



# Je mi 55 let, mám cholesterol 6.5, nic mi není a nechci statin. Co nestatinová léčba?

**Vladimír Blaha**

III. Interní klinika gerontometabolická, Fakultní  
nemocnice v Hradci Králové, Lékařská fakulta v Hradci  
Králové, Univerzita Karlova



# Healthy Men Should Not Take Statins

---

Rita F. Redberg, MD

---

Mitchell H. Katz, MD

---

*Should a 55-year-old man who is otherwise well, with systolic blood pressure of 110 mm Hg, total cholesterol of 6.5 mmol/l, and no family history of premature CHD be treated with a statin? —No.*

Redberg RJ, Katz MH. JAMA, April 11, 2012—Vol 307, No. 14



# Překvapující nálezn ...

---

- V 58 letech dyslipidémie, při léčbě statiny myalgie. Negativní RA.
- TC 6,37/LDL-c 4,9/HDL-c 1,07
- Žádné KV obtíže
- V 64 letech CAC=0
- V 67 letech CAC=0,9, ale CT koronarografie:
  - ✓ difuzní postižení
  - ✓ RIA 1 stenóza do 60%
  - ✓ RIA 2 stenóza 80%

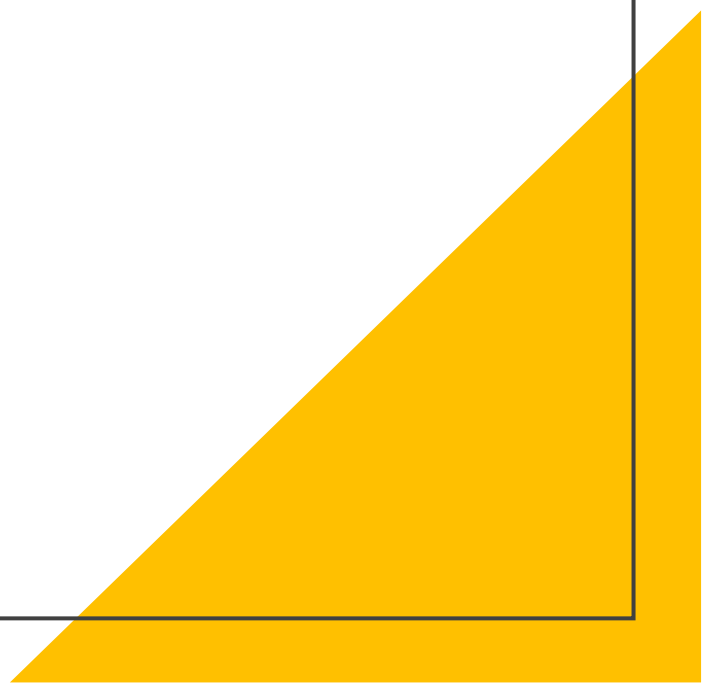


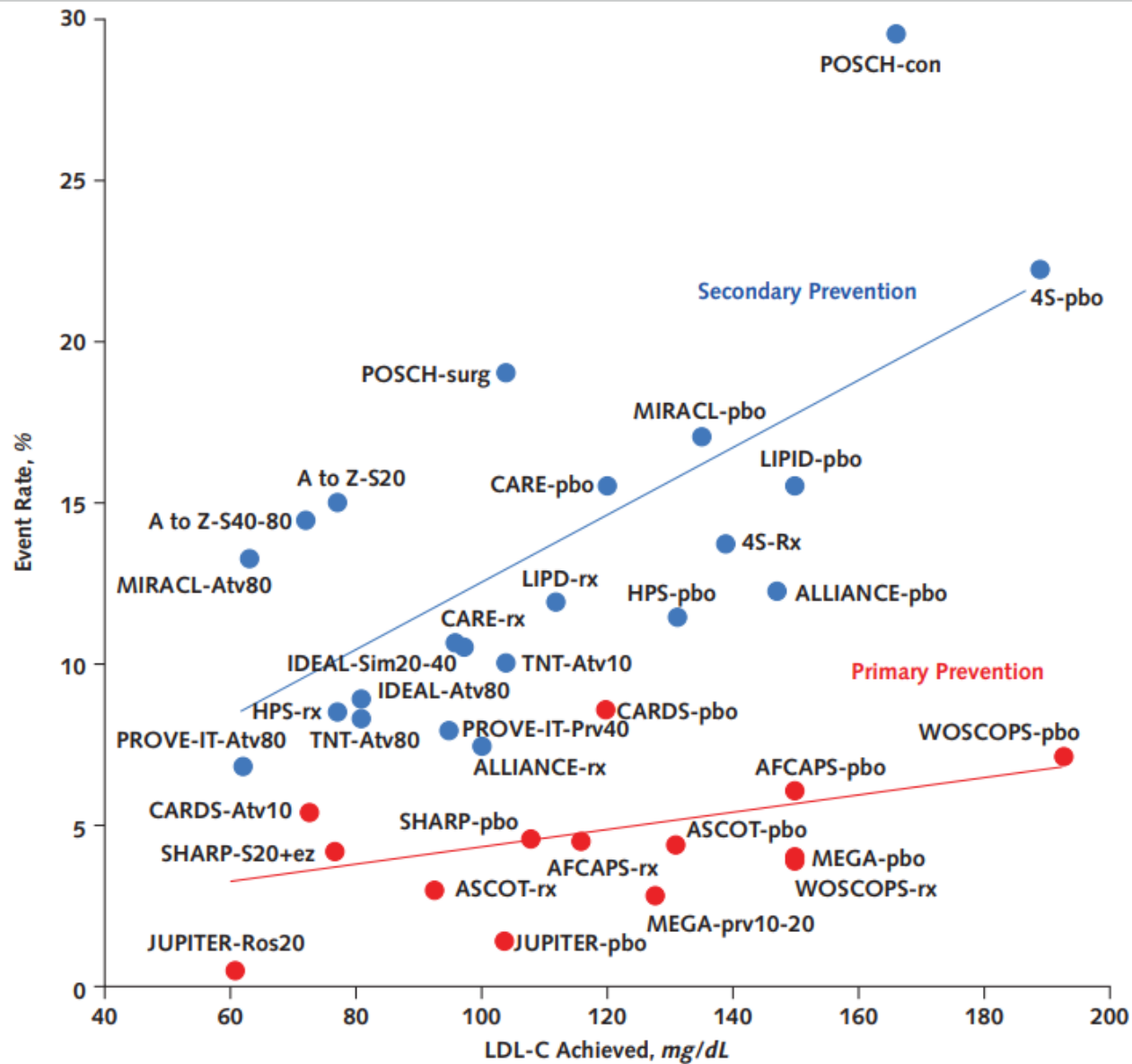
# Důvody, proč neléčit statiny

1. Sníží léčba statiny u jinak zdravých osob s vysokým cholesterolem mortalitu, nebo je prevencí vážných komplikací ?
2. Jaké jsou nežádoucí účinky statinů u zdravých osob ?
3. Převáží benefit potenciální rizika léčby ?



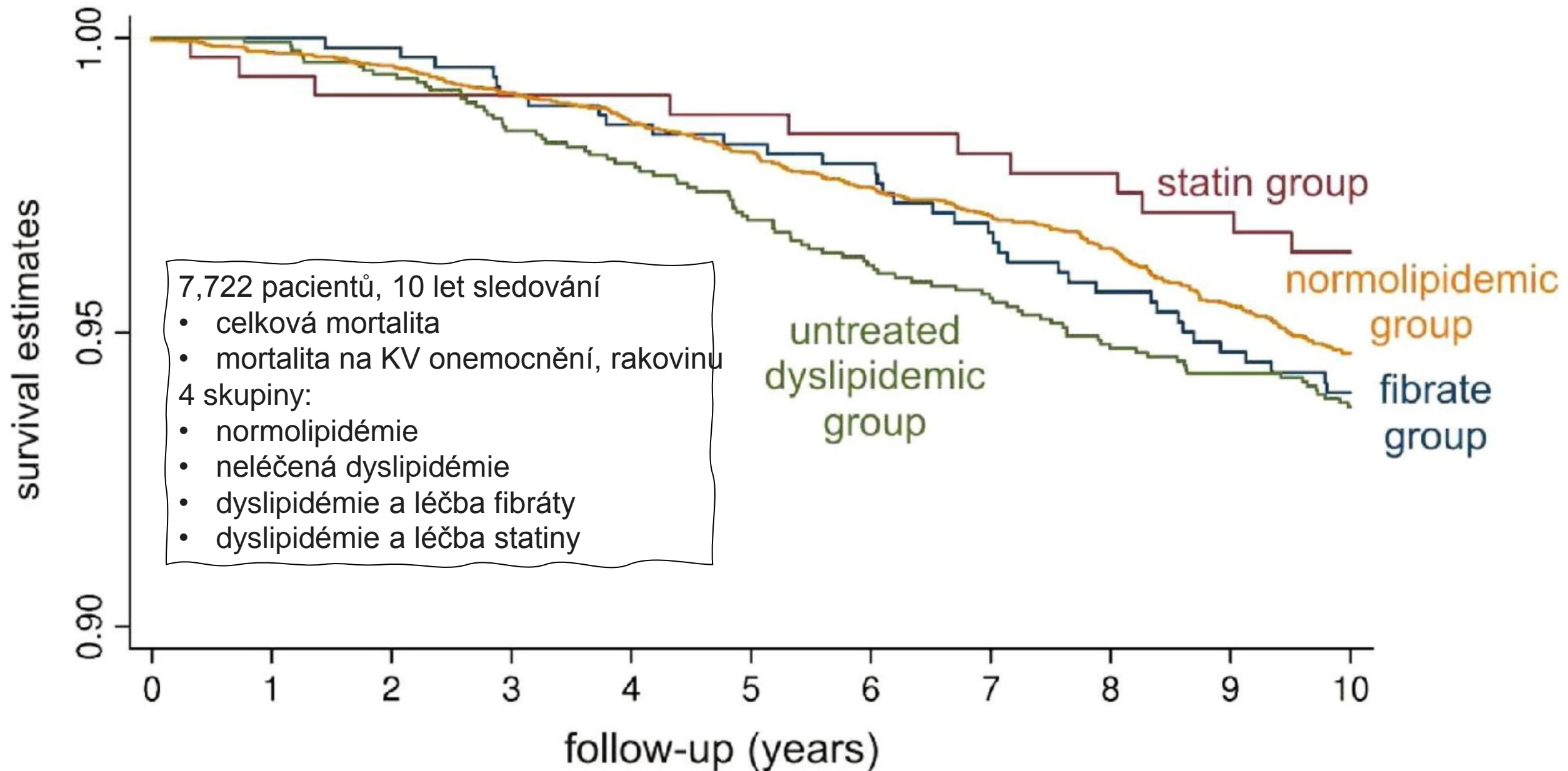
Sníží léčba statiny u jinak zdravých osob s vysokým cholesterolem mortalitu, nebo je prevencí vážných komplikací ?





Vztah mezi dosaženou hodnotou LDL-C a výskytem KV příhod ve studiích se statiny v primární a sekundární prevenci KVO

