

Je úprava hladiny LDL-cholesterolu prínosná aj vo vyššom veku – čo hovoria klinické štúdie?

Odborná redakcia KARDIO News

Otázka, či existuje veková hranica, za ktorou už znižovanie LDL-cholesterolu nemá klinický význam, zamestnáva odborníkov dlhý čas. Staršie štúdie uvádzali, že u jedincov vo veku ≥ 70 rokov nie je zvýšený LDL-cholesterol spojený so zvýšeným rizikom infarktu myokardu (IM) a aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (AKVO). Ide o staršie štúdie z dôb, keď prevencia a liečba kardiovaskulárnych ochorení nedosahovala dnešné štandardy. Navyše štandardizovaná incidencia infarktu myokardu vzhľadom na vek bola posunutá smerom k mladším vekovým skupinám, preto seniori neboli vždy dostatočne zastúpení v analýzach. Taktiež doba dožitia sa za posledných 30 rokov významne predĺžila (Mortensen & Nordestgaard, 2020).



Odpoveď na uvedenú otázku dáva epidemiologická štúdia z Dánska **Copenhagen General Population Study (CGPS)**. Autori analyzovali údaje **91 131 osôb vo veku 20 - 100 rokov**, ktorí na začiatku sledovania nemali aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie (AKVO) alebo diabetes a neboli liečení statínmi. Nábor pacientov sa uskutočnil v časovom období november 2003 až február 2015 a sledovanie trvalo v priemere $7,7 \pm 3,3$ roka. Počas tohto obdobia dostalo 1 515 osôb infarkt myokardu a 3 389 osôb malo diagnostikované aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie. Výsledky ukázali, že **riziko infarktu myokardu rastie s každým zvýšením LDL-cholesterolu o 1 mmol/l vo všetkých vekových skupinách, hlavne vo veku 70 - 100 rokov (Hazard Ratio HR = 1,34; 95 % CI = 1,27 - 1,41)**. Podobne bol zistený aj **nárast rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia s každým zvýšením LDL-cholesterolu o 1 mmol/l vo všetkých vekových skupinách, a to opäť najvýraznejšie vo veku 70 - 100 rokov (Hazard Ratio HR = 1,16; 95 % CI = 1,12 - 1,21)**, (Mortensen & Nordestgaard, 2020). Uvedená štúdia dokázala, že u ľudí vo veku 70 - 100 rokov **predstavuje zvýšený LDL-cholesterol najvyššie absolútne riziko infarktu myokardu a aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia a preventívne opatrenia na zníženie LDL-cholesterolu majú v tejto vekovej kategórii veľký prínos.**

Tab. č. 1: Výskyt IM prepočítaný na 1 000 pacient-rokov

Veková skupina	Východiskové hodnoty LDL-cholesterol (mmol/l)				
	< 2	2,0 – 2,9	3,0 – 3,9	4,0 – 4,9	≥ 5,0
80 – 100	6,1	6,9	8,7	9,3	13,2
70 – 79	1,0	4,2	5,1	6,5	6,6
60 – 69	1,1	1,6	2,6	3,9	3,1
50 – 59	0,7	1,2	1,6	2,5	3,1
20 – 49	0,1	0,3	0,9	1,9	3,3

Copenhagen General Population Study (CGPS) ukázala, že najväčší úžitok zo znižovania LDL-cholesterolu budú mať osoby vo veku 70 – 100 rokov. Nárast rizika IM a AKVO s vekom je v súčasnosti na základe veľkého množstva štúdií všeobecne akceptovaný poznatok. Táto skutočnosť je dôležitá z pohľadu starnutia populácie. **Uvedené zistenia podporujú koncept kumulatívnej záťaže LDL-cholesterolu počas života a progresívneho zvyšovania rizika AKVO** (Raal & Mohamed, 2020). Tieto fakty sa významne dotýkajú aj Slovenska, kde **k 31. 12. 2019 žilo 575 770 obyvateľov vo veku ≥ 70 rokov, čo predstavuje 10,5 % populácie v tom čase** (NCZI, 2020).

