

## Ako zlepšiť manažment hypolipidemickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom – závery projektu EuroPath IV, do ktorého sa zapojilo 530 kardiológov z Európy

*Odborná redakcia KARDIO News*

1

V súčasnosti rastie záujem o kvalitu zdravotníckych služieb, čo zahŕňa poskytovanie efektívnej, bezpečnej starostlivosti zameranej na ľudí, ktorá je včasná, spravodlivá, integrovaná a efektívna. Toto zvýšenie povedomia o kvalite zdravotníckej starostlivosti vysvetľuje, prečo Európska kardiologická spoločnosť (ESC) vo svojich usmerneniach systematicky dopĺňa zverejnenie súboru indikátorov kvality (QI). Tieto indikátory kvality sú konkrétne nástroje vyvinuté na hodnotenie kvality zdravotníckej starostlivosti a nadväzujú na usmernenia týkajúce sa liečby jednotlivých ochorení.<sup>25</sup>

Napriek tomu, že hodnotenia indikátorov kvality z registrov boli publikované, napríklad v manažmente akútneho infarktu myokardu (AMI),<sup>1-4</sup> opatrenia potrebné na dodržanie kontroly kvality sa zvyčajne nerealizujú.<sup>5</sup> Stratégie kontroly kvality rutinne používané v priemysle môžu byť tiež vhodné na implementáciu v sektore zdravotníctva.

V snahe zlepšiť kvalitu manažmentu dyslipidemií u pacientov prijatých pre akútny infarkt myokardu, vznikla iniciatíva „Define Measure Analysis Improve Control“ (DMAIC). Kontrola kvality sa zamerala na dva ciele, identifikované ako indikátory kvality podľa súčasných smerníc ESC, a to predpisovanie statínov s vysokou intenzitou,<sup>6</sup> a podiel

pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty LDL-cholesterolu (LDL-C)<sup>7</sup> do 12 mesiacov po akútnom koronárnom syndróme (AKS).<sup>25</sup>

Nedávne observačné štúdie ukázali, že statíny vysokej intenzity sú široko dostupné a používané iba u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením a **iba 20 % pacientov dosiahne terapeutický cieľ**.<sup>8,9</sup>

Údaje z prieskumu ACS EuroPath IV, do ktorého sa zapojilo 530 európskych kardiológov, boli použité na posúdenie a vyhodnotenie dvoch skúmaných a definovaných indikátorov kvality manažmentu pacientov s dyslipidémiou s akútnym koronárnym syndrómom:

1. predpis statínu (akejkoľvek intenzity) plus ezetimib alebo predpis proproteín inhibítor konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9i) samostatne alebo v kombinácii so statínmi pred prepustením z nemocnice a
2. podiel pacientov, ktorí dosiahli hladinu LDL-C < 1,4 mmol/l počas sledovania.<sup>25</sup>

2

Obidva indikátory kvality sú odvodené z posledných EAS/ESC odporúčaní k manažmentu pacientov s dyslipidémiou na zníženie KV rizika.

Na základe odpovedí z prieskumu EuroPath IV sa analyzoval typ hypolipidemického lieku, intenzita a načasovanie predpisovania.

Projekt ACS EuroPath bol navrhnutý na hodnotenie klinickej praxe hypolipidemickej liečby u pacientov po AKS s cieľom zlepšiť kvalitu lipidového manažmentu a prevencie počas akútnej fázy a počas prvého roku sledovania.<sup>10</sup> Prieskum ACS EuroPath IV sa uskutočnil v roku 2022 a zúčastnilo sa na ňom 530 lekárov, z toho bolo 26 % intervenčných kardiológov a 74 % všeobecných kardiológov, pričom sa zozbierali údaje od 2 650 pacientov s AKS, 35 % od pacientov v akútnej fáze ACS a 65 % od pacientov v následnej (*follow up*) fáze.<sup>25</sup>

Výstup projektu ACS EuroPath IV obsahuje návrhy na zmeny vzhľadom na výsledky nedávnych randomizovaných a observačných štúdií s cieľom zlepšiť manažment

hypolipidemickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom tak, aby zmeny boli v súlade s usmerneniami ESC, použiteľné za primerané náklady a úsilie, s minimálnym narušením rutínnej praxe a aby bolo preukázané, že sú bezpečné a efektívne.<sup>25</sup>

Klinická prax vzhľadom na manažment hypolipidemickej liečby u pacientov s AKS v európskych krajinách podľa prieskumu EuroPath IV je nasledujúca:

