

Ako zlepšiť manažment liečby dyslipidemií u pacientov po akútnom koronárnom syndróme s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom?

How to improve the management of dyslipidemia in patients after acute coronary syndrome with a very high cardiovascular risk?

Roman Margóczy¹, Ján Fedačko², Daniel Pella³, Tomáš Forgon⁴, Zuzana Ferenčíková⁵, Martin Hudec⁶, Miroslav Gbúr⁷, Bibiana Kafková⁷, Ivana Šoóšová⁸, Peter Solík⁹ (Pracovná skupina pre zlepšenie manažmentu lipidov)

¹II. klinika kardiológie a angiológie, LF Slovenskej zdravotníckej univerzity a Oddelenie funkčnej diagnostiky, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica

²Klinika gerontológie a geriatric LF UPJŠ a LVN a. s., Košice, Kardiologická ambulancia CARDIO D&R, s. r. o. Košice

³II. kardiologická klinika UPJŠ LF a Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice

⁴Oddelenie arytmií a koronárnej jednotky, Kardiocentrum Nitra

⁵Ambulantné oddelenie, Kardiocentrum Nitra

⁶Oddelenie akútnej kardiológie, Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica

⁷I. kardiologická klinika – kardiologické oddelenie, Východoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Košice

⁸Ambulantné oddelenie, Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava

⁹Kardiologická ambulancia, Univerzitná nemocnica – Nemocnica sv. Michala, a. s., Bratislava

✉ prim. MUDr. Roman Margóczy | roman.margoczy@suscch.eu | www.suscch.eu

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 10. 1. 2022

Přijato po recenzii | Prijaté po recenzii | Accepted 20. 1. 2022

Abstrakt

Manažment dyslipidemií ostáva výzvou napriek objemu kvalitných dát a dostupnosti liečebných modalít. Epidémia aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia je dominantnou príčinou chorobnosti a úmrtnosti vo vyspelom svete. Prienik Odporúčaní pre manažment dyslipidemií do ostatných dokumentov dokazuje význam tejto problematiky. Nové poznatky vedú k sprísneniu cieľových hodnôt pre LDL-cholesterol podľa stupňa kardiovaskulárneho rizika. Ročná mortalita po akútnom koronárnom syndróme v porovnaní s vyspelejšími krajinami neúmerne rastie. Analýza príčin poukazuje na zlý manažment rizikových faktorov po prepustení z hospitalizácie. Možnosti zlepšenia okrem iného smerujú k zmene indikačných obmedzení pre PCSK9-inhibítory.

Kľúčové slová: dyslipidémia – LDL-cholesterol – odporúčania – PCSK9-inhibítory

Abstract

The management of dyslipidemia remains a challenge despite the volume of EBM data and the availability of treatment modalities. The ASCVD epidemic is the dominant cause of morbidity and mortality in the developed world. The integration of the Guidelines for the Management of Dyslipidemias into other documents demonstrates the importance of this issue. New findings lead to the tightening of LDL-C target values according to CV risk levels. Annual mortality after ACS in Slovakia is rising disproportionately compared to more developed countries. The root cause analysis points to poor management of risk factors after hospital discharge. Opportunities for improvement include, inter alia, the changing of the indication restrictions for PCSK9 inhibitors.

Key words: dyslipidemia – guidelines – LDL-cholesterol – PCSK9 inhibitors

Problematika manažmentu dyslipidemií po AKS

Problematika manažmentu dyslipidemií po akútnom koronárnom syndróme (AKS), ale aj všeobecne, ostáva napriek sile dôkazov a objemu kvalitných informácií na chvoste záujmu laickej, ale bohužiaľ aj odbornej verejnosti. Príčin je veľa, či už ide o fakt, že vysoké hladiny cholesterolu v krvi „nebolia“, a teda nie dôvod ich riešiť, alebo o masívnu mediálnu anti-kampaň voči statínom alebo jednoducho ignorujeme fakt, že bez cholesterolu niet aterosklerózy a bez aterosklerózy by nemohlo dôjsť k drvivej väčšine prípadov AKS (najmä infarktu myokardu 1. typu), ale aj iných manifestácií aterosklerózy napr. v cerebrovaskulárnom alebo periférnom cievnom riečisku.

Neoddiskutovateľnou skutočnosťou je, že ateroskleróza a jej klinické manifestácie neohrozene dominujú v príčinách chorobnosti a úmrtnosti v tzv. vyspelom západnom svete.

