

# Hypolipidemic therapy in the secondary prevention of cardiovascular events with regard to European guidelines and Slovak indication restrictions

## Hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod v kontexte európskych odporúčaní a slovenských indikačných obmedzení

Ivana Šoóšová

*Ambulantné oddelenie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika*

Soosova I. **Hypolipidemic therapy in the secondary prevention of cardiovascular events with regard to European guidelines and Slovak indication restrictions.** Cardiology Lett. 2024;33(4):259–265

**Abstract.** Hypercholesterolemia is one of the most important modifiable risk factors for atherosclerotic cardiovascular diseases. Reducing lifetime exposure to LDL-cholesterol significantly reduces cardiovascular risk. Current guidelines suggest lower LDL-C target values, especially in secondary prevention. In patients with documented atherosclerotic cardiovascular disease, i.e. persons with a very high cardiovascular risk, the target value for LDL-C is at least <1.4 mmol/l. Statins are a basic component of almost all hypolipidemic strategies. In the last decade, we have witnessed progress in non-statin therapies, which allows for more intensive lowering of LDL-C levels and the expansion of treatment alternatives. The aim of the article is to provide brief information about the currently available medical treatment of hypercholesterolemia with regard to currently valid Slovak indication and prescription restrictions. Fig. 2, Tab. 1, Ref. 19, on-line full text (Freem PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Key words:** hypolipidemic therapy – secondary prevention of cardiovascular diseases – guidelines – indication and prescription restrictions

Šoóšová I. **Hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod v kontexte európskych odporúčaní a slovenských indikačných obmedzení.** Cardiology Lett. 2024;33(4):259–265

**Abstrakt.** Hypercholesterolémia je jedným z najdôležitejších ovplyvniteľných rizikových faktorov aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení. Zníženie celoživotnej expozície LDL cholesterolu (LDL-C) významne redukuje kardiovaskulárne riziko. Aktuálne odporúčania navrhujú prísnejšie cieľové hodnoty LDL-C, najmä v sekundárnej prevencii. U pacientov s dokumentovaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym postihnutím, čiže osôb s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, je cieľová hodnota pre LDL-C minimálne pod < 1,4 mmol/l. Statíny sú základnou zložkou takmer

všetkých hypolipidemických režimov. V poslednom desaťročí sme svedkami pokroku v nestatínových terapiách, čo umožňuje intenzívnejšie znižovanie hladiny LDL-C a rozšírenie liečebných alternatív. Cieľom článku je podať stručnú informáciu o v súčasnosti dostupnej medikamentóznej liečbe hypercholesterolémie vzhľadom na aktuálne platné slovenské indikačné a preskripčné obmedzenia. Obr. 2, Tab. 1, Lit. 19, on-line full text (Freem PDF) [www.cardiologyletters.sk](http://www.cardiologyletters.sk)

**Kľúčové slová:** hypolipidemická liečba – sekundárna prevencia kardiovaskulárnych ochorení – odporúčania – indikačné a preskripčné obmedzenia

Hypercholesterolémia je jedným z najdôležitejších ovplyvňujúcich rizikových faktorov aterosklerotických (AS) kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Genetické, epidemiologické a klinické štúdie jednoznačne dokazujú, že vysoká sérová hladina LDL cholesterolu (LDL-C) spôsobuje tvorbu a rast AS plaku (1). Viaceré klinické štúdie a metaanalýzy ukázali, že zníženie celoživotnej expozície LDL-C redukuje riziko ASKVO (2). Pokles LDL-C o 1,0 mmol/l je spojený s 23 % znížením relatívneho rizika veľkých KV príhod (1).

Ostatné Odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) pre manažment a liečbu dyslipidémií z roku 2019 (3) a taktiež ESC odporúčania pre KV prevenciu (4) zaviedli do klinickej praxe prísnejšie cieľové hodnoty LDL-C, najmä v sekundárnej prevencii. U pacientov s dokumentovaným ASKVO, čiže osôb s veľmi vysokým KV rizikom, je cieľová hodnota pre LDL-C < 1,4 mmol/l a zároveň zníženie LDL-C o ≥ 50 % oproti východiskovej hodnote (*I. trieda, úroveň A*). Ak sa vyskytne druhá vaskulárna príhoda v priebehu dvoch rokov, je cieľový LDL-C < 1,0 mmol/l (*trieda IIb, úroveň B*) (3).

