Miesto nových hypolipidemických terapií v liečebnom algoritme dyslipidémií podľa konsenzu expertov Americkej kardiologickej spoločnosti ACC z roku 2022 o znižovaní LDL-cholesterolu pomocou nestatínovej liečby a v manažmente rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia

Odborná redakcia KARDIO News

American College of Cardiology (ACC) má dlhú históriu tvorby dokumentov, ktorých cieľom je dopĺňať usmernenia pre klinickú prax a informovať lekárov v oblastiach, v ktorých ešte nie je dostatok údajov, alebo sú nové dôkazy a vyvíjajú sa.



V roku 2013 American College of Cardiology (ACC) a American Heart Association (AHA) vydalo Odporúčania k liečbe vysokej hladiny LDL-cholesterolu a k zníženiu aterosklerotického kardiovaskulárneho rizika (známe ako 2013 ACC/AHA usmernenia o cholesterole).[1]

V súvislosti s novými údajmi o ezetimibe vydalo ACC v roku 2016 dokument Konsenzus expertov American College of Cardiology 2016 o znižovaní LDL-cholesterolu pomocou nestatínovej liečby a o manažmente rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia.[2]

V roku 2017 bola publikovaná štúdia FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), ktorá preukázala, že inhibícia enzýmu proproteín konvertáza subtilizín/kexín typ 9 (PCSK9) evolokumabom u pacientov s preukázaným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (ASKVO) vedie k zníženiu kardiovaskulárneho rizika znížením hladín LDL-cholesterolu (LDL-C).[3]

V roku 2018 bola publikovaná štúdia ODYSSEY Outcomes (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*), ktorá preukázala účinnosť u pacientov so zisteným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením na zníženie kardiovaskulárneho rizika znížením hladiny LDL-C.[4]

Multidisciplinárne odporúčania AHA/ACC z roku 2018 k liečbe vysokej hladiny cholesterolu výrazne spresnili hodnotenie rizika rekurentných aterosklerotických kardiovaskulárnych príhod na úroveň jednotlivého pacienta.[5]

V tomto koncepte vyšli v roku 2019 aj najnovšie odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (ESH)

a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (ESC).[6]

Vzhľadom na to, že od posledných medzinárodných odporúčaní k liečbe dyslipidémií Americká lieková agentúra (*Food and Drug Administration*, FDA) aj Európska lieková agentúra (*European Medicine Agency*, EMA) schválila tri nové nestatínové lieky, kyselinu bempedoovú, evinakumab a inklisiran, Americká kardiologická spoločnosť usúdila, že lekári, pacienti, ako aj platcovia zdravotnej starostlivosti potrebujú poznať stanovisko expertov s cieľom dostať praktické usmernenie, kde je miesto týchto nových terapií v liečebnom algoritme, kým budú vydané novšie medzinárodne odporúčania, ktoré sa pripravujú.

Konsenzus expertov ACC 2022 si dal za cieľ odpovedať na tri kľúčové otázky:

1. v akej populácii pacientov
2. za akých podmienok
3. v akom poradí by sa mali zvážiť najnovšie nestatínové lieky v liečebnom algoritme pacienta s dyslipidémiou.

Najnovšie nestatínové lieky

Kyselina bempedoová je inhibítor adenozíntrifosfát-citrátlyázy (ACL), ktorý znižuje hladinu cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (LDL-C) inhibíciou syntézy cholesterolu v pečeni. Podávanie kyseliny bempedoovej v monoterapii a v kombinácii s inými liekmi modifikujúcimi hladinu lipidov znižuje hladinu LDL-C, cholesterolu s lipoproteínmi s nízkou hustotou (non-HDL-C, *non-high density lipoprotein cholesterol*), apolipoproteínu B (apo B) a celkového cholesterolu (TC, *total cholesterol*) u pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou.

Účinnosť kyseliny bempedoovej sa skúmala v štyroch multicentrických, randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaniach zahŕňajúcich 3 623 dospelých pacientov s hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dislipidémiou, pričom 2 425 pacientov bolo randomizovaných na užívanie kyseliny bempedoovej. Všetci pacienti dostávali kyselinu bempedoovú v dávke 180 mg alebo placebo perorálne jedenkrát denne. V dvoch skúšaniach dostávali pacienti základné liečby modifikujúce hladinu lipidov, ktoré pozostávali z maximálnej tolerovanej dávky statínu spolu s inými liečbami modifikujúcimi hladinu lipidov alebo bez nich. Dve skúšania sa uskutočnili u pacientov so zdokumentovanou intoleranciou statínov. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti vo všetkých skúšaniach fázy 3 bolo priemerné percentuálne zníženie hladiny LDL-C oproti východiskovej hodnote v 12. týždni v porovnaní s placebom. Účinok kyseliny bempedoovej na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol doteraz stanovený.[7]