Ateroskleróza – mortalita, prevencia a novinky v odporúčaní

Aj v súčasnosti, napriek pandemickej dobe, nestratila ateroskleróza toto svoje negatívne vedúce postavenie ani na Slovensku [1]. Pandemická doba navyše svojim negatívnym vplyvom na tzv. bielu medicínu pravdepodobne naďalej zhorší štatistické údaje, ktoré budú za uplynulý rok zverejnené v najbližšom období.

Zarážajúca preto ostáva naša inercia k objektívnym faktom. Pritom objem poznatkov v tejto sfére narastá takým rýchlym tempom, že Odporúčania EAS/ESC na manažment dyslipidemií sú v ostatnom období najčastejšie aktualizovanými a majú presah aj do Odporúčaní pre kardiovaskulárnu prevenciu (2021), NSTEMI-AKS (2020), chronický koronárny syndróm (2019), diabetes mellitus (2019) a aktualizujú ciele publikované v starších Odporúčaní pre STEMI (2017) [2-7]. V aktuálne platných Odporúčaní EAS/ESC pre manažment dyslipidemií sa po prvýkrát uvádza podtitul „modifikácia lipidov

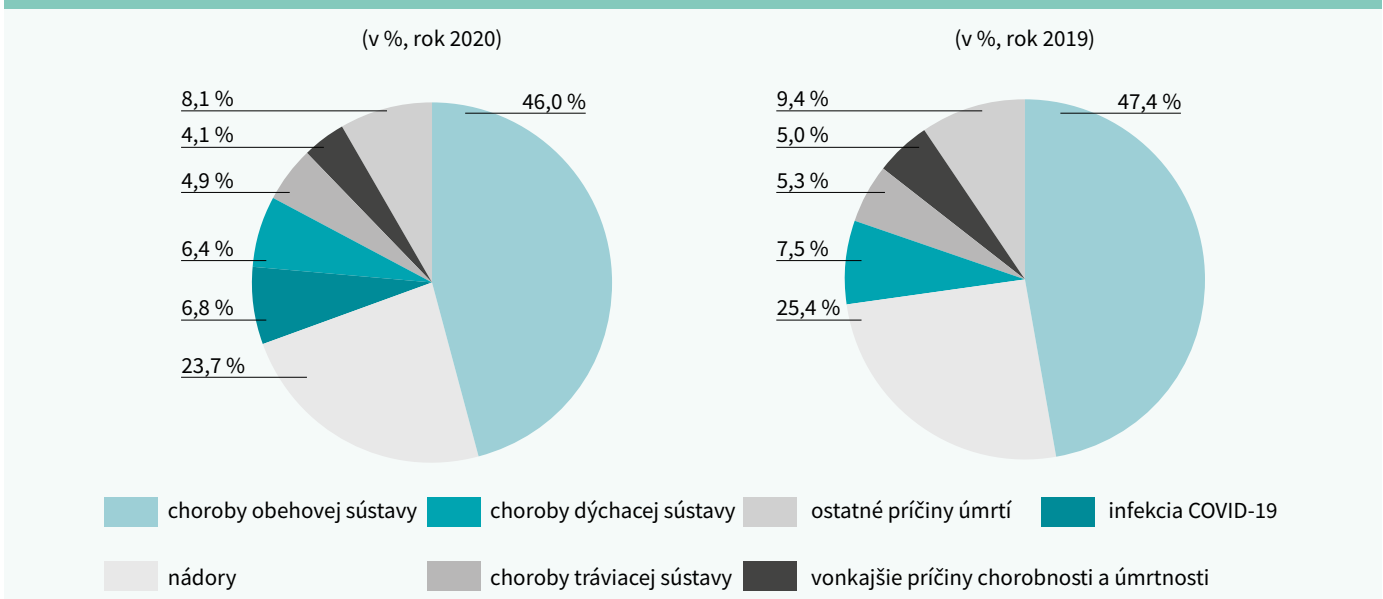
s cieľom zredukovať kardiovaskulárne riziko“ ako reakcia na epidémiu manifestných foriem aterosklerózy.