## Studie PRIME: 10-letá mortalita podle skupin



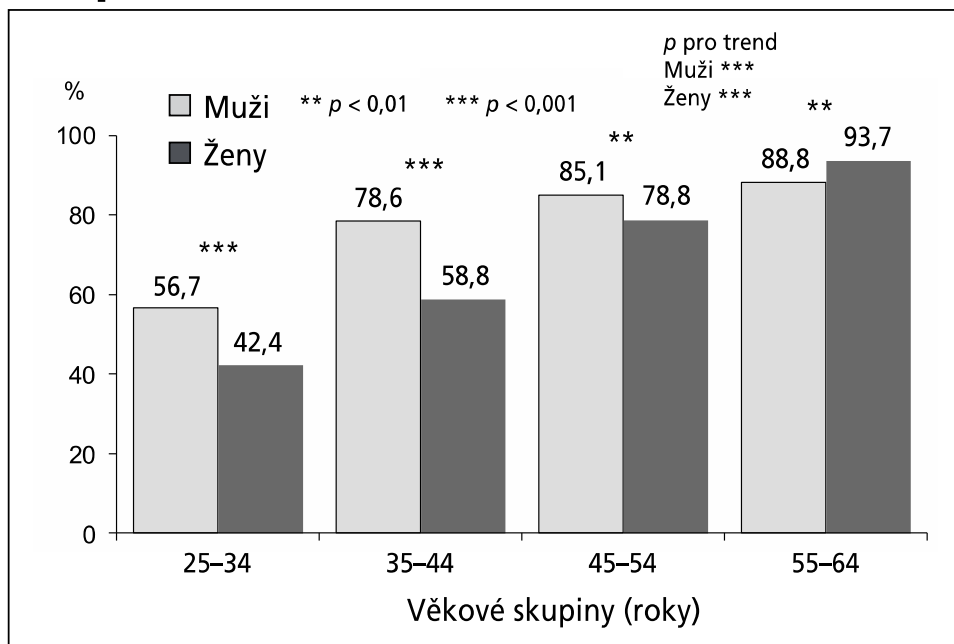
# Studie PRIME: 10-letá mortalita podle skupin

Variable	Untreated Dyslipidemic Subjects (n = 1,464)	Normolipidemic Subjects (n = 5,340)	Fibrate Group (n = 610)	Statin Group (n = 308)
No. of person years	13,951	51,286	5,877	2,990
Lost to follow-up	4.7%	5.0%	4.6%	3.3%
No. of deaths	90	279	36	11
Cardiovascular disease	26	31	11	3
Cancer	47	154	15	5
Noncardiovascular, noncancer	17	94	10	3
Crude mortality rates*				
All-cause	6.45 (5.25–7.93)	5.44 (4.84–6.12)	6.12 (4.42–8.49)	3.68 (2.04–6.64)
Cardiovascular	1.86 (1.27–2.74)	0.60 (0.43–0.86)	1.87 (1.04–3.38)	1.00 (0.32–3.11)
Cancer	3.37 (2.53–4.48)	3.00 (2.56–3.52)	2.55 (1.54–4.23)	1.67 (0.70–4.02)
Noncardiovascular, noncancer	1.22 (0.76–1.96)	1.83 (1.50–2.24)	1.70 (0.92–3.16)	1.00 (0.32–3.11)

\* Crude incidence rates given per 1,000 person-years (95% CI).



# Jak jsme na tom s LDL-cholesterolem v České republice ?



Obr. 7 – Prevalence dyslipidemie podle věkových skupin a pohlaví v české populaci, 2015–2018

Dyslipidemie = celkový cholesterol  $\geq 5,0$  mmol/l nebo HDL-cholesterolu  $< 1,0$  mmol/l u mužů nebo  $< 1,2$  mmol/l u žen, nebo LDL-cholesterol  $\geq 3,0$  mmol/l nebo triglyceridy  $\geq 1,7$  mmol/l nebo užívání hypolipidemik

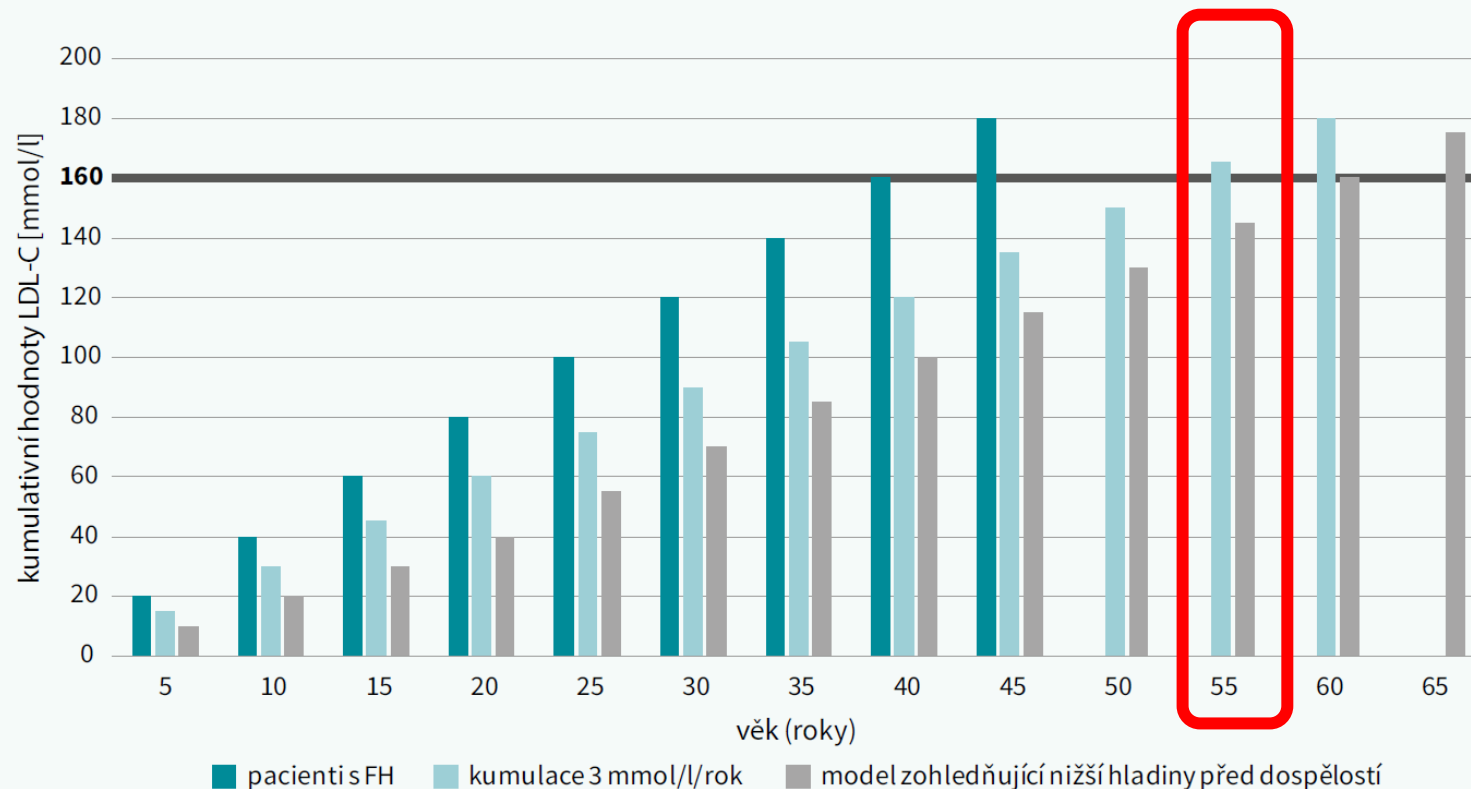
Tabulka 5 – Průměrné hodnoty celkového, HDL-cholesterolu, LDL-cholesterolu a triglyceridů podle věkových skupin a pohlaví

