

Comment on 2019 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

Komentár k odporúčaniam ESC/EAS z roku 2019 pre manažment dyslipidémii

Pella D

II. kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s. Košice, Slovenská republika

Najnovšie odporúčania ESC/EAS z roku 2019 pre manažment dyslipidémii (**2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk**) boli publikované podstatne skôr vo vzťahu k tým predchádzajúcim (interval 2011 – 2016), teda len tri roky od posledných a je celkom pochopiteľné, že podnety k ich vydaniu museli prísť oveľa skôr, teda v roku 2017, respektíve začiatkom roku 2018 (1, 2). Príprava bola tradične vynikajúco organizovaná a finálna verzia sa objavila presne podľa plánu na kongrese Európskej kardiologickej spoločnosti 31. augusta 2019 v Paríži (3).

Pribudli dôkazy o tom, že rozhodujúcim faktorom v ateroskleroze je nielen retencia LDL cholesterolu (LDL-C), ale aj všetkých na cholesterol bohatých lipoproteínov, ktoré tvoria súčasť apolipoproteínu B (aj preto presnejšiu informáciu o aterogenicitate dáva hladina apoB ako LDL-C) v cievnej stene (4). Čím je vyššia hladina LDL-C (apoB), tým je vyššie riziko aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod (ASCVD).

Nie vždy však platí jednoduchá matematika, ale v prípade znižovania LDL-C jednoznačne áno. Čím viac znížime jeho hladinu, tým viac znížime riziko vzniku ASCVD (5). Súčasná úroveň poznania neodporúča u veľmi vysoko rizikových pacientov žiadne dolné hranice pre úroveň znižovania LDL cholesterolu. V klinických štúdiách bola naopak preukázaná efektívnosť a bezpečnosť jeho znižovania dokonca aj pod hodnotu 0,5 mmol/l (6, 7).

Predstavujú nové odporúčania revolučné zmeny oproti predchádzajúcim?

Z II. Kardiologickej kliniky UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Košice, Slovenská republika

Do redakcie došlo dňa 25. mája 2020; prijaté dňa 26. mája 2020

Podľa môjho názoru jednoznačne **ÁNO**. Dobré je zodpovedať niekoľko otázok, prečo.

1. **Má byť každý pacient s anamnézou prekonaného akútneho koronárneho syndrómu zaradený do identickej kategórie kardiovaskulárneho rizika?**
2. **Je doposiaľ používaná diagnostika pre dokumentáciu aterosklerózy dostatočná?**
3. **Je potrebné definovať nové cieľové hodnoty pre liečbu zvýšeného LDL-C?**
4. **Nepribudli nové hypolipidemiká, ktoré by mohli znamenať zásadné zmeny v manažmente dyslipidémii?**
5. **Nezmenili sa žiadne ďalšie „štandardné postupy“ v manažmente dyslipidémii?**

Zjednodušene, na všetky tieto otázky je dnes odpoveďou **NIE**.

Prečo bolo potrebné upraviť kategórie kardiovaskulárneho rizika?

Personalizovaná medicína bude nachádzať čím ďalej, tým viac svoje uplatnenie. Mnoho odborníkov dokonca predpovedá, že naše klinické rozhodovanie v budúcnosti bude podmienené viacerými skutočnosťami – dĺžkou a kvalitou doterajšej klinickej praxe, úrovňou získaných vedomostí, pokrokom v oblasti diagnostických metód a liečby, ale aj umelou inteligenciou, či metódami strojového učenia. Nie je v ľudských schopnostiach vybrať spomedzi všetkých možností vždy tú ideálnu. To, že predchádzajúce odporúčania túto skutočnosť len málo rešpektovali dokazuje skutočnosť, že všetci pacienti s koronárnou, či dokonca inou aterosklerózou, boli v rovnakej kategórii kardiovaskulárneho (KV) rizika. Avšak

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., II. Kardiologická klinika UPJŠ LF a VÚSCH, a. s., Ondavská 8, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: daniel.pella@upjs.sk

ateroskleróza „potvrdená“ napríklad vekom pacienta (často sa v dokumentácii objavujú nálezy typu „ICHS komp.“), či pozitívnym záťažovým testom, nepredstavovala skutočný a klinicky relevantný problém.