Evinakumab je rekombinantná ľudská monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na proteín ANGPTL3 a inhibuje ho. ANGPTL3 je člen skupiny proteínov podobných angiopoetínu, ktorý je exprimovaný najmä v pečeni a hrá úlohu pri regulácii metabolizmu lipidov inhibíciou lipoproteínovej lipázy (LPL) a endoteliálnej lipázy (EL). Blokáda ANGPTL3 evinakumabom znižuje TG a HDL-C uvoľnením pôsobenia inhibície ANGPTL3 na LPL, resp. EL. Evinakumab znižuje LDL-C nezávisle od prítomnosti receptora LDL (LDLR) podporou spracovania lipoproteínu s veľmi nízkou hustotou (VLDL) a klírensu zvyškov VLDL proti prúdu tvorby LDL mechanizmom závislým od EL. Klinická účinnosť a bezpečnosť sa skúmala u pacientov s homozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou (HoFH) v štúdii ELIPSE-HoFH. Išlo o multicentrické dvojito zaslepené randomizované placebom kontrolované skúšanie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti evinakumabu v porovnaní s placebom u 65 pacientov s HoFH.

Účinok evinakumabu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol stanovený. [8]

Inklisiran je dvojvláknová, malá interferujúca ribonukleová kyselina (*small interfering ribonucleic acid*, siRNA) znižujúca cholesterol, ktorá je na sense vlákne konjugovaná s trivalentným N-acetylgalaktozamínom (GalNAc) na uľahčenie vychytávania hepatocytmi.

V hepatocytoch využíva inklisiran interferenčný mechanizmus RNA a riadi katalytické štiepenie mRNA pre proproteínovú konvertázu subtilizínu/kexínu typu 9. Tým sa zvyšuje recyklácia a expresia receptorov pre LDL-C na bunkovom povrchu hepatocytov, čo zvyšuje vychytávanie LDL-C a znižuje hladiny LDL-C v obehu.

Účinnosť inklisiranu sa vyhodnotila v troch štúdiách fázy III u pacientov s aterosklerotickou kardiovaskulárnou chorobou (*atherosclerotic cardiovascular disease*, ASCVD) (ischemická choroba srdca, cerebrovaskulárna choroba alebo choroba periférnych artérií, s rizikovými ekvivalentami ASCVD (diabetes mellitus 2. typu, familiárna hypercholesterolémia alebo 10-ročné riziko kardiovaskulárnej udalosti zvýšené o 20 % alebo viac, stanovené podľa Framingham Risk Score alebo prostredníctvom ekvivalentného hodnotenia) a/alebo s familiárnou hypercholesterolémiou (FH)). Pacienti užívali maximálnu tolerovanú dávku statínu buď s inou liečbou upravujúcou lipidy alebo bez nej, a bolo u nich potrebné ďalšie zníženie LDL-C (pacienti neboli schopní dosiahnuť svoje ciele liečby). Približne 17 % pacientov netolerovalo statíny. Pacientom sa podali subkutánne injekcie 284 mg inklisiranu alebo placeba v 1. deň, 90. deň, 270. deň a 450. deň. Pacienti boli sledovaní do 540. dňa.

Účinok inklisiranu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa zatiaľ nestanovil.[9]

Konsenzus expertov ACC 2022 identifikoval vysokorizikové skupiny pacientov, ktoré by mohli mať prínos z nových nestatínových liekov na liečbu dyslipidémie.

Odporúčania k sekundárnej prevencii pre dospelých s ASKVO na maximálne tolerovaných dávkach statínu[10]:

A: Pacienti s ASKVO a veľmi vysokým rizikom ďalšej ASKVO príhody

Cieľ: LDL-C ≤ 1,4 mmol/l a ≥ 50 % zníženie LDL-C

Ak sa nedosiahne optimálne zníženie LDL-C:

1. PCSK9 ihibítory (alirokumab, evolokumab) a/alebo ezetimib v prípade nedosiahnutia cieľa
2. kyselina bempedoová alebo inklisiran

B: Pacienti s ASKVO bez veľmi vysokého rizika ďalšej ASKVO príhody

Cieľ: LDL-C ≤ 1,8 mmol/l a ≥ 50 % zníženie LDL-C

Ak sa nedosiahne optimálne zníženie LDL-C:

1. ezetimib v prípade nedosiahnutia cieľa
2. pridanie alebo zámena za PCSK9 ihibítory (alirokumab, evolokumab) v prípade nedosiahnutia cieľa
3. kyselina bempedoová alebo inklisiran

C: Dospelí s veľmi vysokým KV rizikom alebo bez neho s pravdepodobnou intoleranciou na statíny:

1. PCSK9 ihibítory (alirokumab, evolokumab) a/alebo ezetimib v prípade nedosiahnutia cieľa
2. kyselina bempedoová alebo inklisiran, v prípade nedosiahnutia cieľa
3. evinakumab u homozygotnej familiárnej hypercholesterolémie (HoFH)
4. U niektorých dospelých z vyššie uvedených kategórií, ktorí vyžadujú ešte väčšie zníženie LDL-C na zníženie rizika rekurentnej ASKVO príhody, je možné zvážiť simultánnu kombináciu 2 liekov za

účelom čo najrýchlejšieho zníženia KV rizika. Je možné zvážiť maximálne tolerované dávky statínu s/alebo bez ezetimibu a súčasne PCSK9 ihibítory (alirokumab, evolokumab), alebo maximálne tolerované dávky statínu a ezetimib. (upravené podľa 10).

