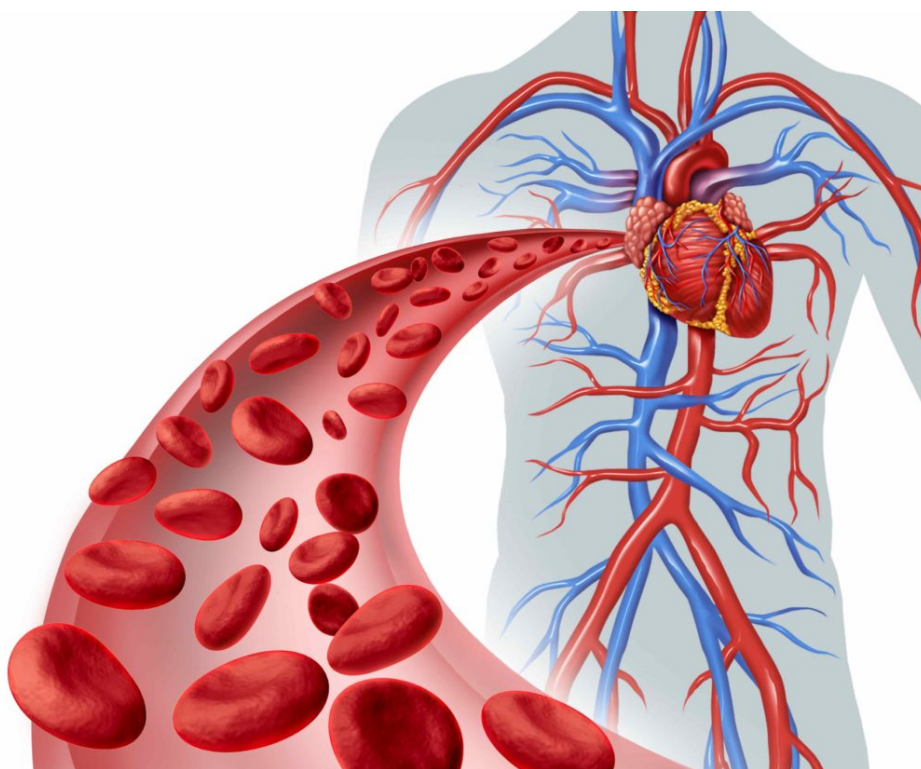


## Aká je cesta k dosiahnutiu cieľovej hladiny LDL-cholesterolu u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom?

Odborná redakcia KARDIO News

Akútny koronárny syndróm (AKS) je dlhodobo hlavnou príčinou morbiditu a mortality vo vyspelých krajinách. Manažment lipidov predstavuje významnú súčasť v sekundárnej prevencii AKS, napriek tomu veľká časť pacientov nedosahuje odporúčané hodnoty LDL-cholesterolu. Podľa analýz približne 20 % pacientov s AKS, ktorí prežijú prvú ischemickú kardiovaskulárnu príhodu, postihne do 24 mesiacov druhá príhoda. Päťročná mortalita sa pohybuje v intervale 19 - 22 % (Claessen et al., 2020; Landmesser et al., 2020).



Najnovšie odporúčania pre manažment dyslipidémií *European Society of Cardiology (ESC)* a *European Atherosclerosis Society (EAS)* z roku 2019 významne posunuli naše poznatky o liečbe hypercholesterolémie. **V skupine pacientov s AKS by mala byť snaha dosiahnuť zníženie hodnôt LDL-cholesterolu o  $\geq 50\%$  z východiskovej hodnoty a cieľová hodnota LDL-cholesterolu  $< 1,4$  mmol/l (najvyššia sila dôkazu 1A).** V prípade, že sa uvedené cieľové hodnoty nedosiahnu v časovom intervale 4 - 6 týždňov maximálne tolerovanou dávkou statínov a ezetimibom, odporúča sa pridanie PCSK9 inhibítora (opäť najvyššia sila dôkazu 1A). Pridanie PCSK9 inhibítora sa odporúča čo najrýchlejšie po príhode, ak je to možné, už počas hospitalizácie (Mach et al., 2020).

Tak ako vždy po publikovaní podobných odporúčaní zákonite vzniká otázka, koľko pacientov v reálnej klinickej praxi môže dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-cholesterolu pri danej farmakologickej intervencii. Preto sú vždy očakávané analýzy, ktoré dajú odpoveď na uvedenú otázku (Landmesser et al., 2020).