Kým v roku 2011 Odporúčania poznali len 2 terapeutické ciele, a to < 2,5 mmol/l a < 1,8 mmol/l pre pacientov so známym kardiovaskulárnym ochorením, resp. jedincov s významným zvýšením rizikového faktora, už v roku 2016 pribudla 3. kategória – všeobecná populácia jedincov s nízkym, resp. stredne zvýšeným rizikom s cieľovou hodnotou pre LDL-cholesterol (LDL-C) < 3,0 mmol/l. Tu už bola zrejmá snaha primárne preventívne ovplyvniť aterosklerózu už v asymptomatickom štádiu a oddialiť tak nástup klinickej manifestácie. Aj tu platí, že prevencia je lepšia (a lacnejšia) ako liečba. Dôkazy o škodlivosti zvýšených koncentrácií LDL-C a prospešnosti ich znižovania viedli v roku 2019 jednak k sprísneniu cieľov ako aj rozšíreniu kategórií na 5: nízke a stredné riziko už netvorí 1 kategóriu, ale 2 kategórie a na opačnej strane spektra pribudla kategória extrémne vysokého rizika reflektujúca fakt, že aj napriek maximálnej hypolipidemickej liečbe založenej na statínoch a/alebo ezetimibe nie je výnimkou recidíva aterosklerotickej príhody v akomkoľvek riečisku, a vzniká tak potreba sprísniť cieľ na doteraz nepredstaviteľné hodnoty pre LDL-C, a to < 1,0 mmol/l [2].

Aj tieto snahy zostavovateľov Odporúčaní vychádzajú z platnej LDL-hypotézy – čím nižšie, tým lepšie [8] a vzhľadom na fakt, že pacienti po AKS majú automaticky veľmi vysoké kardiovaskulárne (KV) riziko, pridávame aj konštatovanie, že nielen čím nižšie, tým lepšie, ale aj čím skôr, tým lepšie – s cieľom ovplyvniť koncentrácie LDL-C v najvulnerabilnejšej fáze po AKS a dosiahnuť tak čo možno najväčší prospech pacienta. Toto konštatovanie sa opiera o závery štúdie SWEDEHEART [9].

Akútny manažment pacientov s AKS na Slovensku znesie najprísnejšie európske kritériá. Percento invazívne vyšetrených a intervenčne riešených pacientov je vysoké, nemocničná mortalita sa pohybuje < 5 %, rastie však 30-dňová,

Graf 1 | Príčiny úmrtí v Slovenskej republike v roku 2020. Upravené podľa [1]



ale najmä ročná mortalita, ktorá sa blíži k 20 %. Analýzou príčin prichádzame k záveru, že manažment dyslipidemií je hlavným dôvodom tejto nelichotivej situácie. Dyslipidémie sú totiž najdôležitejším modifikovateľným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych ochorení (KVO). Práve preto by sme mali upriamiť našu pozornosť, ale hlavne aktivitu, na dodržiavanie platných Odporúčaní [2].

Slovensko patrí medzi krajiny zaradené Európskou kardiologickou spoločnosťou (ESC) medzi vysoko rizikové z hľadiska 10-ročného skóre fatálnej KV-príhody [2]. Aj naše vlastné dáta reflektujú tristnú situáciu s kontrolou LDL-C v sekundárnej prevencii, ako uvádza prieskum spoločnosti Vantage z roku 2020 [10], graf 3. Pritom išlo o zber dát „len“ zo špecializovaných interných, kardiologických a diabetologických ambulancií, teda sa dá predpokladať, že realita každodennej praxe vo všeobecnosti bude pravdepodobne horšia.

Aj tento moment bol podnetom vzniku dokumentu Optimálne využitie lipidy znižujúcej terapie po AKS, ktorý reflektuje potrebu zlepšenia manažmentu dyslipidemií v sekundárnej prevencii AKS v krajinách strednej a juhovýchodnej Európy [12], na vzniku ktorého sme sa podieľali. Vychádzajúc z tohto dokumentu, potrebujeme prekonať niekoľko prekážok.

Prvou prekážkou je možnosť kontroly lipidogramu, alebo aspoň minimálne hodnôt LDL-C s odstupom 4–6 týždňov po prepustení pacienta z nemocnice po prekonaní AKS. Tu vo všeobecnosti narážame na porušenú frekvenciu ordinovania vyšetrenia, pravidlo zavedené zdravotnými poisťovňami (ZP) 1-krát za 3 mesiace, nerešpektujúc platné Odporúčania [2]. Pri snahe o ad hoc prekonanie tejto prekážky vynakladáme opakovane čas a energiu, je to síce v prospech pacienta, ale potrebné by bolo systémové riešenie na zjednodušenie manažmentu. Nie je našim zámerom „plytvať“ kapacitami labora-