Cieľom článku je podať stručnú informáciu o v súčasnosti dostupnej medikamentóznej liečbe hypercholesterolémie vzhľadom na aktuálne platné indikačné a preskripčné obmedzenia.

## Súčasná možnosť hypolipidemickej liečby

Po mnoho desaťročí boli statíny (inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl-koenzýmu A /HMG-CoA/ reduk-tázy) jedinými dostupnými hypolipidemickými liekmi s preukázaným prínosom v ovplyvnení KV morbidít a mortality. V súčasnosti zostávajú statíny prvotínovou terapiou v primárnej aj sekundárnej prevencii ASKVO (3). Hoci mnohí pacienti dosahujú cieľovú hladinu LDL-C so statínmi, niektorí vykazujú suboptimálnu odpoveď prameniaca z intolerancie, genetických rozdielov, nead-

herencie k liečbe alebo terapeutickej zotrvačnosti. Najčastejšie vedľajšie účinky statínov, či už subjektívne, ako napríklad myalgie alebo objektívne v podobe zvýšených pečenejých enzýmov a kreatínkinázy v krvi, zostávajú hlavnými limitujúcimi faktormi pre adhérenciu k liečbe. Približne 50 % pacientov preruší liečbu statínmi do jedného roka a s postupujúcim časom adhérenca ďalej klesá (5). Okrem toho, napriek maximálne tolerovanej dávke, 40 % pacientov nedosahuje cieľové hodnoty LDL-C (6).

V poslednom desaťročí sme svedkami pokroku v nestatínových terapiách, čo umožňuje intenzívnejšie znižovanie hladiny LDL-C a rozšírenie liečebných alternatív. Súčasná smernice odporúčajú postupný, tzv. krokový manažment medikamentóznej liečby hyperlipidémie, vrátane pridania ezetimibu a preparátov ovplyvňujúcich (inhibujúcich) enzým proproteín konvertáza subtilizín/kexin typu 9 (PCSK9) k maximálne tolerovanej statínovej terapii v prípadoch, keď nie je dosiahnutá požadovaná cieľová hodnota LDL-C (3, 4).

Kombinovaná duálna hypolipidemická terapia statínu s **ezetimibom** vedie k ďalšiemu poklesu LDL-C o 13 – 20 % (7). Štúdia ACTE (bezpečnosť a účinnosť ezetimibu pridaného k rosuvastatínu 5 alebo 10 mg verus titrácia rosuvastatínu nahor u pacientov s hypercholesterolémiou) preukázala, že zdvojnásobenie dávky statínu je menej účinné ako kombinácia s ezetimibom v redukcii hladiny LDL-C (5,7 % vs. 21 % zníženie) (8). Štúdia IMPROVE-IT (7) potvrdila signifikantný klinický benefit kombinovanej hypolipidemickej terapie statínu s ezetimibom vo forme redukcie výskytu veľkých KV príhod (MACE).

**Alirokumab** a **evolokumab** sú monoklonálne protilátky (mAb) zamerané na PCSK9, serínovú proteázu zodpovednú za extracelulárnu väzbu a následnú degradáciu LDL receptora. Čím menej je LDL receptorov, tým menšie množstvo LDL-C vychytávajú z cirkulácie, čiže tým vyššia je koncentrácia LDL-C v krvi. Inhibícia PCSK9 vedie k zvýšenej expresii LDL receptorov s následným zvýšeným vychy-

távaním LDL-C z cirkulácie. Alirokumab a evolokumab potvrdili vo viacerých štúdiách priemerné zníženie LDL-C o 43 % až 64 % v porovnaní so štandardnou liečbou. PROFICIO program s evolokumabom (9) zahŕňal štúdie s vyše 35 tisíc pacientmi, ODYSSEY program tvorili štúdie s alirokumabom v populácii vyše 25 tisíc osôb.

U pacientov s veľmi vysokým rizikom, ktorí nedosahujú cieľovú hodnotu LDL-C pri maximálnej tolerovanej dávke statínu a ezetimibu, sa odporúča kombinácia s PCSK9 inhibítormi (PCSK9i) (ako trieda IIb úroveň C pre primárnu prevenciu a trieda I úroveň A pre sekundárnu prevenciu) (3).

PCSK9 má úlohu v aterogenéze prostredníctvom svojej expresie na kľúčových bunkách podieľajúcich sa na rozvoji aterosklerózy (endotelové bunky, bunky hladkého svalstva ciev a makrofágy). Jeho inhibícia má viaceré účinky, vrátane stabilizácie aterosklerotického plaku, protidoštičkové pôsobenie, antineoplastický efekt a antibakteriálne účinky (10). PCSK9i mAb významne znižujú hladinu LDL-C a potvrdili aj signifikantný klinický benefit v redukcii výskytu nežiaducich KV príhod (MACE) – štúdia FOURIER s evolokumabom (11) a ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom (12). U pacientov s klinicky vyjadreným KVO, keď sa tieto molekuly podávajú súčasne s vysokointenzívnym statínom a/alebo ezetimibom, dokázali znížiť hladinu LDL-C o viac ako 60 % so súbežným znížením výskytu KV udalostí. Toto zistenie ukazuje, že postupná kombinovaná hypolipidemická liečba s použitím PCSK9i mAb môže byť prospešná pre stabilizáciu a dokonca aj regresiu objemu AS plakov. Efekt stabilizácie AS plaku je všeobecne známy u statínov – spôsobujú priaznivé zmeny v morfológii a zložení plaku znížením obsahu lipidov, oslabením zápalu a posilnením tzv. fibróznej čiapy na jeho povrchu. Tieto zmeny stabilizujú AS plaky, znižujú pravdepodobnosť ruptúry a tvorby trombov na ich povrchu (13).

U vysokorizikových pacientov po akútnom koronárnom syndróme (AKS), ktorí vyžadujú razantnejšie zníženie LDL-C ako možno očakávať pri postupnom krokovom manažmente, je vhodné iniciovať liečbu súčasným podaním dvoch účinných látok. Cieľom je minimalizácia rizika vzniku opakovanej KV príhody. V takýchto prípadoch európske smernice odporúčajú už počas hospitalizácie pre AKS podávať kombinovanú hypolipidemickú liečbu, čiže vysokointenzívnu alebo maximálne tolerovanú dávku statínu a ezetimibu, alebo maximálne tolerovaný statín s alebo bez ezetimibu a k tomu PCSK9i (14).

## Nové možnosti hypolipidemickej liečby dostupné v klinickej praxi

**Kyselina bempedoová (KB)** a **inklisíran** sú ďalšie dve sľubné molekuly nestatínového charakteru, ktoré možno použiť na zníženie hypercholesterolémie s cieľom redukcie LDL-C a KV rizika.

**KB** účinkuje na úrovni biosyntézy cholesterolu, podobne ako statíny, ale na inom mieste. KB inhibuje adenosíntrifosfát-citrát lyázu (ACLY), ktorá premieňa citrát na acetyl CoA. KB taktiež upreguluje LDL receptory, výsledkom je znížené množstvo LDL-C v cirkulácii. KB ovplyvňuje cieľový enzým len v bunkách, ktoré dokážu sprostredkovať jeho premenu z neaktívnej na aktívnu formu, takže vďaka svojmu pečeno-špecifickému mechanizmu účinku nevykazuje nepriaznivé myopatické pôsobenie. Okrem svojho potenciálu znižovať cholesterol má KB silné systémové protizápalové účinky, ktoré vedú k významnému zníženiu rizika ASKVO (15). V štúdii CLEAR OUTCOMES u pacientov s intoleranciou statínov bola liečba KB spojená s nižším rizikom nežiaducich KV príhod (smrť z kardiovaskulárnych príčin, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda alebo koronárna revaskularizácia) (16). Kombinácia KB s ezetimibom je v sekundárnej prevencii vhodná u pacientov s intoleranciou statínov, u ktorých nie je potrebné razantné zníženie LDL-C pomocou PCSK9i (17).