Kritériá na zaradenie pacientov do kategórie veľmi vysokého rizika* ďalšej ASKVO príhody[10]:

Veľké ASKVO príhody

- Nedávny akútny koronárny syndróm (AKS) (v priebehu posledných 12 mesiacov)
- Prekonaný infarkt myokardu iný ako AKS uvedený vyššie
- Prekonaná cievna mozgová príhoda
- Symptomatické periférne artériové ochorenie (PAO), (anamnéza klaudikačných bolestí s ABI < 0,85 alebo predchádzajúca revaskularizácia či amputácia)

Faktory vysokého rizika

- Vek ≥ 65 rokov
- Heterozygotná familiárna hypercholesterolémia
- Koronárny artériový bypass alebo perkutánna koronárna intervencia v anamnéze mimo veľkých ASKVO príhod
- Diabetes
- Hypertenzia
- Chronické ochorenie obličiek (eGFR 15 – 59 ml/min/1,73 m^2)
- Fajčenie
- Konštantne zvýšené LDL-C ≥ 2,6 mmol/l napriek maximálne tolerovaným dávkam statínu a ezetimibu
- Kongestívne srdcové zlyhanie v anamnéze

*Veľmi vysoké riziko zahŕňa viacnásobné veľké ASKVO príhody alebo 1 veľkú príhodu a viac rizikových faktorov.

V súčasnoti sú PCSK9 ihibítory (alirokumab, evolokumab) preferované ako lieky 1. voľby pre dospelých s ASKVO, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-C na maximálne tolerovaných dávkach statínu vzhľadom na ich bezpečnosť, účinnosť a preukázanú redukciu kardiovaskulárnej morbidity a mortality v štúdiách FOURIER a ODYSSEY Outcomes.[3,4]

Účinok inklisiranu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa skúma v štúdiách ORION-4 a VICTORION-2P, ktorých ukončenie sa predpokladá v roku 2026 a 2027. Avšak vzhľadom na dávkovanie dvakrát ročne je možné inclisiran zvážiť u pacientov so slabou adherenciou k PCSK9 inhibítorom a u pacientov s nežiaducimi účinkami k obidvom PCSK9 inhibítorom.[10]

U pacientov s klinickým ASKVO a veľmi vysokým rizikom by sa v prvom rade malo sledovať čo najväčšie percentuálne zníženie LDL-C a absolútne zníženie LDL-C a non-HDL-C. Avšak u pacientov s pretrvávajúcou hypertriglyceridémiou napriek dodržiavaniu úprav životosprávy a liekov by sa malo postupovať podľa odporúčaní ACC z roku 2021 o liečbe hypertriglyceridémie. Hypertriglyceridémia je spojená so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom a pankreatitídou (najmä u pacientov s hladinami triglyceridov ≥ 5,65 mmol/l (500 mg/dl). Preto je opodstatnená liečba pacientov s klinickým ASKVO a veľmi vysokým rizikom, ktorí majú pretrvávajúcu hypertriglyceridémiu napriek statínovej a nestatínovej hypolipidemickej liečbe.[11]

Literatúra

1. ***Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2014;63:2935–2959***

2. ***Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. J Am Coll Cardiol. 2016;68:92–125.***

3. ***Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–1722.***

4. ***G. Schwartz et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097–2107.***

5. ***Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018. AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/ NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2019;73:285–350.***

6. ***Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. European Heart Journal (2020) 41, 111-188. Dostupné na: doi:10.1093/eurheartj/ehz455***

7. ***Súhrn charakteristických vlastností lieku Nilemdo (online). [cit. 25_02_2023]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_sk.pdf***

8. ***Súhrn charakteristických vlastností lieku Evkeeza (online). [cit. 25_02_2023]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/evkeeza-epar-product-information_sk.pdf***

9. ***Súhrn charakteristických vlastností lieku Leqvio (online). [cit. 25_02_2023]. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/leqvio-epar-product-information_sk.pdf***

10. ***Lloyd-Jones D. et al. 2022 ECDP on Role of Nonstatin Therapies for LDL-C lowering. J Am Col Cardiol 2022(80),14: 1366-1418. Dostupné z: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.07.006***

11. ***Virani SS, Morris PB, Agarwala A, et al. 2021 ACC expert consensus decision pathway on the management of ASCVD risk reduction in patients with persistent hypertriglyceridemia: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021;78:960–993.***

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok