně vysokých hladin HDL-C s klinickými výsledky.
- Bylo by vhodné získat specializované studie hodnotící výsledky se specifickými terapiemi snižujícími Lp (a).
- Je zapotřebí více důkazů pro inhibitory PCSK9 ve specifických populacích, včetně pacientů s těžkou CHRI a na dialýze, pacientů s infekcí HIV, u dětí a dospívajících s FH, po transplantaci srdce a během těhotenství.
- Musí být stanoven vliv inhibice PCSK9 na jednotlivé tělesné orgány (jako u siRNA nebo antisense), nebo zda účinkuje pouze v plazmě (jako u monoklonálních protilátek).
- Jak brzy by měla být léčba inhibitory PCSK9 zahájena u pacientů s AKS nebo CMP? S ohledem na důkaz trvalého klinického přínosu spojeného s časným zahájením léčby statinem v akutní fázi AKS nebo mrtvice, je třeba ve výsledkových studiích řešit optimální načasování léčby inhibitory PCSK9 u pacientů s AKS a mrtvicí.
- Zda velmi nízké hladiny LDL-C dosažené kombinací statinu, ezetimibu a inhibitory PCSK9 snižují potřebu dalších PCI, zůstává ve výsledkových studiích stále ještě vyřešit.
- U pacientů s chronickým SS byl v jedné RCT prokázán malý přínos n-3 PUFA a zaslouží si další vyšetření.
- Jaký je optimální screeningový program pro detekci FH?
- Vzhledem k omezenému přístupu ke genetickému testování v různých prostředích, je zapotřebí více důkazů ohledně výsledků pouze s klinickým vs. genetickým screeningem a diagnostikou FH.
- Je zapotřebí více důkazů z RCT ohledně léčby statiny u starších lidí (ve věku  $\geq 75$  let, ale zejména u pacientů ve věku  $\geq 80$  let).

- Pro léčbu statiny u pacientů po transplantaci ledvin je zapotřebí více důkazů z RCT.
  - Nejsou k dispozici žádné údaje o účincích statinů, ezetimibu nebo fibrátů na KVO události u pacientů s dyslipidemií a infekcí HIV.
  - Je zapotřebí více důkazů o dosažení doporučených cílů LDL u velmi vysoce rizikových pacientů v praxi v reálném světě v době stále více předepisovaných kombinačních terapií pro snižování LDL.
-

## „Co dělat“ a „co nedělat“ s doporučeními z guidelines z roku 2019

Doporučení pro odhad kardiovaskulárního rizika	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Odhad celkového rizika pomocí systému odhadu rizik, jako je SCORE, se doporučuje pro asymptomatické dospělé ve věku > 40 let, bez prokázaného KVO, DM, CHRI, FH nebo LDL > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl).	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Vysoce a velmi vysoce rizikovní jedinci mohou být identifikováni na základě zdokumentovaného KVO, DM, středně těžkého až těžkého onemocnění ledvin, velmi vysoké úrovně jednotlivých rizikových faktorů, FH nebo vysokého rizika SCORE. Takoví jedinci jsou prioritou pro poradenství a management rizikových faktorů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Skóre rizik vyvinutá pro obecnou populaci se nedoporučují pro hodnocení KVO rizik u pacientů s DM nebo FH.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Doporučení pro lipidovou analýzu pro odhad rizika KVO	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
CC se používá pro odhad celkového KVO rizika pomocí systému SCORE.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Analýza HDL-C se doporučuje pro další zpřesnění odhadu rizik pomocí online systému SCORE.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Jako primární metoda analýzy lipidů pro screening, diagnostiku a léčbu se doporučuje analýza LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Analýza TG se doporučuje jako součást rutinního přístupu k analýze lipidů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Vyhodnocení non-HDL-C se doporučuje pro hodnocení rizik zejména u lidí s vysokou hladinou TG, DM, obezitou nebo velmi nízkou hladinou LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Analýza ApoB se doporučuje pro hodnocení rizik zejména u lidí s vysokou hladinou TG, DM, obezitou nebo MetS nebo velmi nízkou hladinou LDL-C. Může být použita jako alternativa k LDL-C, je-li k dispozici, jako primární měření pro screening, diagnostiku a management, a může být upřednostňována před non-HDL-C u lidí s vysokými hladinami TG, DM, obezitou nebo velmi nízkými hladinami LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučení pro cíle léčby LDL-C	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Při sekundární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem se doporučuje snížení LDL-C > o 50 % proti výchozímu stavu a cílové LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
V primární prevenci u jedinců s velmi vysokým rizikem se doporučuje snížení LDL-C o 50 % proti výchozímu stavu a cíl LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl).	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s vysokým rizikem je doporučeno snížení LDL-C > o 50 % proti výchozímu stavu a cílové LDL-C < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl).	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučení pro farmakologické snížení LDL-C	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby byl statin s vysokou intenzitou předepsán až do nejvyšší tolerované dávky, aby bylo dosaženo cílů stanovených pro konkrétní úroveň rizika.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pokud cílů není dosaženo maximální tolerovanou dávkou statinu,	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