Tab. 1 | Zmena cieľových hodnôt pre LDL-cholesterol od roku 2016 po rok 2019 pre jednotlivé rizikové kategórie podľa Odporúčaní EAS/ESC. Upravené podľa [2]

| riziková kategória | cieľové hladiny LDL (začínajúc s neliečeným LDL-C) | |
|----------------------------|---|------------------------------------|
| | rok 2016 | rok 2019 |
| veľmi vysoké riziko | < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) alebo > 50 % ↓ ak LDL-C 1,8–3,5 mmol/l (70–135 mg/dl) | < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) a > 50 % ↓ |
| vysoké riziko | < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) alebo > 50 % ↓ ak LDL-C 2,6–5,2 mmol/l (100–200 mg/dl) | < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) a > 50 % ↓ |
| stredné riziko | < 3,0 mmol/l (115mg/dl) | < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) |
| nízke riziko | < 3,0 mmol/l (115mg/dl) | < 3,0 mmol/l (115 mg/dl) |

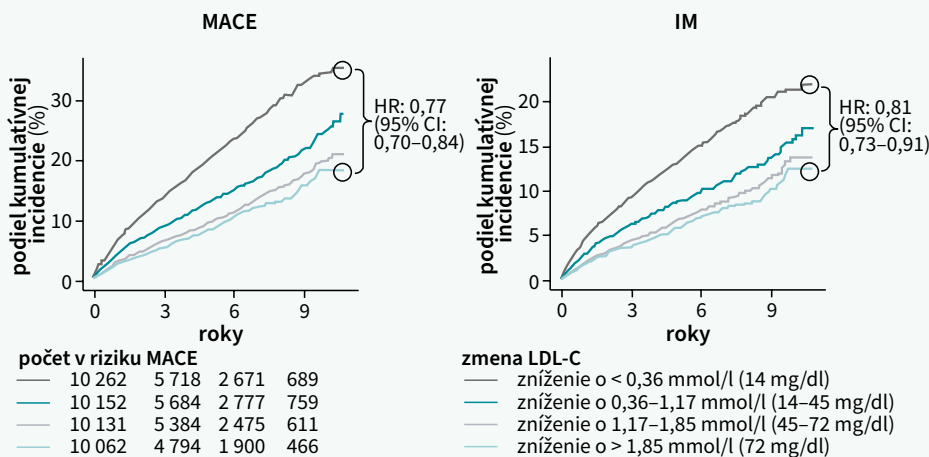
EXTRÉMNE VYSOKÉ RIZIKO – druhá vaskulárna príhoda do 2 rokov napriek maximálne tolerovanej dávke statínu a ezetimibu, tu sa odporúča zredukovať LDL-C < 1,0 mmol/l

Graf 2 | Výsledky štúdie SWEDEHEART potvrdzujúce v reálnej praxi LDL-hypotézu. Upravené podľa [9]

v dátach registra zo Švédska boli väčšie zníženia LDL-C
v čase 6–10 týždňov po IM spojené s nižším rizikom KV-príhod

observačná štúdia
využívajúca register
SWEDEHEART,
celonárodný
register charakteru IM
N = 40 607

populácia: pacienti
vo veku 30–74 rokov,
hospitalizovaní
pre IM vo Švédsku
v rokoch 2006–2016,
ktorí prežili do kontroly
na kardiálnej rehabilitácii
6–10 týždňov po
prepustení



pacienti s väčšou absolútnou redukciou LDL-C (75. vs 25. percentil)
mali 23 % pokles MACE a 19 % pokles IM

tórií ani zdrojmi ZP, ale v prvom rade by malo byť záujmom ZP, aby bol pacient v sekundárnej prevencii manažovaný správne.

Ďalšou prekážkou je chýbajúca „sieť zodpovednosti“ za pacienta po AKS. Z hľadiska manažmentu dyslipidémie prepúš-