**Inklisíran** je tzv. malá interferujúca RNA (siRNA) s krátkym reťazcom, ktorá inhibuje produkciu PCSK9 prostredníctvom intracelulárnej väzby na messenger RNA (mRNA) pre PCSK9 v hepatocytoch. Táto väzba aktivuje tzv. RNA-indukovaný utlmujúci komplex (*RNA-induced silencing complex* = *RISC*), ktorý blokuje transláciu a následnú produkciu PCSK9. Inklisíran znižuje hladiny LDL-C približne o 50 %. Účinok je dlhodobý, liek sa podáva subkutánne jedenkrát za šesť mesiacov. Predstavuje alternatívu k monoklonálnym protilátkam (PCSK9i mAb), pričom aplikácia dvakrát ročne predisponuje k lepšej terapeutickému adherencii k hypolipidemickému liečbe (PCSK9i mAb sa štandardne podávajú subkutánne raz za dva týždne). V súčasnosti je inklisíran indikovaný u dospelých s primárnou dyslipidémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou v kombinácii s inými terapiami znižujúcimi lipidy u pacientov neschopných dosiahnuť cieľový LDL-C na maximálne tolerovanej dávke statínu. Môže sa podávať aj v kombinácii s inou hypolipidemickou liečbou u pa-

cientov, ktorí netolerujú alebo majú kontraindikáciu na statíny. Hoci ešte nie sú ukončené sledovania primárne zamerané na klinický benefit terapie inklišíranom (ORION-4, VICTORION-2P), analýza štúdií fázy III (ORION 9-11) okrem signifikantného zníženia hladiny LDL-C poukazuje na potenciálny KV prínos v redukcii výskytu MACE – pokles o 26 % (18).

## Hypolipidemická liečba v sekundárnej prevencii vzhľadom na slovenské indikačné obmedzenia

Na Slovensku sú dostupné všetky vyššie uvedené skupiny liekov a molekuly odporúčané v liečbe hyperlipidémie u dospelých pacientov s cieľom redukcie LDL-C a tým aj KV príhod. Od 1. februára 2023 sú zrušené všetky indikačné a preskripčné obmedzenia pre ezetimib, taktiež pre všetky druhy a dávky statínov vrátane vysokoúčinných, kam patrí atorvastatín 40 mg a 80 mg a rosuvastatín 20 mg a 40 mg. Táto koncepčná legislatívna zmena priniesla možnosť predpisovať uvedené lieky aj u všeobecných lekárov (VL), čo je veľmi dôležité a užitočné najmä v primárnej KV prevencii.

Špecialisti (diabetológ, endokrinológ, internista, kardiológ) majú už viac rokov k dispozícii PCSK9i mAb

**alirokumab** a **evolokumab** v sekundárnej prevencii, pričom podmienkou hradenej liečby je splnenie indikačných obmedzení (IO) a schválenie zdravotnou poisťovňou (ZP) pacienta. K najdôležitejším bodom IO patrí nevyhnutnosť predchádzajúcej liečby statínom v trvaní šesť mesiacov (nie je podmienkou v prípade statínovej intolerancie alebo kontraindikácie) a ezetimibom jeden mesiac, pričom napriek tejto liečbe pretrváva hladina LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, respektíve LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/l (19). Z uvedeného je zrejmé, že hodnoty LDL-C  $\geq 4$  mmol/l, respektíve  $\geq 3,5$  mmol/l vysoko prevyšujú požadované cieľové hladiny LDL-C, ktoré by pacienti v sekundárnej KV prevencii podľa odporúčaní ESC mali dosahovať.

V tomto smere určitú terapeutickú nádej predstavujú nové molekuly dostupné v klinickej praxi od minulého roku – **inklisíran** od 1. marca 2023 a **kyselina bempedoová (KB)** od 1. augusta 2023. Predpis KB nie je preskripčne limitovaný, môže ho indikovať a predpisovať aj VL. Potrebné je dodržať IO – liečba sa môže indikovať dospelým, u ktorých sa statín považuje za nevhodný alebo nie je tolerovaný, pri nedostatočnej účinnosti monoterapiou ezetimibom v trvaní minimálne jeden mesiac a súčasne pacienti nie sú vhodní na liečbu inklišíranom a PCSK9 inhibítormi (19). Definované IO predurčujú KB na použitie predovšetkým v primárnej