Je predsa rozdiel medzi pacientom, ktorý prekonal akútny koronárny syndróm pred 15 rokmi a odvtedy je v stabilizovanom stave a pacientom, ktorý utrpí dve koronárne príhody v priebehu dvoch rokov. Okrem toho existujú zásadné rozdiely v pohľade na diagnostiku koronárnej aterosklerózy pred niekoľkými rokmi a v súčasnosti. Rovnako tak sa to týka aj aterosklerózy veľkých artérií. **Prítomnosť aterosklerotických plakov v karotických a/alebo femorálnych artériách** dnes dokazujeme aj neintervenčne – **ultrasonograficky**. Podobne popri intervenčných metodikách, v diagnostike koronárnej aterosklerózy sa dnes považuje za dôležité **stanovenie tzv. kalciového skóre (CAC score). CT koronarografiu** uprednostňujeme u asymptomatických pacientov, respektíve u pacientov v nízkom, či priemernom stupni kardiovaskulárneho rizika.

V kategórii pacientov vo veľmi vysokom KV riziku preto pribudli ako relevantné pre diagnostiku práve tieto metodiky. Podobne pri definovaní diabetu je dôležitá prítomnosť orgánových poškodení, či dĺžka trvania choroby (aj keď čas stanovenia diagnózy zväčša neznamená určenie dátumu, kedy choroba vznikla, skôr hovoríme o dobe od diagnostikovania ochorenia).

Do kategórie veľmi vysokého KV rizika sa „konečne“ presadila aj familiárna hypercholesterolémia, aj keď zatiaľ len so súčasne dokumentovanou ASCVD a/alebo pridruženým iným závažným rizikovým faktorom.

Dnes však vieme, že zrejme aj s LDL cholesterolom to je podobné, ako v prípade pôsobenia iných negatívnych faktorov, či toxínov. Čím ďalej, tým viac (obdobne, ako sa napríklad dokázalo v epidemiologických štúdiách s pokojovou srdcovou frekvenciou – celkový počet úderov ľudského srdca počas celého života „môže byť naprogramovaný“ na určité číslo, podobné u každého človeka) sa hovorí aj **o celkovej náloži, či expozícii (total burden) LDL-C**. To by v praxi vysvetľovalo, prečo u jedincov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou dokážeme prítomnosť ASCVD často už v detskom veku, naopak u ľudí s veľmi nízkym LDL-C nenachádzame významné aterosklerotické zmeny ani vo vyššom veku.

Nové odporúčania 2019 ESC/EAS pre manažment dyslipidemií prinášajú aj novú **subkategóriu KV rizika v rámci veľmi vysoko rizikových pacientov, a to kategóriu extrémne vysokého KV rizika**. Patria do nej pacienti, ktorí v priebehu dvoch rokov dostanú druhú akútnu vaskulárnu príhodu a sú pritom liečení maximálne tolerovanou dávkou statínu. Neznamená to však, že musí ísť o pacienta po akútnom infarkte myokardu, ktorý v priebehu ďalších dvoch rokov znovu dostane akútny infarkt – druhá akútna vaskulárna príhoda nemusí byť v identickom riečisku ako prvá.

Bolo potrebné definovať nové cieľové hodnoty pre liečbu zvýšeného LDL-C?

Jednoznačne áno, pretože najmä výsledky posledných štúdií a metaanalýz ukázali, že čím viac znížime LDL-C, tým viac znížime KV riziko (8). Okrem toho, **čím rizikovejší je pacient, tým nižšia by mala byť jeho cieľová hladina pre LDL-C**.

Slovenský preklad vreckových odporúčaní – 2019 ESC/EAS Odporúčania pre manažment dyslipidemií – ponúka vynikajúcu príležitosť, na rozdiel od rozsiahleho originálneho dokumentu, ako sa rýchlo dostať ku jednotlivým platným odporúčaniam a teda klinickým riešeniam. Veľmi zjednodušene by sa dalo **konštatovať, že všetky cieľové hladiny pre LDL-C boli znížené a navyše sa požaduje aspoň 50 % redukcia LDL-C oproti východiskovým hodnotám**.

Tak napríklad v kategórii veľmi vysokého KV rizika je aktuálne platná cieľová hladina pre LDL-C pod 1,4 mmol/l (v subkategórii extrémne vysokého KV rizika pod 1,0 mmol/l) a súčasne musí byť zabezpečený pokles aspoň o 50 % oproti východiskovej hodnote LDL-C.