- dosiahnutie cieľovej hodnoty LDL-C je jednou z priorít popri odvykaní od fajčenia a kontroly diabetu u pacientov po AKS
- ak ide o ciele LDL-C, 68 % kardiológov očakáva zníženie LDL-C o > 50 % a 42 % očakáva dosiahnutie hladiny 1,4 mmol/l
- časový rámec na dosiahnutie týchto cieľov bol u 54 % do 3 mesiacov u 92 % do 6 mesiacov
- hypolipidemická liečba bola predpísaná počas hospitalizácie v 99 % prípadov a zahŕňala v 75 % prípadov vysoko intenzívne statíny, v monoterapii u 44 %, v kombinácii s ezetimibom u 29 % a v kombinácii s PCSK9i v 2 % prípadov
- prvá kontrolná návšteva sa u pacientov v akútnej fáze AKS uskutočnila v priemere o 16 týždňov
- hlavnou zmenou v hypolipidemickej liečbe počas nasledujúcich návštev bolo zvýšenie intenzity liečby, avšak nie v intenzite statínovej terapie, ale skôr v **zavedení kombinovanej liečby** s ezetimibom (až 36 %) a/alebo s PCSK9i (do 20 %).<sup>25</sup>

3

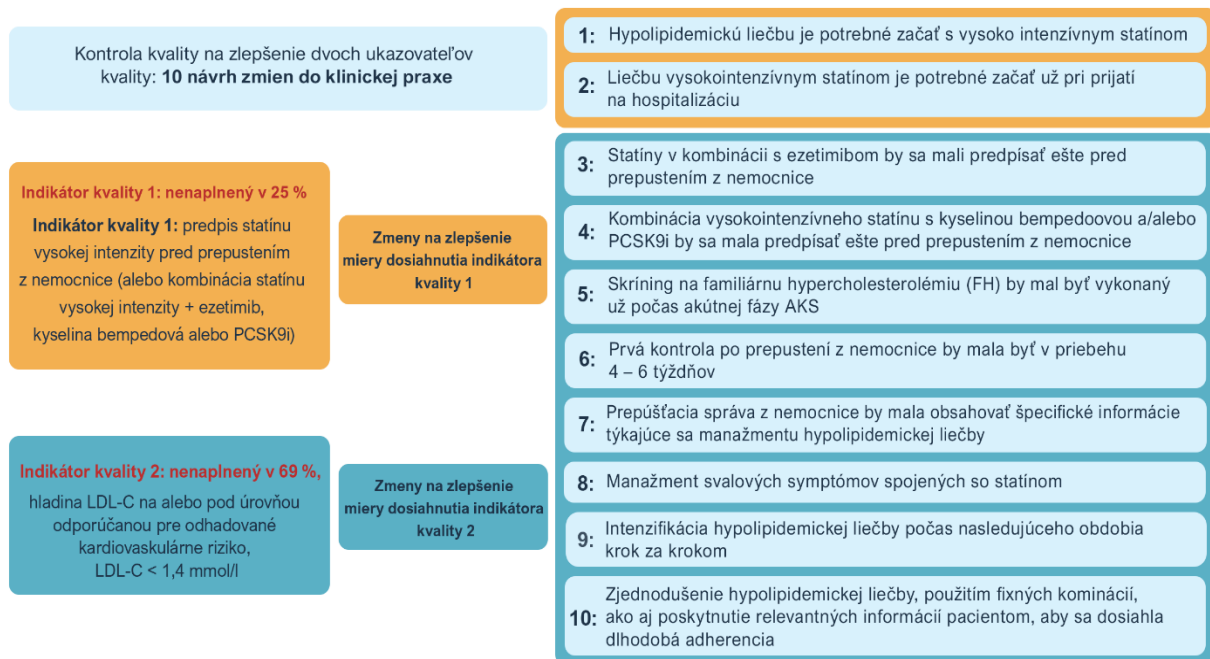
Na základe analýzy výsledkov prieskumu EuroPath IV bolo vypracovaných 10 návrhov na zlepšenie manažmentu hypolipidemickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (*obr. 1*)<sup>25</sup>:

1. **Hypolipidemickú liečbu je potrebné začať s vysoko intenzívnym statínom, a to bez ohľadu na východiskovú hodnotu LDL-C.** Ak ide o pacientov s anamnézou intolerancie statínov vysokej intenzity, je možné opätovné nasadenie iným statínom vysokej intenzity, príp. použitie monoterapie statínmi nízkej/strednej intenzity v kombinácii s ezetimibom, aby sa dosiahlo zníženie LDL-C porovnateľné so statínmi s vysokou intenzitou.