	Muži	Ženy
<b>Celkový cholesterol, mmol/l</b>		
25–34	4,83 $\pm$ 0,86	4,68 $\pm$ 0,86
35–44	5,34 $\pm$ 0,96	4,94 $\pm$ 0,84
45–54	5,47 $\pm$ 1,13	5,45 $\pm$ 0,91
55–64	5,24 $\pm$ 1,00	5,69 $\pm$ 1,04
Celkem, 25–64	5,26 $\pm$ 1,03	5,28 $\pm$ 1,00
<b>HDL-cholesterol, mmol/l</b>		
25–34	1,34 $\pm$ 0,33	1,70 $\pm$ 0,39
35–44	1,30 $\pm$ 0,36	1,65 $\pm$ 0,39
45–54	1,31 $\pm$ 0,37	1,70 $\pm$ 0,43
55–64	1,34 $\pm$ 0,37	1,64 $\pm$ 0,45
Celkem, 25–64	1,32 $\pm$ 0,36	1,67 $\pm$ 0,42
<b>LDL-cholesterol, mmol/l</b>		
25–34	2,92 $\pm$ 0,76	2,55 $\pm$ 0,76
35–44	3,31 $\pm$ 0,84	2,83 $\pm$ 0,78
45–54	3,39 $\pm$ 0,92	3,25 $\pm$ 0,83
55–64	3,21 $\pm$ 0,93	3,44 $\pm$ 0,96
Celkem, 25–64	3,24 $\pm$ 0,90	3,09 $\pm$ 0,91
<b>Triglyceridy, mmol/l</b>		
25–34	1,27 $\pm$ 0,89	0,93 $\pm$ 0,52
35–44	1,65 $\pm$ 1,38	1,00 $\pm$ 0,54
45–54	1,74 $\pm$ 1,66	1,14 $\pm$ 0,78
55–64	1,53 $\pm$ 0,83	1,36 $\pm$ 0,78
Celkem, 25–64	1,58 $\pm$ 1,25	1,14 $\pm$ 0,71

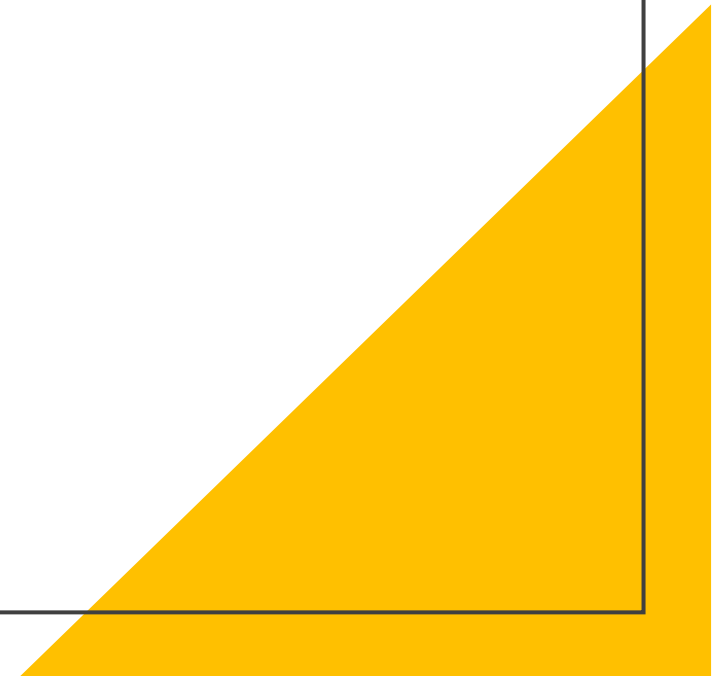
# Kdy dojde k dosažení kritických kumulativních hodnot LDL-C ?