doporučuje se kombinace s ezetimibem.				
Pro sekundární prevenci u pacientů s velmi vysokým rizikem, pokud nedosáhnou svého cíle při maximální tolerované dávce statinu a ezetimibu, se doporučuje kombinace s inhibítorem PCSK9.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s velmi vysokým rizikem FH (tj. s ASKVO nebo s jiným významným rizikovým faktorem), kteří nedosáhnou svého cíle na maximu tolerované dávky statinu a ezetimibu se doporučuje kombinace s inhibítorem PCSK9.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro léčbu pacientů s HTG</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Léčba statiny se doporučuje jako první volba ke snížení rizika KVO u vysoce rizikových jedinců s HTG [TG > 2,3 mmol/l (> 200 mg/dl)].	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro management pacientů s HeFH</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby byla diagnóza FH zvažována u pacientů s ICHS ve věku < 55 let pro muže a < 60 let u žen, u lidí s příbuznými s předčasně fatálními formami KVO, u lidí s příbuznými, kteří mají šlachové xantomy, u lidí se zvýšenou hladinou LDL-C [u dospělých > 5 mmol/l (> 190 mg/dl), u dětí > 4 mmol/l (> 150 mg/dl)] a u příbuzných prvního stupně pacientů s FH.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby byla FH diagnostikována pomocí klinických kritérií a pokud možno potvrzena analýzou DNA.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Jakmile je diagnostikován první případ, doporučuje se rodinný kaskádový screening.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby pacienti s FH s ASKVO nebo s jiným závažným rizikovým faktorem byli léčeni jako velmi vysoce riziková a aby ti bez předchozího ASKVO nebo jiných rizikových faktorů byli léčeni jako vysoce riziková.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s FH s ASKVO, kteří jsou ve velmi vysokém riziku, se doporučuje léčba k dosažení ≥ 50% snížení proti výchozím hodnotám a hladiny LDL-C < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl). Pokud cíl nelze dosáhnout, doporučuje se kombinace léčiv.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Léčba inhibítorem PCSK9 se doporučuje u velmi vysoce rizikových pacientů s FH, pokud není dosaženo cíle léčby na maximálním tolerovaném statinu plus ezetimibu.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U dětí se doporučuje testování na FH od věku 5 let nebo dříve, pokud se předpokládá HoFH.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro léčbu dyslipidémie u starších lidí</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Léčba statiny se doporučuje u starších lidí s ASKVO stejným způsobem jako u mladších pacientů.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Léčba statiny se doporučuje pro primární prevenci podle úrovně rizika u starších lidí ve věku ≤ 75 let.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby byl statin zahájen nízkou dávkou, pokud existuje významné poškození ledvin a/nebo potenciál pro lékové interakce, a poté titrován směrem nahoru k dosažení cílů léčby LDL-C.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro management pacientů s AKS</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U všech pacientů s AKS bez kontraindikace nebo s definitivní intolerancí v anamnéze se doporučuje zahájení (nebo pokračování) léčby vysokými dávkami statinu co nejdříve, a to bez ohledu na počáteční hodnoty LDL-C.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