Tab. č. 2: Výskyt AKVO prepočítaný na 1 000 pacient-rokov

Veková skupina	Východiskové hodnoty LDL-cholesterol (mmol/l)				
	< 2	2,0 – 2,9	3,0 – 3,9	4,0 – 4,9	≥ 5,0
80 – 100	26,1	22,4	26,1	25,5	37,1
70 – 79	6,6	11,9	12,5	14,1	14,6
60 – 69	5,1	4,7	5,9	6,1	6,4
50 – 59	2,8	2,6	2,8	4,1	5,4
20 – 49	0,5	0,7	1,5	3,0	4,6

Význam znižovania LDL-cholesterolu u seniorov ≥ 75 rokov potvrdila aj metaanalýza 29 klinických štúdií, z čoho 24 štúdií bolo z iniciatívy *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* a ďalších 5 štúdií bolo priradených individuálne. Do analýzy bolo zahrnutých **244 090 pacientov**, z nich 21 492 (8,8 %) vo veku nad 75 rokov – 11 750 (54,7 %) zo statínových štúdií, 6 209 (28,9 %) zo štúdií s ezetimibom a 3 533 (16,4 %) zo štúdií s PCSK9 inhibítormi. Medián sledovania pacientov sa pohyboval v intervale 2,2 – 6,0 roka. **Výsledky metaanalýzy môžeme zhrnúť do nasledujúcich bodov:**

1. zníženie LDL-cholesterolu o 1 mmol/l znižuje riziko závažných vaskulárnych príhod (zložený parameter – kardiovaskulárna smrť, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda a koronárna revaskularizácia) o 26 % (Risk Ratio RR = 0,74; 95 % CI = 0,61 – 0,89; p = 0,0019),

2. nebol zistený štatisticky významný rozdiel medzi vekovými skupinami ≥ 75 rokov a < 75

rokov (RR = 0,85; 95 % CI = 0,78 – 0,92; $p_{\text{interakcia}} = 0,37$),

3. úžitok zo zníženia LDL-cholesterolu u starších pacientov sa prejavil v každej položke zloženého cieľa - kardiovaskulárna smrť (RR = 0,85; 95 % CI = 0,74 – 0,98), **infarkt myokardu** (RR = 0,80; 95 % CI = 0,71 – 0,87), **cievna mozgová príhoda** (RR = 0,73; 95 % CI = 0,61 – 0,87) a **koronárna revaskularizácia** (RR = 0,80; 95 % CI = 0,66 – 0,96) (Gencer et al., 2020).

Podľa autorov metaanalýzy znižuje **hypolipidemická liečba výskyt kardiovaskulárnych príhod rovnako účinne u seniorov ≥ 75 rokov, ako aj vo vekovej skupine < 75 rokov. Uvedené zistenia boli zapracované do medzinárodných odporúčaní o použití hypolipidemickej liečby vrátane použitia ezetimibu a PCSK9 inhibítorov u seniorov.** Musíme si tiež uvedomiť, že vo vyspelých krajinách má **osoba vo veku 75 rokov očakávané dožitie ešte minimálne ďalších 10 rokov** (Gencer et al., 2020). Pretože absolútne riziko kardiovaskulárnych príhod rastie s vekom, účinná intervencia u seniorov môže znamenať aj výraznejšie zníženie výskytu kardiovaskulárnych príhod v absolútnych číslach v porovnaní s mladšími vekovými skupinami. **Vyššie 80 % fatálnych kardiovaskulárnych príhod pripadá na vekovú skupinu nad 65 rokov** (Raal & Mohamed, 2020).