**Graf 1 | Zjednodušené znázornění dosažení kritických kumulativních hodnot plazmatického LDL-cholesterolu.**

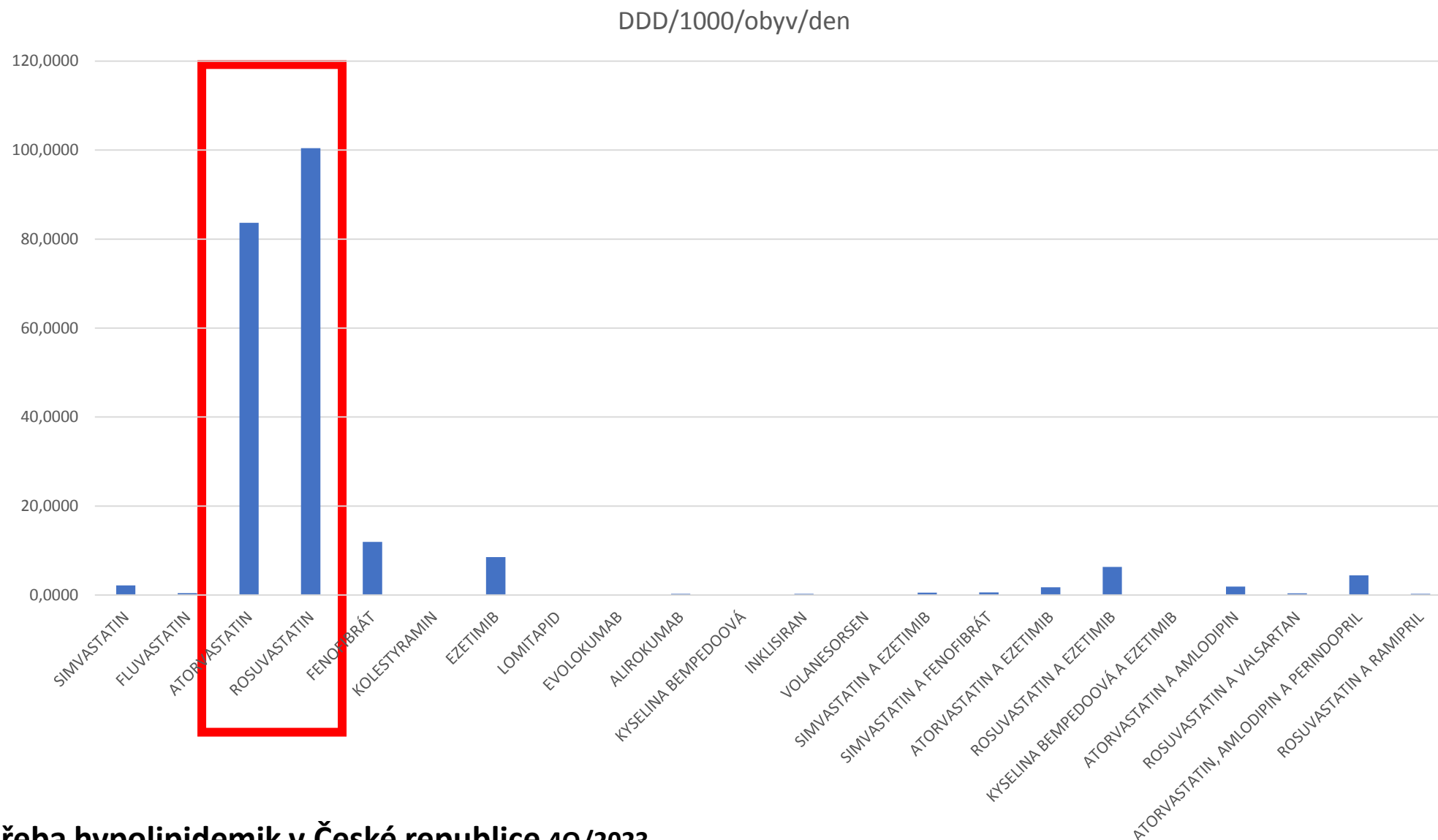
Nejrychleji je kritické hodnoty dosaženo u jedinců s FH, přibližně ve věku okolo 40-45 let. V případě dlouhodobé lineární expozice s průměrnou hodnotou LDL-cholesterolu okolo 3 mmol/l dojde k celoživotní akumulaci 160 mmol/l ve věku okolo 55 let. Poslední model zohledňuje i nižší (přibližně o 1 mmol/l) hodnoty LDL-cholesterolu v dětství a v pubertálním věku a posun o dalších několik let.



Jaké jsou nežádoucí účinky statinů u  
zdravých osob ?  
Převáží benefit potenciální rizika  
léčby ?



# Nejčastější hypolipidemikum v ČR je STATIN



Spotřeba hypolipidemik v České republice 4Q/2023

# Nežádoucí účinky hypolipidemik v České republice

---

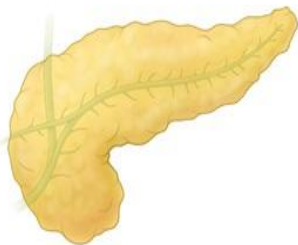
- V roce **2022** SÚKL přijal 43 hlášení, u kterých bylo alespoň jednou z podezřelých látek označeno hypolipidemikum.
- Ve 22 nahlášených případech byl za podezřelou látku označen statin (13x atorvastatin, 9x rosuvastatin), 5x atorva/rosuva+ezetimib, 2x ezetimib.
- Ve 12 případech bylo nahlášeno podezření na nežádoucí účinek u inhibitorů PCSK9 (5x alirocumab, 3x evolocumab, 4x inklisiran).
- **Nejvíce** nežádoucích účinků bylo hlášeno ze skupiny **poruch svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně** (myalgie, bolesti končetin/zad, elevace CK, rhabdomyolýza).
- dále **hepatopatie, kašel, alergické reakce či poruchy kůže**

# Nejčastější projevy intolerance hypolipidemik

Myopatie

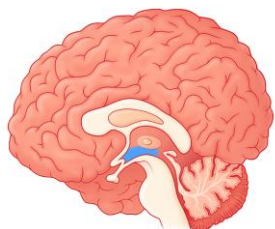
Hepatopatie

# Další se statiny spojené intolerance



- Vznik nového diabetes mellitus:

- Riziko 10-12%, je vyšší při vyšší dávce statinu
- Obtížně odlišíme přirozený vznik diabetu bez vlivu léčby statiny
- Riziko je převáženo kardiovaskulárním prospěchem z léčby statiny<sup>1</sup>



- Při souběžné léčby statiny se mohou objevit kognitivní defekty, jsou řídké a evidence dokládající kauzální vliv je slabá nebo vůbec žádná<sup>2</sup>

- Krátkodobá léčba statiny vs. placebem nemá žádný vliv na kognitivní funkce<sup>3</sup>
- Poolovaná analýza 8 dlouhodobých studií prokázala při léčbě statiny snížení výskytu demence o 29% (HR 0.71; 95% CI 0.61–0.82)<sup>3</sup>
- Je nutno vyloučit kognitivní dysfunkci vlivem jiných příčin, a pokud nejsou patrné, je nutné před vysazením pečlivě zvážit poměr benefit:riziko<sup>3</sup>



- Gastrointestinální intolerance zahrnují nauzeu and poruchy trávení<sup>4</sup>

- ale může
- nicméně nestačí

Motto: statin nechce ...

- ale také nemůže



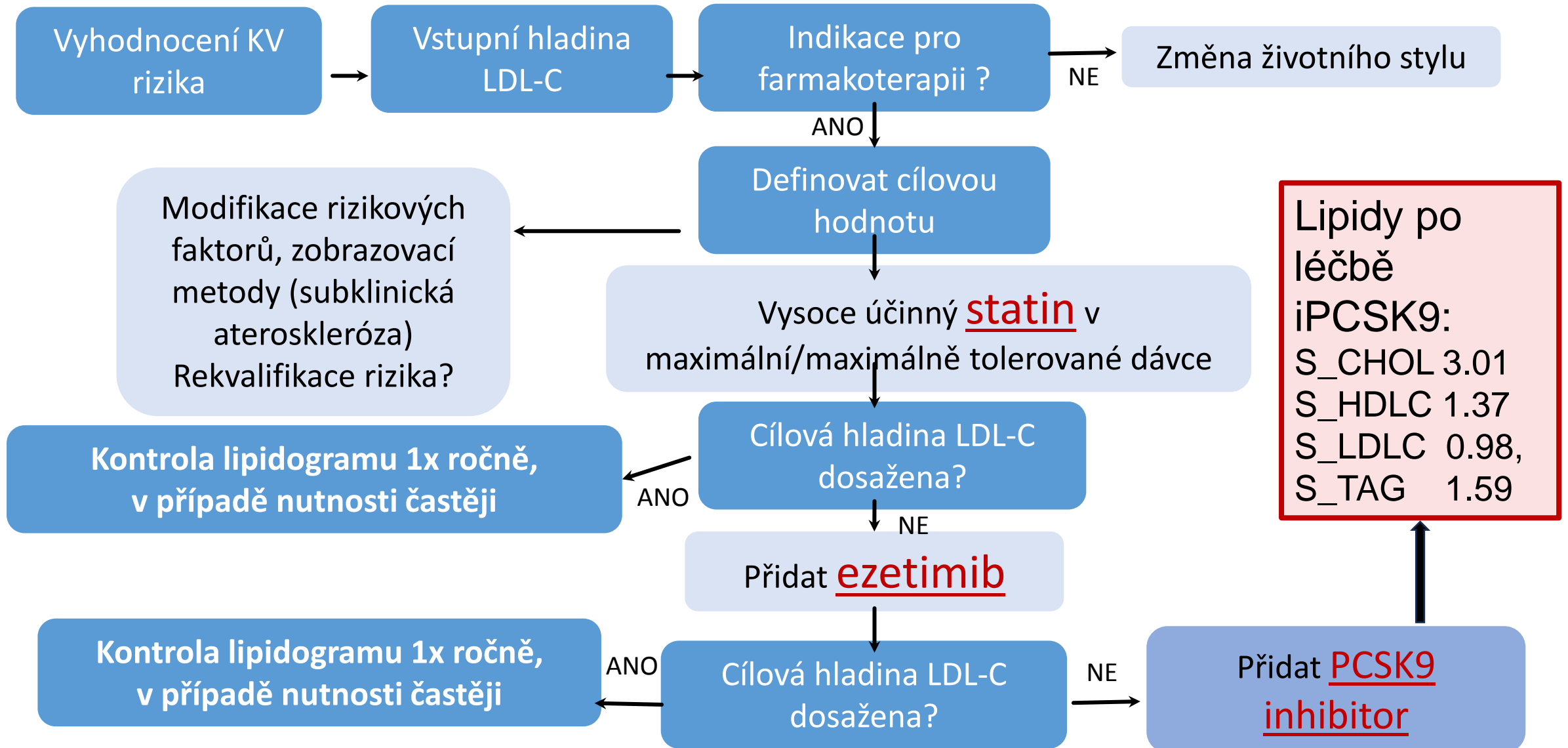
# Kazuistika 1

statin nechce, ale může, nicméně nestačí

---

- Muž, 56 let
- Hypercholesterolémie od 48 let, bez léčby
- Instruktor hloubkového potápění na jeden hluboký nádech
- *Asi před týdnem, když si vyšel na procházku se psem, po cca 100 metrech chůze do kopce začala tlaková bolestivost mezi lopatkami, bez propagace, pak se přidal tlak na hrudi, vyšel celý kopec bez zastavení, v průběhu chůze bolesti postupně odezněly, bolesti trvaly cca max. 5-10 minut, od té doby bez bolesti na hrudi. Tyto obtíže poprvé v životě. Zastavil se za svým kamarádem (kardiolog), který mu ten den udělal UZ srdce, který byl negativní, další den provedeno zátěžové EKG, kde měl změny na EKG, ale obtíže (bolesti na hrudi nebo dušnost) neměl, proto zajištěno koronarografické vyšetření ve FN HK*
- Zjištěna kritická stenosa ACD2, ad hoc PCI 1xDES, trvá 60% stenoza RIVP a přechodu RIA2-3
- Terapie: rosuva 40mg + eze 10mg
- Lipidy po léčbě: S\_CHOL 5.12, S\_HDLC 1.31, S\_LDLC 3.24, S\_TAG 1.51, LP a 582.7