Pokud není cíle LDL-C dosaženo po 4–6 týdnech léčby s maximálně tolerovaným statinem, doporučuje se kombinace s ezetimibem.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Pokud není cíle LDL-C dosaženo po 4–6 týdnech přes maximální tolerovanou terapii statiny a ezetimibem, doporučuje se přidání PCSK9 inhibitoru.	B	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro terapii snižující lipidy pro prevenci ASKVO příhod u pacientů s předchozí ischemickou cévní mozkovou příhodou</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Pacienti s anamnézou ischemické mrtvice nebo anamnézou TIA jsou vystaveni velmi vysokému riziku ASKVO, zejména opakující se ischemické cévní mozkové příhodě, proto se doporučuje, aby jim byla podávána intenzivní LDL-C snižující terapie.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro léčbu dyslipidémie u pacientů s chronickým SS nebo chlopenními vadami</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Zahájení terapie snižující lipidy se nedoporučuje u pacientů se SS v nepřítomnosti ostatních indikací pro jejich použití.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
Zahájení léčby snižující lipidy u pacientů se stenózou aortální chlopně bez ICHS ke zpomalení progresu stenózy aortální chlopně při absenci jiných indikací pro jejich použití se nedoporučuje.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<b>Doporučení pro lipidový management u pacientů se střední až těžkou chronickou reálnou insuficiencí (stádia 3–5 dle KDIGO)</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby pacienti s chronickou renální insuficiencí 3.–5. stupně byli považováni za vysoce nebo velmi vysoce KVO rizikové.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Použití statinů nebo kombinace statinů a ezetimibu se doporučuje u pacientů s nedialyzovanou chronickou renální insuficiencí 3.–5. stupně.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
U pacientů s CHRI závislých na dialýze, kteří jsou bez ASKVO, se zahájení statinové terapie nedoporučuje.	A	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<b>Doporučení pro hypolipidemickou léčbu u pacientů s periferním arteriálním onemocněním (včetně onemocnění karotid)</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
U pacientů s onemocněním periferních tepen se lipidy snižující terapie, včetně maximální tolerované dávky statinu plus ezetimib, nebo kombinace s PCSK9 inhibitorem v případě potřeby, doporučuje se ke snížení rizika ASKVO příhod.	A	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
<b>Doporučení pro hypolipidemickou farmakoterapii u pacientů s chronickými zánětlivými onemocněními</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Indikace hypolipidemické terapie jen na základě přítomnosti chronického zánětlivého onemocnění se nedoporučuje.	C	III	⊕⊕⊕⊕	↓↓
<b>Doporučení pro hypolipidemickou terapii u pacientů se závažnými psychickými onemocněními</b>	ESC		GRADE	
	Úroveň	Třída	Úroveň	Síla
Doporučuje se, aby se závažná psychická onemocnění používala jako modifikátory pro odhad celkového rizika ASKVO.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se použít stejné pokyny pro management celkového rizika ASKVO u pacientů se závažnými psychickými onemocněními jako u pacientů bez takového onemocnění.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑
Doporučuje se, aby byla u pacientů se závažnými psychickými onemocněními věnována zvýšená pozornost dodržování změn životního stylu a léčbě komplikací abstinčních syndromů.	C	I	⊕⊕⊕⊕	↑↑

AKS = akutní koronární syndrom; Apo = apolipoprotein; ASKVO = aterosklerotické kardiovaskulární onemocnění; ICHS = ischemická choroba srdeční; CHRI = chronická renální insuficience; KVO = kardiovaskulární onemocnění; DM = diabetes mellitus; FH = familiární hypercholesterolemie; HDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny vysoké denzity; HeFH = heterozygotní forma FH; SS = srdeční selhání; HoFH = homozygotní forma FH; HTG = hypertriglyceridémie; LDL-C = cholesterol obsahující lipoproteiny nízké denzity; MetS = metabolický syndrom; PAD = onemocnění periferních tepen; PCSK9 = proprotein konvertáza subtilisin/kexin typu 9; SCORE = Systematic



Coronary Risk Estimation; CC = celkový cholesterol; TG = triglyceridy (triacylglyceroly); TIA = tranzitorní ischemická ataka; T1DM = diabetes mellitus 1. typu; T2DM = diabetes mellitus 2. typu.

## Doplňková data

---

Doplňková data s dalšími doplňkovými tabulkami, rámečky a informacemi doplňujícími hlavní text – stejně jako oddíly o dalších funkcích zdravé výživy přispívající k prevenci kardiovaskulárních chorob, chronickým imunitně zprostředkovaným zánětlivým onemocněním, pacientům s HIV, závažným duševním onemocněním a texty týkající se adherence, spolu se souvisejícími odkazy – jsou k dispozici na webové stránce European Heart Journal a na webové stránce [ESC](#).

## Seznam použité literatury a zdrojů

---

1. Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A. L., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), 2016. Online dostupné na: <http://www.escardio.org/guidelines>
2. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group, 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019, European Heart Journal;41(1):111–188. Online dostupné: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
3. Táborský M., Linhart A., Rosolová H., Špinar J. Doporučené postupy ESC pro diabetes, prediabetes a kardiovaskulární onemocnění, vypracované ve spolupráci s EASD, 2019. Souhrn dokumentu připravený Českou kardiologickou společností. Cor Vasa 2020;62:105–138.

## Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení

---

Doporučení pro praxi – personální a materiální vybavení je součástí každé kapitoly.

## Poznámka autorů KDP ke klinickým doporučením

---

Pro tento KDP není aplikovatelné.

## Doporučení pro další výzkum

---

Autoři, kteří provedli adopci zdrojových KDP, deklarují silné doporučení. Další výzkum by se měl týkat oblastí s chybějícími důkazy. Chybějící důkazy jsou případně zahrnuty v jednotlivých kapitolách.

## Další doplňující informace

---

Autoři zdrojového KDP neuvádí žádné doplňující informace.

## Informace pro pacienty

---

### 10 nejdůležitějších informací pro pacienty o prevenci kardiovaskulárních onemocnění:

1. Nejvýznamnějším způsobem prevence aterosklerotického vaskulárního onemocnění, srdečního selhání a fibrilace síní je podpora **zdravého životního stylu** po celý život.
2. Týmový přístup k péči je účinnou strategií prevence kardiovaskulárních onemocnění. Lékaři by měli vyhodnotit **sociální determinanty zdraví**, které ovlivňují jednotlivce, aby adekvátně zacílili léčbu na danou individualitu.
3. Dospělí ve věku 40 až 75 let, kteří jsou indikováni k prevenci kardiovaskulárních onemocnění, by měli před zahájením farmakologické terapie, jako je např. antihypertenzní terapie, podstoupit **odhad rizika** s predikcí na 10 let aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění a vyšší rizika konzultovat s klinickým lékařem v souvislosti s eventuálním zahájením léčby statiny nebo aspirinem. Posouzení dalších preventivních faktorů může navíc pomoci při rozhodování o preventivních intervencích u vybraných jedinců, stejně jako odborné vyšetření cestou specialisty s průkazem kalcifikací aterosklerotických plátů tepen.
4. Všichni dospělí by měli konzumovat **zdravou stravu**, ve které dominuje příjem zeleniny, ovoce, ořechů, celých zrn, čerstvé zeleniny nebo živočišných bílkovin, ryb a minimalizuje příjem tuků, červeného masa a zpracovaného červeného masa, rafinovaných uhlohydrátů a slazených nápojů. Pro dospělé s nadváhou až morbidní obezitou se pro dosažení a udržení hubnutí doporučuje poradenství a kalorické omezení.
5. Dospělí by měli vykonávat alespoň 150 minut týdně **fyzické aktivity** střední intenzity nebo 75 minut týdně intenzivní fyzické aktivity.
6. Pro dospělé s **diabetes mellitus 2. typu** jsou zásadní změny životního stylu, jako je zlepšení stravovacích návyků s diabetickou dietou a také dosažení optimálních podmínek pro cvičení. Pokud je indikována medikace, v první linii terapie PAD (např. metforminem), následuje v druhém sledu zvažení zavedení inhibitoru cotransporter 2 sodík-glukózy, nebo agonisty receptoru peptidu 1 glukagonu.
7. Všichni dospělí by měli být při každé návštěvě lékaře posouzeni z hlediska rizika nikotinizace a **rizikovým kuřákům** by měla být poskytnuta pomoc a důrazně se doporučuje, aby přestali.
8. **Aspirin** se může užívat nepravidelně v rámci primární prevence aterosklerotických kardiovaskulárních onemocnění, vzhledem k nedostatku důkazů v rámci přínosu prevence.
9. Terapie **statiny** je léčba první linie pro primární prevenci aterosklerotického kardiovaskulárního onemocnění; je určena pacientům se zvýšenou hladinou cholesterolu a lipoproteinů s nízkou hustotou ( $\geq 190$  mg/dl) a s diabetes mellitus ve věku 40 až 75 let, u nichž se prokázalo, že jsou v riziku a měla by být po diskuzi mezi lékařem a pacientem zahájena terapie.
10. Nefarmakologické intervence se doporučují všem dospělým se **zvýšeným krevním tlakem**, nebo hypertenzí. U osob vyžadujících farmakologickou terapii by měl být cílový krevní tlak obecně  $< 130/80$  mm Hg.

## Přílohy

---

**Příloha A:** Hodnocení Doporučeného postupu „European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), 2016.“ standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Líčeník et al., 2013).