Zvláštna pozornosť sa venuje PCSK9 inhibítorom vzhľadom na ich postavenie v liečbe dyslipoproteinémií. Svojím účinkom na koncentráciu LDL-cholesterolu umožňujú prekročiť hranice liečby dané statínmi, resp. kombináciou statínov s ezetimibom. **Výsledky z rôznych epidemiologických štúdií v Európe a Kanade ukazujú, že takmer 50 % pacientov, ktorí sú liečení statínmi v monoterapii, nedosahuje požadované cieľové hodnoty LDL-cholesterolu. Uvedená skutočnosť môže mať niekoľko príčin - nižšie dávkovanie statínov v dôsledku rizika objavenia sa nežiaducich účinkov, statínová rezistencia a/alebo nedostatočná adherencia pacientov k liečbe statínmi** (Cokkinos et al., 2019).

Podľa odporúčaní týkajúcich sa liečby dyslipoproteinémií pripravených *European Society of Cardiology (ESC)* a *European Atherosclerosis Society (EAS)* z roku 2019 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 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 až okolo 85 %** (Mach et al., 2020).

Vzhľadom na možné zmeny vo farmakodynamike a farmakokinetike liekov s rastúcim vekom sa u nových liekov robia samostatné analýzy vo vyšších vekových skupinách. V tomto kontexte je cenná analýza štúdie *ODYSSEY OUTCOMES*, ktorá hodnotila pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k intenzívnej liečbe statínmi u pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018). **Výsledky štúdie potvrdili konzistentné zníženie relatívneho rizika zloženého primárneho cieľa MACE (angl. Major Adverse Cardiovascular Event, úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda, hospitalizácie v dôsledku nestabilnej angíny pectoris) a úmrtia zo všetkých príčin:**

1. **nebol zistený rozdiel u pacientov vo vekových skupinách ≥ 65 rokov a < 65 rokov v znížení rizika MACE** (Hazard Ratio HR = 0,78; 95 % CI = 0,68 – 0,91 vs. 0,89; 0,80 – 1,00; $p_{\text{interakcia}} = 0,19$) **a úmrtia zo všetkých príčin** (HR = 0,77; 95 % CI = 0,62 – 0,95 vs. 0,94; 0,77 – 1,15; $p_{\text{interakcia}} = 0,46$),

2. **rovnako aj pri porovnaní vekových skupín ≥ 75 rokov a < 75 rokov nebol zistený rozdiel v znížení rizika MACE** (Hazard Ratio HR = 0,85; 95 % CI = 0,78 – 0,93 vs. 0,85; 0,64 – 1,13; $p_{\text{interakcia}} = 0,19$),

3. **s rastúcim vekom narastá riziko MACE, ale tiež aj zníženie absolútneho rizika v liečbe s PCSK9 inhibítorom alirokumabom** (Sinnaeve et al., 2020).

Ukázalo sa, že **s rastúcim vekom narastal úžitok liečby alirokumabom bez zvýšenia rizika spojeného s liečbou**. Nebol zistený rozdiel vo výskyte nežiaducich účinkov medzi alirokumabom a

placebom v jednotlivých vekových skupinách. **Zníženie LDL-cholesterolu pomocou alirokumabu predstavuje významnú preventívnu intervenciu pre pacientov vo vyššom veku po akútnom koronárnom syndróme.** (Sinnaeve et al., 2020).

Literatúra

1. Cokkinos, D.V. et al. (2019): *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 112, 455—458
2. Gencer, B. et al. (2020): *Lancet*, 396, 1637-1643
3. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
4. Mortensen, M.B., Nordestgaard, B.G. (2020): *Lancet*, 396, 1644-1652
5. NCZI (2020): *Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2019, Národné centrum zdravotníckych informácií, časť T1_2_1*
6. Raal, F.J., Mohamed, F. (2020): *Lancet*, 396, 1608-1609
7. Schwartz, G.G. et al. (2018): *New Eng. J. Med.*, 379, 2097-2107
8. Sinnaeve, P.R. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 2248-2258