Zámerne uvediem výnimočnú situáciu ako príklad pacienta, ktorý prekonal druhý akútny infarkt v priebehu dvoch rokov a bol liečený maximálnou dávkou najúčinniejšieho statínu. Jeho vstupná hladina LDL-C bola 1,2 mmol/l. Taký pacient patrí do kategórie extrémne vysokého KV rizika, teda mal by mať LDL-C pod 1,0 mmol/l, avšak zároveň sa požaduje pokles jeho východiskovej hladiny LDL-C (teda 1,2 mmol/l) aspoň (!) o 50 %, teda jeho cieľovou hodnotou je hladina pod 0,6 mmol/l!

Príprava dokumentu, ktorým sa dnes riadime, bola dlhá a názorov na cieľové hladiny bolo nepochybne veľa. Nepatrí sa prezrádzať skutočnosti z prípravy dokumentu, ale nepochybne prevažovali ešte „agresívnejšie“ pohľady na znižovanie hladiny LDL-C, napríklad pokiaľ ide o percentá poklesu oproti východiskovej hladine.

Samozrejme, **každé odporúčania majú mnoho rozmerov, od vedeckých, medicínskych, cez spoločenské až po ekonomické**. Finálny dokument je potrebné vnímať tak, že zohľadňuje všetky skutočnosti a že ide „len“ o odporúčania. **Konečné rozhodnutie o liečbe je vždy napokon na lekárovi, ktorý liečbu indikuje**, avšak podľa u nás platných zákonov by mala byť aplikovaná podľa jeho najlepšieho svedomia a vedomia. Stanovisko Slovenskej kardiologickej spoločnosti je v súlade s odporúčaniami ESC a EAS, avšak tak, ako autori originálneho dokumentu upozorňujú, **niektoré limitácie liečby určujú aj lokálne podmienky tej-ktorej krajiny**. V súčasnosti nie je zrejme v silách žiadnej ekonomiky sveta zabezpečiť ekonomicky náročnú liečbu pre všetkých, ktorí ju potrebujú a ktorí ju majú indikovanú podľa „odporúčaní“ a to nielen pokiaľ ide o dyslipidémie, či kardiovaskulárne choroby, ale všetky ochorenia vôbec. Preto je najväčším umením vypočítať a zhodnotiť odporúčania odborníkov a na základe toho prijať vlastné riešenia. Použijem paralelu, pretože je v danom prípade

viac ako výhodná – pandémia COVID-19 – vláda prijímala rozhodnutia v boji proti pandémie tak, ako jej radili odborníci z daných oblastí. Moje slová možno vyznejú odvážne, ale dovoľm si tvrdiť, že **najväčšou pandémiou v SR je pandémia KV ochorení** a s lútosťou konštatujem, že až doposiaľ slová odborníkov v mnohých oblastiach boli brané skôr na „ľahšiu váhu“. Sú to však mierne slová, pretože v niektorých situáciách sme my, lekári a ostatní zdravotnícki pracovníci, ktorí sa starajú o pacientov s KV ochoreniami, takmer neboli vypočutí. Toto síce v preklade nenájdete, ale píšem to preto, lebo práve túto skutočnosť považujem za najdôležitejšiu, ak chceme byť úspešní v prevencii a liečbe kardiovaskulárnych ochorení viac ako doteraz.

Pre ďalšie kategórie KV rizika experti ESC a EAS hodnoty upravili aj kvôli ľahšiemu zapamätaniu tak, že posunuli tie predchádzajúce o jednu triedu nižšie. Tak napríklad bývalá cieľová hodnota pre LDL-C pod 1,8 mmol/l (odporúčania z roku 2016), ktorá platila v kategórii veľmi vysokého KV rizika, je dnes cieľovou hodnotou pre kategóriu vysokého KV rizika.

Rozšíril sa náš terapeutický arzenál – pribudli nové hypolipidemiká?