**Příloha B:** Hodnocení Doporučeného postupu „ESC Scientific Document Group, 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).“: Hodnotící tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013)

**Příloha C:** Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

## Příloha A:

### Hodnocení Doporučených postupů standardizovaným nástrojem AGREE II (česká verze). (Ličeník et al., 2013)

Hodnocené KDP: Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A. L., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), 2016. Online dostupné na: <http://www.escardio.org/guidelines>

#### Hodnotitelé:

1. prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc, FESC, FACC, MBA – garant KDP
2. prof. MUDr. Michal Vráblík Ph.D. – tvůrce KDP
3. MUDr. Jiří Bůřil – hlavní metodik
4. PhDr. Petra Bůřilová, BBA – metodik

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	21
<b>Celkem</b>	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 2</b>	5	7	7	19
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 4</b>	6	7	7	20
<b>Celkem</b>	25	28	28	81

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84



Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **95,8 %**

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	56
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	6	5	7	7	7	7	53
<b>Hodnotitel 3</b>	7	6	6	6	7	7	7	7	53
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	56
<b>Celkem</b>	28	27	26	25	28	28	28	28	218

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32

Celkové skóre pro doménu je: **96,9 %**

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	21
<b>Celkem</b>	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	28

<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	28
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	28
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	7	28
<b>Celkem</b>	28	28	28	28	112

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	14
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	14
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	14
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	14
<b>Celkem</b>	28	28	56

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 8

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

Hodnocené KDP: Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group, 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2019, European Heart Journal;41(1):111–188. Online dostupné: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

#### Hodnotitelé:

1. prof. MUDr. Miloš Táborský, CSc, FESC, FACC, MBA – garant KDP
2. prof. MUDr. Michal Vráblík Ph.D.– tvůrce KDP
3. MUDr. Jiří Bůřil – hlavní metodik
4. PhDr. Petra Bůřilová, BBA – metodik

3 hodnotitelé přidělili v **1. doméně** (Rámec a účel) následující skóre:

	Položka 1	Položka 2	Položka 3	Celkem
--	-----------	-----------	-----------	--------

<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	21
<b>Celkem</b>	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **2. doméně** (Zapojení zainteresovaných osob) následující skóre:

	Položka 4	Položka 5	Položka 6	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	21
<b>Celkem</b>	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **3. doméně** (Přísnost tvorby) následující skóre:

	Položka 7	Položka 8	Položka 9	Položka 10	Položka 11	Položka 12	Položka 13	Položka 14	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	56
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	7	7	7	7	56
<b>Hodnotitel 3</b>	7	6	6	6	7	7	7	7	53
<b>Hodnotitel 4</b>	7	6	5	7	7	7	7	7	53
<b>Celkem</b>	28	26	25	27	28	28	28	28	218

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 224

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 8 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 32

Celkové skóre pro doménu je: **96,9 %**

3 hodnotitelé přidělili v **4. doméně** (Srozumitelnost) následující skóre:

	Položka 15	Položka 16	Položka 17	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	21
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	21
<b>Celkem</b>	28	28	28	84

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 84

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 3 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 12

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **5. doméně** (Použitelnost) následující skóre:

	Položka 18	Položka 19	Položka 20	Položka 21	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	7	7	28
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	7	7	28
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	7	7	28
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	7	7	28
<b>Celkem</b>	28	28	28	28	112

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 112

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 4 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 16

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

3 hodnotitelé přidělili v **6. doméně** (Ediční nezávislost) následující skóre:

	Položka 22	Položka 23	Celkem
<b>Hodnotitel 1</b>	7	7	14
<b>Hodnotitel 2</b>	7	7	14
<b>Hodnotitel 3</b>	7	7	14
<b>Hodnotitel 4</b>	7	7	14
<b>Celkem</b>	28	28	56

Nejvyšší možné skóre = 7 (silně souhlasím) x 2 (položky) x 4 (hodnotitelé) = 56

Nejnižší možné skóre = 1 (silně nesouhlasím) x 2 (položky) x 3 (hodnotitelé) = 6

Celkové skóre pro doménu je: **100 %**

## Příloha B:

**Hodnocení Doporučeného postupu „Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A. L., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), 2016.“ a „Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group, 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).“**

