

Aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie – veľká výzva modernej medicíny

Odborná redakcia KARDIO News

Akútny koronárny syndróm (ACS), resp. infarkt myokardu (IM) patrí medzi veľké výzvy modernej medicíny.

Podľa štatistiky z Národného centra zdravotníckych informácií bolo v roku 2018 na Slovensku hospitalizovaných 15 405 osôb s diagnózou akútny infarkt myokardu (dg. I21, NCZI, 2018).

Dlhodobé štúdie, napr. Framingham Heart Study, ktoré trvajú už vyše 70 rokov, alebo aj rôzne metaanalýzy **potvrdili úlohu cholesterolu, ako rizikového faktora vzniku kardiovaskulárnych ochorení.**



Nové odporúčania European Society of Cardiology (ESC) a European Atherosclerosis Society (EAS) pod názvom „2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to

reduce cardiovascular risk“ **zdôraznili dôležitosť znižovania koncentrácie LDL-cholesterolu z hľadiska zníženia rizika aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení** (angl. *atherosclerotic cardiovascular disease* (ASCVD)) (Mach et al., 2020).

Metaanalýza 27 randomizovaných klinických štúdií ukázala, že zníženie LDL-cholesterolu o 1 mmol/l pri liečbe statínmi vedie k zníženiu incidencie infarktu myokardu o 20 % (CTT, 2012; White et al., 2019). **Rovnako aj najnovšie ESC a EAS odporúčania z roku 2019 konšatovali, že zníženie LDL-cholesterolu o 1 mmol/l vedie**

k zníženiu rizika aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASCVD) o jednu pätinu bez ohľadu na použitú farmakologickú liečbu (Mach et al., 2020).

Najnovšie ESC a EAS odporúčania z roku 2019 deklarujú, že **statíny stále zostávajú základnými liekmi v liečbe hypercholesterolémie** (Mach et al., 2020). **Epidemiologické údaje z Európy a Kanady však ukazujú, že skoro 50 % pacientov liečených statínmi nedosahuje požadované cieľové hodnoty.**

Dôvodov je niekoľko – nižšie dávkovanie

v dôsledku rizika objavenia sa nežiaducich účinkov, statínová rezistencia a/alebo nedostatočná adherencia pacientov

k liečbe statínmi (Cokkinos et al., 2019). Podobne aj analýza zdravotných záznamov z Veľkej Británie potvrdila uvedenú skutočnosť, že vyše polovica všeobecnej populácie po 2 rokoch od začatia liečby statínmi nedosahuje požadované cieľové hodnoty LDL-cholesterolu a má významne zvýšené riziko kardiovaskulárnych ochorení (Akyea et al., 2019). Odborníci dávajú tiež do popredia značnú interindividuálnu variabilitu v liečbe statínmi vo vzťahu k zníženiu LDL-cholesterolu v závislosti od dávky. Taktiež upozorňujú, že výsledky klinických štúdií so statínmi boli negatívne ovplyvnené nízkou úrovňou dodržiavania pravidiel liečby (angl. *compliance*) zo strany pacientov. Pri interpretácii výsledkov uvedených štúdií je potrebné zvážiť aj vplyv farmakogenetiky (Mach et al., 2020).

Klinické štúdie so statínmi v primárnej alebo sekundárnej prevencii, ktoré sa uskutočnili v priebehu posledných 30 rokov, dokázali, že **znížením LDL-cholesterolu dochádza k zníženiu rizika aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASCVD) o 30 - 40 %**. **Napriek tomu veľká skupina pacientov aj pri účinnej liečbe statínmi stále zostáva v pásme ohrozenia** aterosklerotickými kardiovaskulárnymi ochoreniami. Uvedené „zvýškové“ riziko ASCVD neustále motivuje vedcov k hľadaniu nových liečebných postupov (Wong & Shapiro, 2019). **Zavedenie PCSK-9 inhibítorov do klinickej praxe je preto považované za revolučný krok, ktorý významne posúva hranice liečby dyslipidemií** (Seidah, 2017; Warden et al., 2020).

Podľa odporúčaní European Society of Cardiology (ESC) a European Atherosclerosis Society (EAS) z roku 2019 je možné v závislosti od zvolenej liečby očakávať nasledovné zníženie LDL-cholesterolu:

- **vysoko intenzívna liečba statínmi v monoterapii - zníženie LDL-cholesterolu v priemere okolo 50 %, v kombinácii s ezetimibom okolo 65 %,**
- **liečba PCSK-9 inhibítorom v monoterapii - zníženie LDL-cholesterolu 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).

Uvedené zistenia spolu s ďalšími skutočnosťami viedli tvorcov ESC a EAS odporúčaní k nasledovným záverom v oblasti farmakologickej liečby LDL-cholesterolu (Mach et al., 2020):

- **ak sa nedosahujú stanovené ciele pri maximálnej tolerovanej dávke statínu, odporúča sa pridanie ezetimibu k danému statínu.**
- **u vysoko rizikových pacientov v sekundárnej prevencii, ak sa nedosahujú stanovené cieľové hodnoty LDL-cholesterolu pri maximálnej tolerovateľnej dávke statínu a ezetimibu, odporúča sa**

pridanie PCSK9 inhibítora.

Podobné odporúčanie platí aj pre vysoko rizikových pacientov s familiálnou hypercholesterolémiou. **V skupine pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-cholesterolu v priebehu 4 - 6 týždňov napriek maximálnej tolerovateľnej dávke statínu a ezetimibu, je odporúčaná kombinácia s PCSK9 inhibítorom. Pridanie PCSK9 inhibítora sa odporúča čo najrýchlejšie po príhode, ak je to možné, už počas hospitalizácie.**

Medicínsky význam PCSK-9 inhibítorov môžeme zhrnúť do nasledovných bodov (Sabatine, 2019):

- **PCSK-9 inhibítory môžu v monoterapii znížiť plazmatickú koncentráciu LDL-cholesterolu približne o 60 %.**
- Podľa výsledkov štúdií **PCSK-9 inhibítory významne znižujú riziko veľkých kardiovaskulárnych príhod.**
- **Tento pozitívny efekt je konzistentný aj u pacientov s východiskovými hodnotami LDL-cholesterolu <1,8 mmol/l**, ktorí pri liečbe PCSK-9 inhibítormi dosahujú hodnoty LDL-cholesterolu okolo 0,5 mmol/l, čo je výrazne nižšia hodnota ako cieľová hodnota podľa súčasne platných odporúčaní (*angl. guideline-recommended targets*).
- Publikované štúdie (FOURIER, ODYSSEY Outcomes, SPIRE-1 a SPIRE-2) ukazujú, že **minimálne v dĺžke ich trvania tento pozitívny účinok PCSK-9 inhibítorov nejde na úkor nežiaducich účinkov liečby** - zvýšený výskyt myalgii, zvýšená koncentrácia hepatálnych aminotransferáz v plazme, zvýšená incidencia diabetu alebo nežiaducich neurokognitívnych účinkov.

Literatúra:

1. Akyea, R.K. et al. (2019): *Heart*, 105, 975-981
2. Cokkinos, D.V. et al. (2019): *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 112, 455-458
3. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators (2012): *Lancet*, 380, 581-590
4. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
5. NCZI (2018): *Štatistika hospitalizovaných v Slovenskej republike 2018*, Bratislava, NCZI, 2
6. Sabatine, M.S. (2019): *Nature Rev. Cardiol.*, 16, 155-165
7. Seidah, N. (2017): *Global Cardiol. Sci. Practice*, 2, 1-22
8. Warden, B.A. et al. (2020): *Trends Cardiovasc. Med.*, 30, 179-185
9. White, H.D. et al. (2019): *Eur. Heart J.*, 40, 2801-2809
10. Wong, N.D., Shapiro, M.D. (2019): *Front. Cardiovasc. Med.*, 6, 14