Dlhé roky boli a sú **zlatým štandardom liečby dyslipidémii** (v rámci nich najmä hypercholesterolémie) **statíny**. Od ich objavu uplynulo už takmer 50 rokov (zhruba 40 od uvedenia do klinickej praxe), a preto bol a je „hlad“ po nových hypolipidemikách veľmi veľký. Opak bol však pravdou, z trhu boli postupne stiahnuté viaceré medikamenty. Počnúc jedným zo statínov (cerivastín), neskôr kyselinou nikotínovou a jej derivátmi (stále je však dostupná v USA) a napokon sekvestranty žľových kyselín alebo iónomeniče sa v rutinnej praxi takmer nepoužívajú kvôli mimoriadne zlej tolerancii zo strany pacientov (neprijemné gastrointestinálne ťažkosti).

Skupina inhibítorov cholesteryl ester transfer proteínu sa napriek nádejným výsledkom prvých klinických štúdií napokon do klinickej praxe nedostala.

Už pred publikovaním odporúčaní z roku 2016 bol známy výsledok štúdie IMPROVE IT, kde bol k statínu pridaný **ezetimib (inhibitor absorpcie cholesterolu)**, ktorá bola zároveň prvou veľkou randomizovanou klinickou štúdiou potvrdzujúcou benefit znižovania hladiny LDL-C pod hladinu 1,4 mmol/l (9). V liečbe hypercholesterolémie je aj na podklade výsledkov tejto štúdie štandardným druhým krokom po nasadení statínu a nedosiahnutí cieľových hladín pre LDL-C práve indikácia ezetimibu.

Zásadným medzníkom vo vývoji hypolipidemík je objav **PCSK9 inhibítorov (inhibitory proproteín konvertázy subtilizín-kexín typu 9)** a napokon výsledky veľkých morbi-mortalitných štúdií **FOURIER** a **ODYSSEY OUTCOMES** (6, 7). Aktuálne sa v klinickej praxi používajú evolokumab a alirokumab. Znižujú hladinu LDL-C približne o 60 %, triglyceridy o 25 % a na rozdiel od statínov **znižujú aj hladinu lipoproteínu (a) – Lp (a) o 30 – 40 %**. Okrem toho

mierne zvyšujú HDL-C (do 10 % –15 %) a apolipoproteín A-I (asi o 5 %). Obrovským prínosom PCSK9 inhibítorov je skutočnosť, že tento potenciál sa prejaví aj pri už predtým indikovanej statínovej (či kombinovanej statínovej a ezetimibovej) terapii.

Naopak, s objavom PCSK9 inhibítorov sa zrejme začala venovať väčšia pozornosť možným nežiaducim účinkom statínov, ktoré boli v klinických štúdiách pomerne zriedkavé a zväčša nezávažné. Dnes však, **zrejme aj vplyvom mediálnej „statínovej rebelie“ a nocebo efektu statínov sa statínová intolerancia vyskytuje oveľa častejšie než predtým v randomizovaných klinických štúdiách**. Preto je veľmi dôležitá správna diagnostika (v danom prípade dôsledná anamnéza a charakteristika nežiaduceho účinku) a samozrejme po vysadení statínu aj jeho znovunasadenie po vymiznutí symptómov (tzv. **“rechallenge“**) (10).

V súčasnosti prebieha rozsiahly klinický výskum ďalších látok. **Lomitapid** sa u nás nepoužíva (dôvodom je zrejme cena), **mipomersen** bol zatiaľ schválený len v USA, avšak vstúpiť aj na európsky trh sa chystajú napríklad **inhibitory syntézy PCSK9 (inclisiran)**, ktoré znižujú LDL-C zhruba o 50 % (v závislosti od dávky) a **kyselina bempedoová**, ktorá inhibuje jeden z prekursorov HMG CoA reduktazy (11, 12).

Noviniek je oveľa viac

Potvrdila sa definitívne rozhodujúca úloha LDL-C a ďalších na cholesterol bohatých apo B-lipoproteínov v tvorbe aterosklerotických plakov a nimi podmienených KV príhod. Tým síce končí platnosť „LDL-hypotézy“ aterogenézy, avšak považuje sa za dokázanú skutočnosť, že práve preto je potrebné, aby hladina aterogénnych lipidov bola čo najnižšia.

Zníženie hladiny triglyceridov v štúdiu REDUCE-IT kyselinou eikozapentaénovou (jej vysopurifikovaným ikozapent-etyl esterom) **viedlo aj k zníženiu veľkých KV príhod u statínmi liečených pacientov s hladinou LDL-C medzi 1,0 – 2,6 mmol/l** (13). Preto neprekvapuje, že v odporúčaníach na liečbu hypertriglyceridémie sa uvádzajú statíny a/alebo omega-3 mastné kyseliny na prvom mieste.