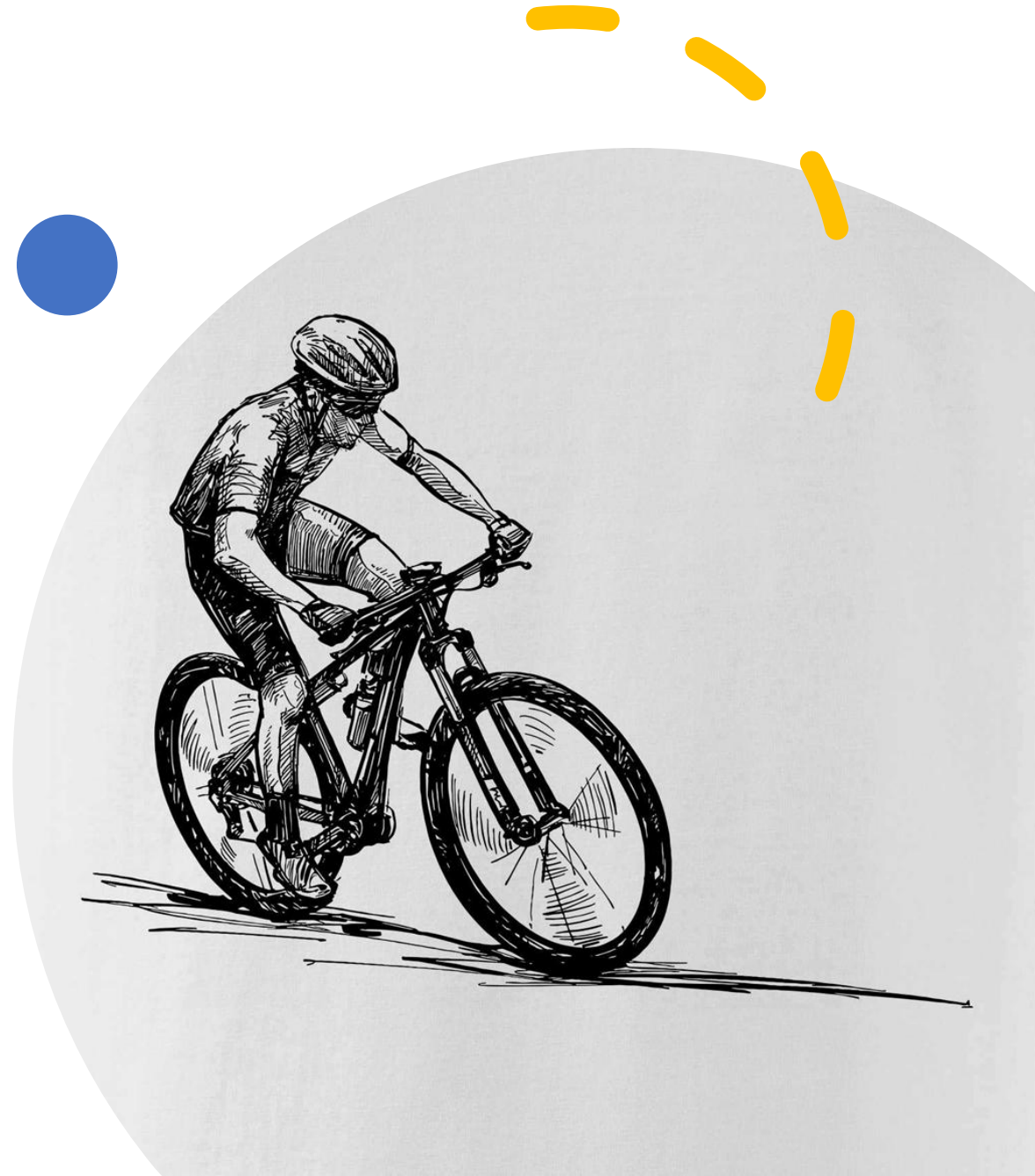
# Terapeutický algoritmus pro snižování LDL-C



# Kazuistika 2

statin nechce, ale také nemůže

- Muž, 58 let
- Hypercholesterolémie od 38 let, bez léčby
- Rekreační sportovec
- V 48 letech akutní transmurální infarkt myokardu spodní stěny, PCI uzávěru ACD s implantací stentu
- Terapie: myalgie+hepatopatie při léčbě rosuva, atorvastatinem, ustupující po vysazení, toleruje Zenon 10/40mg 2x týdně
- Lipidy při léčbě: cholesterol 7.55, HDL-C 1.23, LDL-c 5.67, TAG 1.82
- Lipidy při léčbě iPCKS9: cholesterol 3.5, HDL-C 1.32, LDL-c 1.10, TAG 1.67



# Současné alternativní možnosti terapie statin-intolerantních pacientů

## Ezetimibe

- Ezetimibe 10 mg/den a atorvastatin 10 mg/2x týdně<sup>1</sup>
  - 9% of pacientů dosáhlo cíle LDL-C při monoterapii
  - 84% pacientů dosáhlo cíle LDL-C při kombinální terapii

## Fibráty

- Fenofibrát<sup>2</sup>
  - ↓ TC o 12–30%
  - ↓ LDL-C o 13–35%
  - ↓ TG o 15–43%
  - ↑ HDL-C o 1–34%
- Podobné NÚ jako statiny<sup>3</sup>
- Kombinace statinů s fibráty může zvýšit riziko myopatie<sup>4</sup>