Zaujímavé sú výsledky z prospektívnej, multicentrickej, observačnej štúdie **ELIPS** zo Švajčiarska, ktorá bola zameraná na hodnotenie kvality liečby pacientov s nedávnym AKS (infarkt myokardu s eleváciou segmentov ST (STEMI), infarkt myokardu bez elevácie segmentov ST

(NSTEMI) alebo nestabilná angína pectoris). **Do štúdie bolo zaradených 2 521 pacientov s AKS** (priemerný vek  $61,7 \pm 11,9$  rokov, 80,7 % muži, 14,8 % malo diabetes, 12,2 % malo infarkt myokardu už v minulosti). **V rámci štúdie sa tiež hodnotilo dosiahnutie hodnôt LDL-cholesterolu podľa odporúčaní ESC a EKS pre pacientov s AKS.** Ak mali pacienti v časovom období 1 rok po príhode hodnoty LDL-cholesterolu  $\geq 1,4$  mmol/l pri maximálnej tolerovanej dávke statínov a ezetimibu, boli zaradení ako kandidáti na liečbu s PCSK9 inhibítormi (Koskinas et al., 2021).

**V čase ukončenia hospitalizácie užívalo 98,5 % pacientov statíny (62,1 % vysoko intenzívna liečba statínmi) a po jednom roku 93,2 % (53,0 % vysoko intenzívna liečba statínmi).** Za sledované obdobie 1 roka došlo k zníženiu hodnôt LDL-cholesterolu z východiskovej hodnoty (v čase ukončenia hospitalizácie)  $3,27 \pm 1,10$  mmol/l na  $2,16 \pm 0,87$  mmol/l. **Cieľovú hodnotu LDL-cholesterolu  $< 1,4$  mmol/l dosiahlo 15,7 % pacientov a 21,8 % pacientov malo hodnoty LDL-cholesterolu  $\geq 1,4$  mmol/l a  $\leq 1,8$  mmol/l (Koskinas et al., 2021).**

Pretože nie všetci pacienti boli liečení vysoko intenzívnou liečbou statínmi, autori štúdie modelovali efekt farmakoterapie na hodnoty LDL-cholesterolu po 1 roku liečby. Východiskové nastavenie modelu vychádzalo z publikovaných klinických štúdií a najnovších medzinárodných odporúčaní pre manažment dyslipidémií ESC a EAS. Vysoko intenzívna liečba statínmi v porovnaní so stavom bez liečby statínmi znižuje hodnoty LDL-cholesterolu o 50 %. Prestavenie pacientov liečených statínmi na vysoko intenzívnu liečbu statínmi znižuje hodnoty LDL-cholesterolu o ďalších 20 %. Pridanie ezetimibu k vysoko intenzívnej liečbe statínmi znižuje hodnoty LDL-cholesterolu o ďalších 24 %. Uvedené zníženie je rovnaké u pacientov dlhodobo liečených vysoko intenzívnou liečbou statínmi alebo prestavených na vysoko intenzívnu liečbu statínmi, ktorí neužívali ezetimib. Po aplikácii uvedených parametrov len 49 % pacientov dosiahlo hodnoty LDL-cholesterolu  $< 1,4$  mmol/l v čase 1 roka od príhody. **Podľa autorov analýzy 51 % pacientov má stále ešte hodnoty LDL-cholesterolu  $\geq 1,4$  mmol/l a predstavuje skupinu, kde je vhodné začať liečbu PCSK9 inhibítormi (Koskinas et al., 2021).**

**Uvedené výsledky sú v súlade so simulačnou štúdiou zo Švédska na vzorke 25 466 pacientov z registra SWEDEHEART.** Pacienti s prekonaným infarktom myokardu (IM) zaradení do analýzy (vek  $< 75$  rokov, LDL-cholesterol  $3,2 \pm 1,1$  mmol/l) mali vyšetrené hodnoty LDL-cholesterolu v časovom intervale 4 – 10 týždňov po príhode. Väčšinou interval 4 – 10 týždňov zodpovedal intervalu 4 – 6 týždňov podľa už spomenutých odporúčaní ESC a EAS. Z analýzy boli vylúčení pacienti s diabetom, pravdepodobným akútnym IM bez elevácií ST segmentu, IM už v minulosti, s perkutánnou koronárnou intervenciou, koronárnym bajpasom a pacienti liečení vysoko intenzívnou liečbou statínmi v čase prijatia do nemocnice v dôsledku IM (Allahyari et al., 2020).