Odporúčania obsahujú množstvo ďalších inovácií. Napríklad interval potrebný na potvrdenie efektu nového hypolipidemika sa skrátil na 4 – 6 týždňov (nie 6 mesiacov!), odstránil sa vekový limit pre podávanie hypolipidemík (rozhodujúca je indikácia, nie vek – **STOP ageizmu!**).

Odber krvi na stanovenie LDL-C (lipidového profilu) nie je nevyhnutné vykonávať nalačno. Oveľa dôležitejšie je, aby bol vykonaný vždy za rovnakých podmienok a v rovnakom laboratóriu (výnimkou sú pacienti s významne zvýšenými hladinami triglyceridov).

Pre preskripciu PCSK9 inhibítorov neexistujú žiadne iné cieľové hranice pre LDL cholesterol (u nás sú dnes iné pre statíny, iné pre ezetimib a iné pre PCSK9 inhibítory).

Mimoriadnu pozornosť si vyžadujú pacienti po prekonaní akútnych koronárnych syndrómov – tí, ktorí prišli do nemocnice s vyťažou hypolipidemickou terapiou, by mali mať nasadený PCSK9 inhibítor ešte počas hospitalizácie.

Záver

Vreckové odporúčania 2019 ESC/EAS pre manažment dyslipidemií predstavujú veľmi užitočný dokument s množstvom noviniek. Ťažko možno očakávať, že každý lekár, v ktorého starostlivosti sú pacienti s dyslipidemiami, či s rôznymi formami aterosklerózy, bude čítať kompletný originál odporúčaní. **Táto tradičná aktivita SKS bude mať nepochybne svoje ďalšie pokračovanie – odbornú diskusiu s poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti, zdravotnými poisťovňami a regulačnými orgánmi.** Hoci nemožno očakávať, že všetky lieky budú dostupné v takom rozsahu, ako je to uvedené v odporúčaní (čo konštatujú aj samotní autori odporúčaní), je potrebné urobiť všetko pre to, aby tí najrizikovejší pacienti s najvyššou mortalitou mali zabezpečený bezproblémový prístup ku inovatívnej liečbe, akou je napríklad liečba PCSK9 inhibítormi. Domnievam sa, že všetci, od odborníkov, špecialistov až po ekonómov by sme sa mali **usilovať o čo najširší konsenzus pri tvorbe dokumentu o ich úhrade.** Podobne, ako sa podarilo identifikovať pri pandémie COVID-19 kategóriu seniorov nad 65 rokov, ktorá bola v najvyššom riziku z pohľadu mortality, bolo by potrebné na začiatku **identifikovať najviac ohrozenú skupinu pacientov** – nepochybne sú medzi nimi pacienti s akútnymi koronárnymi syndrómami už na statínovej terapii (alebo so statínovou intoleranciou) a pacienti s ťažšími formami familiárnych hypercholesterolémií. Celkom na záver – bolo by už načas upustiť od represívnych opatrení voči lekárom, ktorí sa snažia urobiť pre svojich pacientov maximum a naopak začať uplatňovať medicínu založenú na dôkazoch, v spojení s možnosťami našej ekonomiky a s cieľom čo najväčšieho prospechu pre pacienta.

Literatúra

- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-2472.
- Battaglia A, Scalisi A, Donzelli A. The systematic review of randomized controlled trials of PCSK9 antibodies challenges their “efficacy breakthrough” and the “lower, the better” theory. *Curr Med Res Opin* 2018;34: 1725-1730.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097-2107.
- Wong ND, Shapiro MD. Interpreting the Findings From the Recent PCSK9 Monoclonal Antibody Cardiovascular Outcomes Trials. *Front Cardiovasc Med* 2019;6:14. Published online 2019 Mar 6. doi: 10.3389/fcvm.2019.00014.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
- Banach M, Rizzo M, Toth PP, et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch Med Sci* 2015;11:1-23.
- Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2017;376:1430-1440.
- Saeed A, Ballantyne CM. Bempedoic acid (ETC-1002): a current review. *Cardiol Clin* 2018;36:257-264.
- Bhatt DL, Steg PG, Miller M, REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11-22.