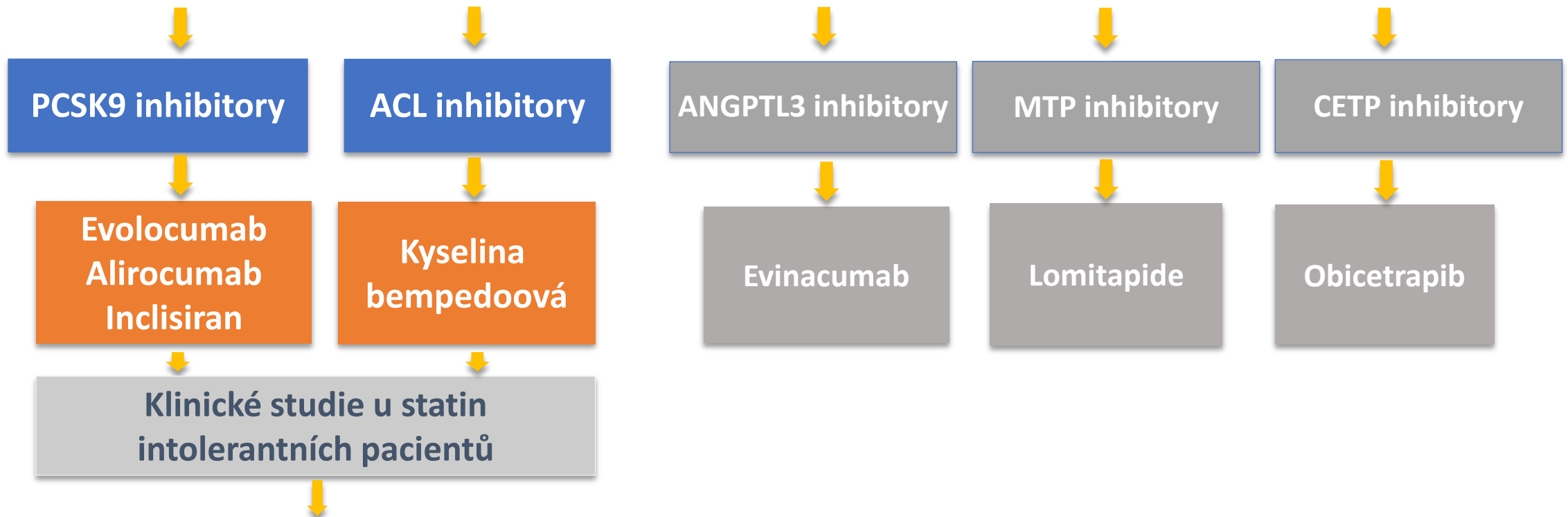
## Sevestranty žlučových kyselin

- Colesevelam v monoterapii sníží LDL-C až o 20%<sup>5</sup>

## Niacin

- Niacin neprokázal snížení KV příhod ve studiích AIM-HIGH a HPS2-THRIVE
- Zůstává možností pro pacienty, kteří nedosáhnou adekvátního snížení při jiné léčbě

# Nová hypolipidemika u intolerantních pacientů



- Evolocumab – GAUSS-1, 2 a 3<sup>1-3</sup> – bezpečnost, tolerabilita a účinnost evolocumabu u pacientů, kteří netolerují  $\geq 1$  (GAUSS-1) nebo  $\geq 2$  (GAUSS-2) statinů
- Alirocumab – ODYSSEY ALTERNATIVE<sup>4</sup> – bezpečnost a účinnost alirocumabu vs ezetimibu u pacientů s primární hypercholesterolémií (HeFH a non-FH) netolerujících statiny
- Inclisiran – ORION 1-3<sup>5</sup> - bezpečnost, tolerabilita a účinnost inclisiranu u pacientů netolerujících statiny
- Kyselina bempedoová – CLEAR OUTCOMES<sup>6</sup> – bezpečnost, tolerabilita a účinnost kyseliny bempedoové u pacientů netolerujících statiny

# Jaká hypolipidemika u intolerance použít?

Lipid-lowering drug	ASCVD event reduction	LDL-C reduction	Muscle symptoms	CK elevation	Transaminase elevation
Statins	+++	++	++	++	++
Atorvastatin	+++	+++	++	+	+
Fluvastatin	+	+	+	+/-	+
Lovastatin	+	++	+	+/-	+
Pitavastatin	ND	+++	+/-	+/-	+
Pravastatin	+	++	+	+/-	+
Rosuvastatin	+++	+++	++	+	+
Simvastatin*	++	++	+	+	+
Ezetimibe / Bempedoic acid	+	+	+	-	+
PCSK9 inhibitor	+++	+++	+	-	-
BAS	+/-	+	-	-	-
Niacin	++	+	-	-	+
Fibrate	++	+/-	+	-	+

+++ = high, ++ = mod, + = low, +/- = equivocal, - = decreased, ND = no data, \* = moderate dose

# Management statinové intolerance

ESC/EAS doporučují nižší dávku toho samého statinu, jiný statin nebo kombináční léčbu\*

## Myopatie

- Vyšetři CK a vyluč jiné příčiny
- Bolest je snesitelná a CK <5 x ULN: pokračuj/redukuj statin
- Bolest je nesnesitelná nebo CK >5 x ULN: vysad' statin
- Podej nižší dávku nebo jiný statin (preferenčně méně lipofilní)
- Pokud se symptomy znovu objeví, zvaž kombináční léčbu nebo alternativní dávkování 1-3x týdně
- Pokud symptomy trvají, zvaž non-statinový lék
- Rhabdomyolýza: okamžitě vysad' statin

## Hepatopatie

- Aminotransferázy >3 x ULN: vysad' statin
- Aminotransferázy nadále zvýšené: vyluč jiné příčiny poškození jater
- Podej nižší dávku nebo jiný statin s jiným metabolizováním
- Zvaž alternativní dávkování 1-3x týdně, nebo kombináční léčbu s ezetimibem nebo non-statinovým lékem

Je důležité **monitorovat** výskyt nežádoucích účinků a **upravovat terapii**

\*Statin + ezetimibe (EZE), statin + bile acid sequestrant (BAS), EZE + BAS, EZE + nicotinic acid (if available), or EZE + BAS + nicotinic acid. ULN, upper limit of normal; CK, creatine kinase; T2D, type 2 diabetes;

1. Reiner Z et al. *Eur Heart J*. 2011;32:1796–1818; 2. Arca M and Pigna G. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2011;4:155–166; 3. Maki KC et al. *J Clin Lipidol*. 2014;8:S17–S29

# Závěr 1: Důsledky intolerance hypolipidemik

- Hlavní důvod pro přerušení/vysazení léčby hypolipidemiky
- Konsekvence nízké adherence k hypolipidemikům
  - mortalita v sekundární prevenci
    - vysoká adherence 16% **HR 1,25 (P<0,001)**
    - nízká adherence 24%



# Závěr 2: Terapeutický přístup k pacientům s intolerancí hypolipidemik

- Vyšetři a vyluč jiné příčiny
- Pokračuj/redukuj/vysaď statin
- Podej nižší dávku nebo jiný statin
- Pokud se symptomy znovu objeví, zvaž kombinační léčbu nebo alternativní dávkování 1-3x týdně
- Pokud symptomy trvají, zvaž non-statinový lék

PCSK9 inhibitory



Evolocumab  
Alirocumab  
Inclisiran

ACL inhibitory



Kyselina  
bempedoová

Ezetimibe

Fibráty

Děkuji za pozornost !