**“ Hodnoticí tabulka – Přijatelnost/použitelnost (Collaboration, 2009; Líčeník et al., 2013).**

Guideline (klinická) otázka	<b>Doporučený postup „Piepoli M. F., Hoes A. W., Agewall S., Albus Ch., Brotons C., Catapano A. L., et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts), 2016.“ a „Mach F., Baigent C., Catapano A. L., Koskinas K. C., Casula M., Badimon L., et al. ESC Scientific Document Group, 2019. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS).“</b>		
	Ano	Nevím	Ne
<b>Celkově vzato, doporučení je přijatelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Síla důkazů a velikost účinku odpovídajícím způsobem podporují stupeň doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je dostatečně prospěšná oproti jiným dostupným léčebným postupům	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Doporučení je v souladu s kulturou a hodnotami prostředí, ve kterém se má používat	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	V kontextu České republiky je ESC KDP přijatelné a v souladu s českým prostředím.		
<b>Celkově vzato, doporučení je použitelné</b>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervence je použitelná u pacientů v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

230



Intervence/vybavení je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nezbytná kvalifikace je k dispozici v kontextu použití	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Neexistují omezení, legislativa, politika nebo zdroje v použitém prostředí zdravotní péče, které by bránily implementaci doporučení	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Adoptované KDP je použitelné v kontextu České republiky.		

(Proces se podle potřeby opakuje pro další guideline/klinické otázky)

## Příloha C:

Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Miloš**

**Příjmení: Táborský**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr., CSc, FESC, FACC, MBA**

**Pracoviště: FN Olomouc**

**Role v pracovní skupině: garant KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**NE**

**V Brně**

**Dne.....24. 10. 2019..... Podpis.....**

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Michal**

**Příjmení: Vráblík**

**Tituly a akademické hodnosti: prof., MUDr., Ph.D.**

**Pracoviště: 3. interní klinika VFN**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**Ne**

**V Praze**

**Dne.....30. 9. 2019.....**

**Podpis.....**

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Richard**

**Příjmení: Češka**

**Tituly a akademické hodnosti: prof., MUDr., CSc., FACP, FEFIM**

**Pracoviště: Centrum preventivní kardiologie, III. Interní klinika 1. LF UK a VFN Praha**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**NE**

**Popis možného konfliktu zájmů:2**

**Konzultant – Akcea Therapeutics, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Egis, MSD, NovoNordisk, Sanofi**

**Člen poradních sborů – Amgen, Herbacos Recordati, Mylan, Novartis, Novatin, Pfizer, Promed, Roche, Sanofi, Servier**

**Přednášková činnost – Všechny společnosti uvedené výše**

**Podpora výzkumu/granty – IAS, Pfizer, Teva**

**Jiné honoráře (např. za klinické studie či registry) - Amgen, Esperion, Kowa, Regeneron, Sanofi (PI, NC)**

**V Praze**

**Dne...30. 9. 2019.....**

**Podpis.....**

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Věra**

**Příjmení: Adámková**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. CSc.**

**Pracoviště: Insitut klinické a experimentální medicíny, Pracoviště Preventivní kardiologie, Praha**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**ANO**

**Člen Garančního výboru: řešeno nepřítomností, nehlasováním (ani per rollam), na jednání GV o tomto KDP (Primární prevence kardiovaskulárních onemocnění).**

**V Praze**

**Dne.....30. 9. 2019.....**

**Podpis.....**

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Aleš**

**Příjmení: Linahrt**

**Tituly a akademické hodnosti: prof. MUDr. DrSc.**

**Pracoviště:**

**Role v pracovní skupině: tvůrce KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**NE**

**Popis možného konfliktu zájmů:**

**V Praze**

**Dne.....30. 9. 2019.....**

**Podpis.....**

---



## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Petra**

**Příjmení: Búřilová**

**Tituly a akademické hodnosti: PhDr., BBA**

**Pracoviště: ÚZIS ČR, LF MU Brno**

**Role v pracovní skupině: metodik KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**Ne**

**V Brně**

**Dne.....30. 9. 2019.....**

**Podpis.....**

---

## Prohlášení o střetu/konfliktu zájmů

---

**Jméno: Jiří**

**Příjmení: Bůžil**

**Tituly a akademické hodnosti: MUDr.**

**Pracoviště: AZV ČR, LF MU Brno, INK FNUSA Brno**

**Role v pracovní skupině: hlavní metodik KDP**

**Existuje v souvislosti s přípravou Klinického doporučeného postupu (KDP) potenciální střet zájmů?**

**Ne**

**V Brně**

**Dne.....30. 9. 2019.....**

**Podpis.....**

---