**Napriek tomu, že 88,6 % pacientov bolo liečených vysoko intenzívnou liečbou statínmi, až 82,9 % pacientov nedosahovalo cieľové hodnoty LDL-cholesterolu definované ako zníženie LDL-cholesterolu  $\geq 50$  % a cieľová hodnota LDL-cholesterolu  $< 1,4$  mmol/l podľa najnovších odporúčaní ESC a EAS (Allahyari et al., 2020).**

Po pridaní ezetimibu k vysoko intenzívnej liečbe statínmi v rámci modelu dosiahlo 19,9 % pacientov cieľové hodnoty LDL-cholesterolu v podmienkach liečby statínmi ako monoterapia a 28,5 % v kombinovanej liečbe statín + ezetimib. **Podľa už spomenutých odporúčaní ESC a EAS u 50,7 % by sa malo pristúpiť k liečbe PCSK9 inhibítormi. Po pridaní PCSK9 inhibítora v tejto skupine 90 % pacientov dosiahlo cieľové hodnoty LDL-cholesterolu.**

**Uvedené zistenia odrážajú potrebu širšieho použitia PCSK9 inhibítorov v sekundárnej prevencii u pacientov po IM (Allahyari et al., 2020).**

**Význam farmakologickej intervencie u pacientov s AKS potvrdila aj štúdia ODYSSEY OUTCOMES.** Do štúdie bolo zaradených 18 924 pacientov s nedávnym AKS a s reziduálnou dyslipidémiou napriek maximálnej tolerovanej dávke statínmi (dĺžka sledovania medián 2,8 roka). Po pridaní PCSK9 inhibítora alirokumabu dosiahlo aspoň raz 94,6 % pacientov odporúčané cieľové hodnoty LDL-cholesterolu  $< 1,4$  mmol/l a 84,0 % hodnoty  $< 1,0$  mmol/l. Na

porovnanie pridaním ezetimibu k intenzívnej liečbe statínmi môžeme očakávať dosiahnutie cieľovej hodnoty LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l len u 10 % pacientov (Landmesser et al., 2020a). Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018).

**Zavedenie biologickej liečby na zníženie LDL-cholesterolu na báze monoklonálnych protilátok PCSK9 inhibítorov výrazne zmenilo liečbu LDL-cholesterolu. Niektorí autori hovoria dokonca o revolúcii** (Seidah, 2017; Wong & Shapiro, 2019; Warden et al., 2020). Uvedenie PCSK9 inhibítorov do klinickej praxe umožňuje väčšiemu počtu vysoko rizikových pacientov dosiahnuť hodnoty LDL-cholesterolu podľa najnovších odporúčaní pre manažment dyslipidémií ESC a EKS z roku 2019. Aj samotné odporúčania v rámci hodnotenia hypolipidemickej liečby uvádzajú, že vysoko intenzívna liečba statínmi môže viesť k zníženiu LDL-cholesterolu v monoterapii v priemere okolo 50 % a v kombinácii s ezetimibom okolo 65 %. **Liečba PCSK9 inhibítorom na báze monoklonálnych protilátok v monoterapii v priemere okolo 60 %, v kombinácii s vysoko intenzívnou liečbou statínmi v priemere okolo 75 % a v trojkombinácii s vysoko intenzívnou liečbou statínmi a ezetimibom okolo 85 %** (Mach et al., 2020). **Tieto výsledky nejdú na úkor výskytu nežiaducich účinkov** (Sabatine, 2019). **Na základe poznatkov zo štúdií a klinickej praxe môžeme povedať, že bezpečnostný profil PCSK9 inhibítorov je priaznivý.** (Smulders, 2021).

#### Literatúra

1. Allahyari, A. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 3900–3909
2. Claessen, B.E. et al. (2020): *J. Am. Heart Assoc.*, 9, e018897
3. Koskinas, K.C. et al. (2021): *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 28, 59–65
4. Landmesser, U. et al. (2020): *Atherosclerosis*, 42 (Suppl.), e49-e58
5. Landmesser, U. et al. (2020a): *JACC*, 75, 1978
6. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
7. Sabatine, M.S. (2019): *Nature Rev. Cardiol.*, 16, 155-165
8. Seidah, N.G. (2017): *Glob. Cardiol. Sci. Pract.*, 1, e201702
9. Schwartz, G.G. et al. (2018): *N. Engl. J. Med.*, 379, 2097–2107
10. Smulders, Y. (2021): *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 28, 57–58
11. Warden, B.A. et al. (2020): *Trends Cardiovasc. Med.*, 30, 179–185
12. Wong, N.D., Shapiro, MD (2019): *Front. Cardiovas. Med.*, 6, 14