**Tabuľka 1** Indikačné obmedzenia hypolipidemík na liečbu hypercholesterolémie v SR (relevantné ku klinickej praxi)

- **statíny a ezetimib** – žiadne (ani preskripčné)
- **kyselina bempedoová** – v **primárnej** aj **sekundárnej** prevencii ASKVO (bez preskripčného obmedzenia)
  - nemožnosť užívať statín a nedostatočná účinnosť ezetimibu (1 mesiac)
  - súčasne pacienti nie sú vhodní na liečbu inklišíranom a PCSK9 inhibítormi
- **inklisíran** – v **sekundárnej** prevencii ASKVO
  - LDL  $\geq 2,6$  mmol/l – napriek liečbe statínom (3 mesiace) *alebo*
    - liečbe statínom (2 mesiace) a ezetimibom (1 mesiac) *alebo*
    - ak sú statíny (*minimálne dva rozličné*) KI / netolerované
  - ak do 6 mesiacov od úvodu terapie nedôjde k poklesu LDL aspoň o 40 % z východiskovej hodnoty, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou
- **PCSK9i mAb (alirokumab / evolokumab)**
  - v **sekundárnej** prevencii ASKVO
  - po zlyhaní MTDS (6 mesiacov) a ezetimibu (1 mesiac), respektíve ezetimibu (1 mesiac), ak sú statíny KI / netolerované a:
    - a) LDL  $\geq 4,0$  mmol/l a dokumentované ASKVO *alebo*
    - b) LDL  $\geq 3,5$  mmol/l a aspoň dve predchádzajúce KV príhody alebo polyvaskulárne ASKVO *alebo*
    - c) LDL  $\geq 3,5$  mmol/l a FH a dokumentované ASKVO *alebo*
    - d) LDL  $\geq 5$  mmol/l a FH

Upravené podľa: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

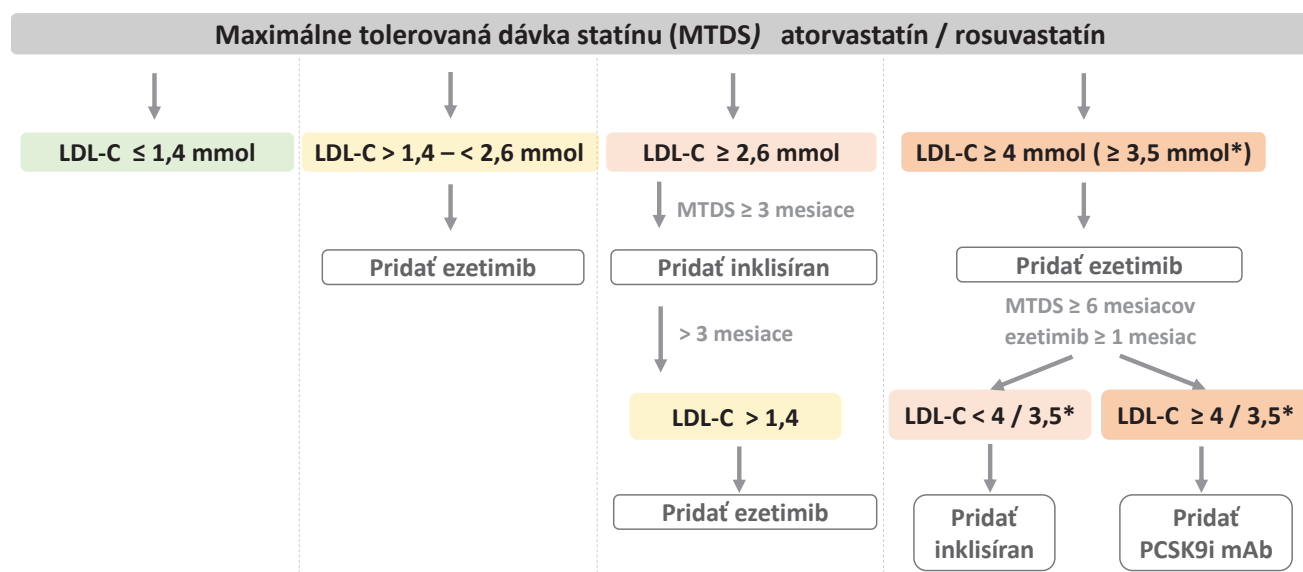
SR – Slovenská republika, ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie, PCSK9i mAb – proproteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9 inhibítory monoklonálne protilátky, KI – kontraindikované, LDL-C – cholesterol viazaný na lipoproteín s nízkou hustotou, MTDS – maximálne tolerovaná dávka statínu, KV – kardiovaskulárne, FH – familiárna hypercholesterolémia

KV prevencii. Miesto v sekundárnej prevencii má u pacientov s intoleranciou alebo kontraindikáciou na statíny, u ktorých nie je potrebná veľmi intenzívna redukcia LDL-C (požadovaný pokles LDL-C je menej ako 30 % z východiskovej hodnoty).

**Inklisíran** majú k dispozícii špecialisti (podobne ako PCSK9i mAb), hradenú liečbu musí schváliť ZP pacienta. Určený je do sekundárnej prevencie a v rámci IO je potrebné splniť podmienku predchádzajúcej tri mesiace trvajúcej nedostatočne účinnej hypolipidemickej liečby (tri mesiace statín alebo dva mesiace statín a jeden mesiac ezetimib), pričom neúčinnosť pôvodnej liečby je definovaná ako pretrvávanie LDL-C  $\geq 2,6$  mmol/l (19). Ak do šiestich mesiacov od úvodu terapie inklisíranom nedôjde k poklesu LDL cholesterolu aspoň o 40 % z východiskovej hodnoty u pacientov bez predchádzajúcej biologickej hypolipidemickej liečby,

ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. Širšie zavedenie inklisíranu do bežnej klinickej praxe indikovaným vysokorizikovým kardiovaskulárnym pacientom komplikuje spôsob objednávaní lieku a jeho uhrádzania zo strany zdravotných poisťovní. Keďže je kategorizovaný medzi tzv. „A-čkové“ lieky, jeho podanie sa viaže na aplikáciu zdravotníckym pracovníkom, v praxi najčastejšie v kardiologickej ambulancii. V súčasnosti nastavená logistika objednávaní a forma platby za liek predstavuje síce dočasnú, ale preto pomerne vysokú finančnú záťaž pre bežné súkromné ambulancie.

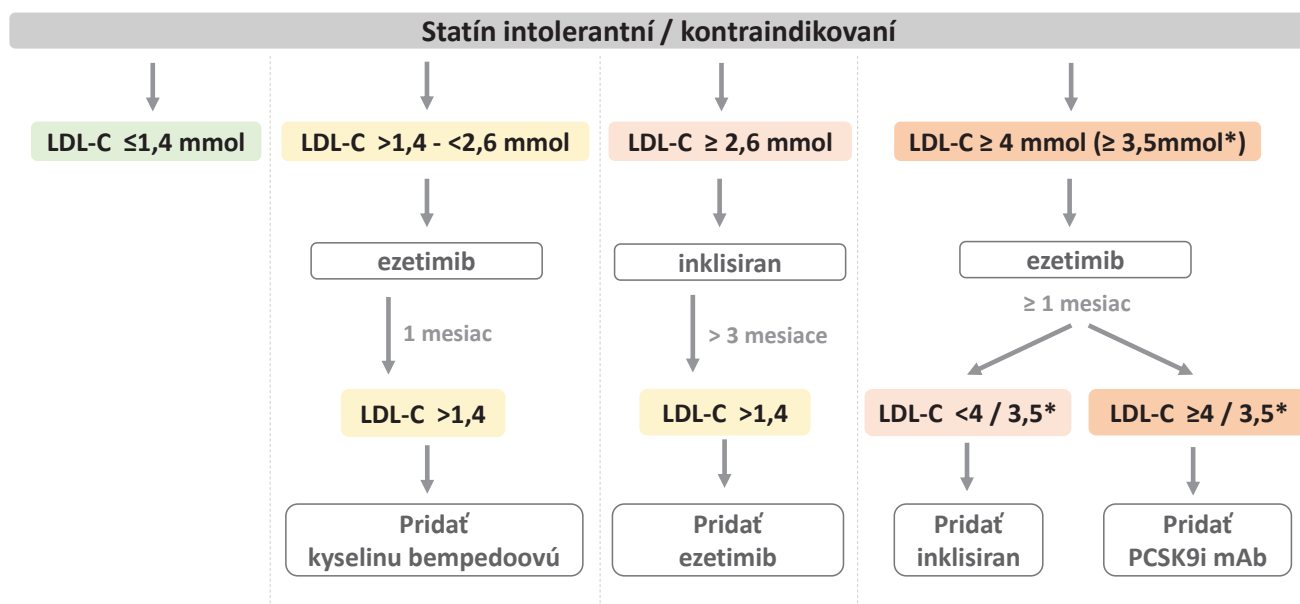
Pamätať si a adekvátne sa orientovať v úplných IO novších hypolipidemík si vyžaduje nielen znalosť, respektíve rýchlu dostupnosť ich kompletného znenia, ale najmä používanie uvedenej liečby v klinickej praxi. Vybrané IO hypolipidemík podľa aktuálne platnej legislatívy uvádza **tabuľka 1** (19).



**Obrázok 1** Návrh algoritmu hypolipidemickej liečby u pacientov v sekundárnej prevencii ASKVO na základe EBM a lokálnych (SR) Indikačných obmedzení s cieľom dosiahnuť cieľovú hodnotu LDL-C < 1,4 mmol

\* s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, t. j. s najmenej dvomi predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením, a u ktorých pretrváva hladina LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/l, s familiárnou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napríklad koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované kardiovaskulárne ochorenie, akútny koronárny syndróm (predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilnú angínu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu), chronickú ischemickú chorobu srdca, ischemickú náhlu cievnu mozgovú príhodu, periférne arteriálne ochorenie alebo revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách, alebo s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, t. j. s najmenej dvomi predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením, a u ktorých pretrváva hladina LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/l

Navrhnuté podľa: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>  
ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie, EBM – medicína založená na dôkazoch (Evidence Based Medicine), SR – Slovenská republika, LDL-C – cholesterol viazaný na lipoproteín s nízkou hustotou, MTDS – maximálne tolerovaná dávka statínu, PCSK9i mAb – proteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9 inhibitory monoklonálne protilátky



**Obrázok 2** Návrh algoritmu hypolipidemickej liečby u pacientov v sekundárnej prevencii ASKVO na základe EBM a lokálnych (SR) indikačných obmedzení s cieľom dosiahnuť cieľovú hodnotu LDL-C < 1,4 mmol

\* s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, t. j. s najmenej dvomi predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením, a u ktorých pretrváva hladina LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/l, s familiárnou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napríklad koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované kardiovaskulárne ochorenie, akútny koronárny syndróm (predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilnú angínu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu), chronickú ischemickú chorobu srdca, ischemickú náhlu cievnu mozgovú príhodu, periférne arteriálne ochorenie alebo revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách, alebo s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, t. j. s najmenej dvomi predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením, a u ktorých pretrváva hladina LDL-C  $\geq 3,5$  mmol/l

Navrhnuté podľa: <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>

ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie, EBM – medicína založená na dôkazoch (Evidence Based Medicine), SR – Slovenská republika, LDL-C – cholesterol viazaný na lipoproteín s nízkou hustotou, MTDS – maximálne tolerovaná dávka statínu, PCSK9i mAb – pro-proteín konvertáza subtilizín/kexín typu 9 inhibítory monoklonálne protilátky

Na lepšiu orientáciu v problematike by mohli poslúžiť schémy zobrazujúce možnosti použitia zavedených aj novších molekúl pri dodržaní v súčasnosti na Slovensku platných IO pri predpisovaní inovatívnej hypolipidemickej liečby (PCSK9i mAb, inkliširanu a KB). Prvá schéma predstavuje návod ako postupovať pri indikácii hypolipidemickej terapie u pacientov v sekundárnej prevencii ASKVO na základe EBM (*Evidence Based Medicine*) a slovenských IO s cieľom dosiahnuť LDL-C < 1,4 mmol (obrázok 1). Druhá schéma sa týka pacientov s intoleranciou, respektíve kontraindikáciou na statíny (obrázok 2). Obidve schémy zohľadňujú odporúčaný postupný krokový manažment terapie hyperlipidémie a zároveň umožňujú dostupnosť inovatívnej liečby čo najširšiemu spektru pacientov v sekundárnej prevencii pri dodržaní legislatívneho

rámca indikácie a preskripcie v Slovenskej republike. Za systematický problém považujeme skupinu pacientov v sekundárnej prevencii, ktorí pri statíne a ezetimibe dosiahnu hladinu LDL-C pod 2,6 mmol/l (a zároveň nad 1,4 mmol/l), a preto nemajú možnosť dostať účinnejšiu terapiu.