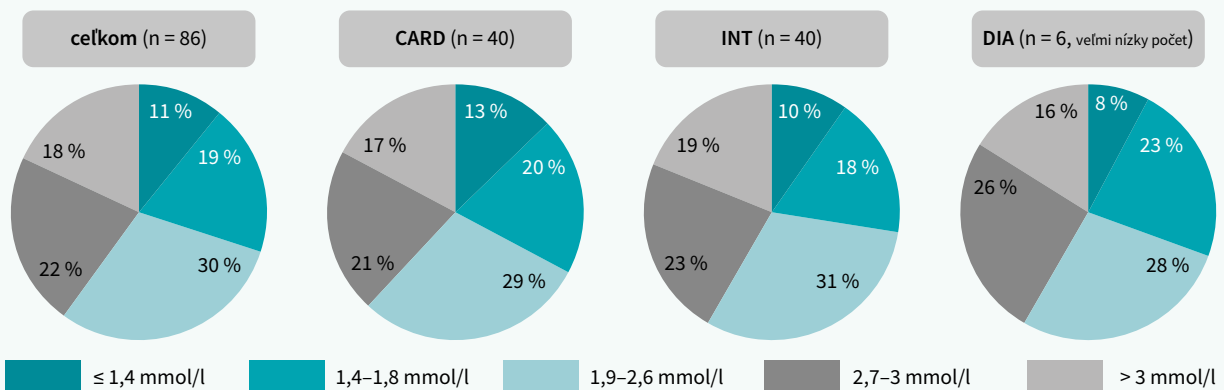
ťacia správa z kardiocentier by mala obsahovať informáciu o zdravej životospráve, intenzívnej statínovej liečbe (rosuvastatin, atorvastatin) a nutnosti kontroly lipidogramu o 4–6 týždňov s odporúčením úpravy liečby (pridanie ezetimibu pri nedosiah-

Tab. 2 | Odporúčania pre hypolipidemickú liečbu u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom s AKS. Upravené podľa [2]

| ODPORÚČANIE | TRIEDA ODPORÚČANIA | ÚROVEŇ DŮKAZU |
|---|--------------------|---------------|
| U všetkých pacientov s AKS bez kontraindikácie alebo anamnézy intolerancie sa odporúča čo najskôr začať alebo pokračovať v liečbe vysokou dávkou statínu bez ohľadu na vstupnú hodnotu LDL-C. | I | A |
| Odporúča sa skontrolovať hodnotu LDL-C o 4–6 týždňoch po AKS s cieľom overiť dosiahnutie $\geq 50\%$ poklesu a cieľovej hodnoty $< 1,4$ mmol/l. Overí sa tolerancia statínovej liečby a dávka statínu sa per personam upraví. | IIa | C |
| Ak sa na maximálne tolerovanej dávke statínu po 4–6 týždňoch nepodarí dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C, odporúča sa pridať ezetimib. | I | B |
| Ak sa na maximálne tolerovanej dávke statínu s ezetimibom po 4–6 týždňoch nepodarí dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-C, odporúča sa pridať inhibítor PCSK9 | I | B |
| U pacientov s potvrdenou statínovou intoleranciou alebo pri kontraindikácii podávania statínu by sa mala zvážiť liečba ezetimibom | IIa | C |
| U pacientov s AKS, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C napriek maximálne tolerovanej dávke statínu s ezetimibom by sa malo zvážiť pridanie inhibítora PCSK9 čo najskôr po AKS (ak je to možné, ešte počas hospitalizácie) | IIa | C |

Graf 3 | Kontrola hodnôt LDL-C v špecializovaných kardiologických, interných a diabetologických ambulanciách na Slovensku v roku 2020. Upravené podľa [11] (©Vantage s.r.o.)

pacienti s poruchou metabolizmu LDL-cholesterolu v sekundárnej prevencii pre kardiovaskulárne riziko: hodnoty LDL-C



Graf 4 | Významnosť rizikových faktorov pre rozvoj kardiovaskulárných ochorení

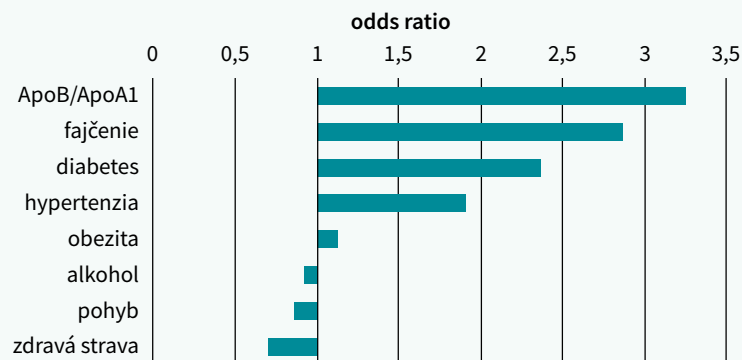
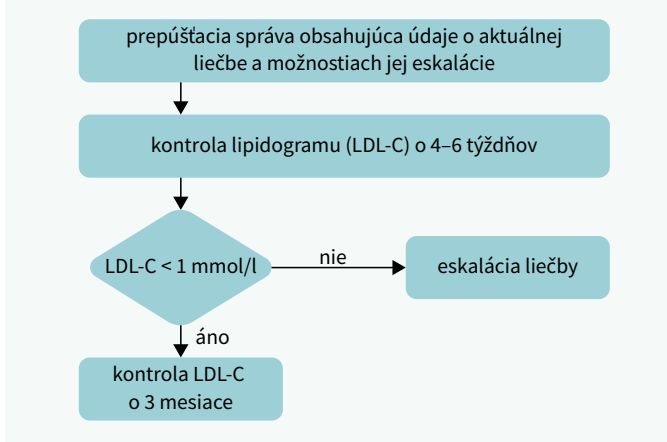