Veľkú nádej pre ďalšiu klinickú prax v manažmente uvedených pacientov predstavujú aktuálne prebiehajúce rokovania so zdravotnými poisťovňami s cieľom dosiahnuť zníženie hodnoty LDL-C, nad ktorú bude možné uvažovať o liečbe inkliširanom (pri splnení ostatných indikačných obmedzení) zo súčasných 2,6 mmol/l na 1,8 mmol/l. Zároveň je snaha aj zjednodušiť logistiku predpisovania lieku. Tieto opatrenia by určite zvýšili podiel vysokorizikových pacientov v sekundárnej KV prevencii dosahujúcich cieľové hodnoty LDL-C.

## Záver

LDL-C patrí k najvýznamnejším rizikovým faktorom ASKVO. Hypolipidemická liečba je nevyhnutnou a doživotnou súčasťou manažmentu pacienta v sekundárnej KV prevencii. Poznanie a dosahovanie cieľových hladín LDL-C je neustálou terapeutickou výzvou, vývoj nových hypolipidémik umožňuje aplikovať účinnú a individualizovanú liečbu. V reálnej klinickej praxi je potrebné zosúladiť medicínske odporúčania s indikačnými a preskripčnými obmedzeniami. Žiaľ, súčasné pravidlá preskripcie v Slovenskej republike neumožňujú adekvátne (t. j. podľa platných odporúčaní) manažovať všetkých pacientov v sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii, ktorí by mohli profitovať z intenzívnej hypolipidemickej terapie.

Autorka vyhlasuje, že neexistuje konflikt záujmov.

## Literatúra

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard ChJ, Bruckert E, 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144
2. Gencer B, Marston NA, Im K, Cannon ChP, Sever P, Keech A, et al. Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2020;396:1637–1643. doi: 10.1016/S0140-6736(23)33232-1.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, 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. *Eur Heart J* 2020;41:111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455
4. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäckert M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42:3227–3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484
5. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronishet I. Predictors of nonadherence to statins: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharm* 2010;44:1410–1421. doi: 10.1345/aph.1P150
6. Danchin N, Almahmeed W, Al-Rasadi K, Azuri J, Berrah A, Cuneo CA, et al. Achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals in 18 countries outside Western Europe: The International Cholesterol management Practice Study (ICLPS). *Eur J Prev Cardiol* 2018;25:1087–1094. doi: 10.1177/2047487318777079
7. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397. doi: 10.1056/NEJMoa1410489
8. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol* 2011;108:523–530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079
9. Evolocumab PROFICIO Program - Program to Reduce LDL-C and Cardiovascular Outcomes Following Inhibition of PCSK9 In Different POulations. [https://www.expo.acc.org/ACC20/custom/uploads/pdf/PROFICIO%20CV%20Program%20Overall%20Booklet%20\(1\)\\_100057.pdf](https://www.expo.acc.org/ACC20/custom/uploads/pdf/PROFICIO%20CV%20Program%20Overall%20Booklet%20(1)_100057.pdf)
10. Ortona S, Barisione C, Ferrari PF, Palombo D, Pratesi G. PCSK9 and Other Metabolic Targets to Counteract Ischemia/Reperfusion Injury in Acute Myocardial Infarction and Visceral Vascular Surgery. *J Clin Med* 2022;11:3638. doi: 10.3390/jcm11133638
11. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664
12. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
13. Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. *Nat. Med.* 2002;8:1257–1262. doi: 10.1038/nm1102-1257
14. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023;44:3720–3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
15. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med* 2022;54:1287–1296. doi: 10.1080/07853890.2022.2059559
16. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388:1353–1564. doi: 10.1056/NEJMoa2215024
17. Nicholls SJ, Nelson AJ, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Cho L, et al. Impact of Bempedoic Acid on Total Cardiovascular Events. A Prespecified Analysis of the CLEAR Outcomes Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2024;9:245–253. doi:10.1001/jamacardio.2023.5155
18. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. ORION Phase III investigators. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J* 2023;44:129–138. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>
19. Zoznam kategorizovaných liekov. Indikačné obmedzenia. <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>