Schéma | Návrh manažmentu dyslipidémie u pacientov s extrémne vysokým KV-rizikom v sekundárnej prevencii podľa návrhu International Lipid Expert Panel. Upravené podľa [12]



nutí cieľových hodnôt LDL-C) a eventuálne možnosti ďalšej upitratie hypolipidemickej liečby, ktorá sa opiera o inhibítory PCSK9. Tu sme však na rozdiel od iných krajín indikačne obmedzenú hodnotou $\geq 3,5$ mmol/l. Preskripčné obmedzenie na kardiológov, internistov, diabetológov a endokrinológov nepovažujeme za prekážku. Uvedomujúc si obrovskú priepasť medzi cieľovou hodnotou 1,4 mmol/l a indikačným limitom 3,5 mmol/l, musíme vyvinúť úsilie na „zjemenie“ indikačných kritérií, minimálne podľa vzoru z Českej republiky (3,0 mmol/l), ideálnym riešením by bolo zrušenie indikačného limitu aspoň pre najrizikovejších pacientov. Je potrebné si uvedomiť, že správnym manažmentom dyslipidemií môžeme dosiahnuť najväčšiu pozitívnu modifikáciu KV-rizika, čo potvrdzujú aj závery štúdie INTERHEART [13].

Už spomínaný dokument [12] reflektujúci potrebu zlepšenia manažmentu sekundárnej prevencie AKS v strednej a juhovýchodnej Európe si kladie najambicióznejší cieľ zredukovať hladinu LDL-C na hodnotu < 1 mmol/l.

Záverom

Kým sa však dopracujeme k takýmto ambicióznym výsledkom, bude potrebné vytvoriť už vyššie spomínanú „sieť zodpovednosti“ za pacientov po AKS tak, aby sa prijateľné mortalitné dáta z hospitalizácií neúmerne nezvyšovali po mesiaci a po roku a finančné prostriedky z verejného zdravotného poistenia, vynaložené na finančne náročnú intervenčnú liečbu, neboli vynaložené zbytočne.

Literatúra

1. Zdravotnícka ročenka SR. Národné centrum zdravotníckych informácií: Bratislava 2021. ISBN 978-80-89282-80-6.
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL 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(1): 111-188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
3. Visseren FL, Mach F, Smulders YM et al. [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)]. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34): 3227-3337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>>.
4. Collet JP, Thiele H, Barbato E et al. [Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)]. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021; 42(14): 1289-1367. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575>>.
5. Knuuti J, Wijns W, Saraste A et al. [Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)]. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>>.
6. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. [Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)]. DM 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41(2): 255-323. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>>.
7. Ibanez B, James S, Agewall S et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39(2): 119-177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>>.
8. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670-1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
9. Schubert J, Lindahl B, Melhus H et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2021; 42(3): 243-252. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>>.
10. Studencan M, Hricak V, Kovar F et al. Management of patients with Acute Coronary Syndromes in Slovakia in 2015. Current analysis of the SLO-VAKS registry. *Cardiology Lett* 2017; 26(3):125-137.
11. Vohnout B, Fábryová L, Klabník A et al. Treatment pattern of familial hypercholesterolemia in Slovakia: Targets, treatment and obstacles in common practice. *Atherosclerosis* 2018; 277:323-326. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.857>>.
12. Banach M, Benson PE, Vrablik M et al. Optimal use of lipid-lowering therapy after acute coronary syndromes: A Position Paper endorsed by the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacol Res* 2021; 166: 105499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105499>>.
13. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. [INTERHEART Study Investigators]. Effect of Potentially Modifiable Risk Factors Associated with Myocardial Infarction in 52 Countries (the INTERHEART Study): Case-Control Study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-952. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17018-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018-9)>.