2. **Liečbu vysokointenzívnym statínom je potrebné začať už pri prijatí na hospitalizáciu.** Smernice ESC odporúčajú začať so statínmi vysokej intenzity „čo najskôr“, čo by sa malo interpretovať „pri prijatí“.
3. **Statíny v kombinácii s ezetimibom by sa mali predpísať ešte pred prepustením z nemocnice.** Stratégia zahŕňajúca prvotíniovú liečbu kombináciou statínov s vysokou intenzitou + ezetimib v zmysle „*Strike Early and Strike Strong*“ („zasiahnite skoro a zasiahnite silno“) sa teraz navrhuje v klinickom konsenzuálnom vyhlásení Asociácie pre akútnu kardiovaskulárnu starostlivosť v spolupráci s Európskou Asociáciou preventívnej kardiológie a Kardiologickej pracovnej skupiny pre kardiovaskulárnu farmakoterapiu pri ESC.<sup>12</sup>
4. **Nedávne dôkazy z randomizovaných štúdií ukázali, že kyselina bempedoová buď v monoterapii alebo v kombinácii s ezetimibom je schopná dosiahnuť ďalšie zníženie LDL-C<sup>13-16</sup> a zlepšenie klinických výsledkov.** Kyselina bempedoová je obzvlášť účinná u pacientov so statínmi v nízkej alebo žiadnej intenzite. Zníženie LDL-C monoterapiou kyselinou bempedoovou je okolo 25 % u pacientov bez predchádzajúcej liečby statínmi a okolo 18 % pri užívaní statínov. **Kombinácia vysokointenzívneho statínu s kyselinou bempedoovou a/alebo PCSK9i by sa mala predpísať ešte pred prepustením z nemocnice.**
5. **Skríning na familiárnu hypercholesterolémiu (FH) by mal byť vykonaný už počas akútnej fázy AKS.**
6. **Prvá kontrola po prepustení z nemocnice by mala byť v priebehu 4 – 6 týždňov.** Načasovanie prvej kontroly po prepustení nie je explicitne uvedené v usmerneniach ESC, nie je ani uvedený typ poskytovateľa zdravotnej starostlivosti, ktorý má byť preferovaný (všeobecný lekár alebo kardiológ), ale 4 – 6 týždňov po zavedení hypolipidemickej liečby, alebo po akejkoľvek zmene hypolipidemickej liečby navrhnutá ako vhodný časový rámec.<sup>11</sup> Prínos 4- až 6-týždňovej kontroly je trojaký, a to kontrola tolerancie, dodržiavania a účinnosti.

7. **Prepúšťacia správa z nemocnice by mala obsahovať špecifické informácie týkajúce sa manažmentu hypolipidemickej liečby**, ako napr. úroveň rizika pacienta, aké cieľové hladiny LDL-C by mal pacient dosiahnuť, načasovanie prvej kontroly, a tiež stratégiu na intenzifikáciu hypolipidemickej liečby a informácie o potrebe rehabilitácie.
8. **Manažment svalových symptómov spojených so statínom (SAMS):** svalové symptómy spojené so statínom sú hlavnou príčinou intolerancie statínov a hlavný dôvod deeskalácie intenzity statínovej liečby, prerušenia alebo nedodržiavania liečebného režimu. **Svalové symptómy spojené so statínmi sa v randomizovaných štúdiách uvádzajú u 9 % pacientov, avšak v observačných štúdiách až u 17 % pacientov.**<sup>18</sup> Kyselina bempedoová ponúka alternatívu k statínom.<sup>13,14,19,20</sup> **Po akomkoľvek znížení intenzity statínu alebo po prechode zo statínu na kyselinu bempedoovú je pravdepodobná nedostatočná účinnosť, ktorú možno kompenzovať pridaním ezetimibu<sup>21</sup> a/alebo PCSK9i.<sup>20,22</sup>**
9. **Intenzifikácia hypolipidemickej liečby počas nasledujúceho obdobia krok za krokom; použitie PCSK9i, keď sa cieľové hladiny LDL-C nedosiahnu napriek kombinácii statínov a ezetimibu.** Rutinné predpisovanie kombinovanej terapie statín plus ezetimib pred prepustením z nemocnice môže znížiť počet nasledujúcich návštev a ďalším krokom optimalizácie hypolipidemickej liečby by potom bolo pridanie kyseliny bempedoovej a/alebo PCSK9i, ak je to potrebné.
10. **Zjednodušenie hypolipidemickej liečby použitím fixných kombinácií, ako aj poskytnutie relevantných informácií pacientom, aby sa dosiahla dlhodobá adherencia:** Medzi pacientmi liečenými PCSK9i v reálnej klinickej praxi v Európe bolo prerušenie liečby PCSK9i zriedkavé a väčšina pacientov dosiahla cieľové hladiny LDL-C.<sup>17,23</sup> **Len čo je liečba optimalizovaná, hoci je dobre tolerovaná, častou príčinou neadherencie je strach z vedľajších účinkov súvisiacich s „príliš nízkou“ hladinou LDL-C napriek veľkému množstvu údajov preukazujúcich bezpečnosť a lepšiu klinickú prevenciu pred ďalšími AKS príhodami, keď je LDL-C < 0,9 mmol/l.<sup>24</sup>**

Obr. 1: Zhrnutie záverov prieskumu EuroPath IV. Upravené podľa Schiele F. et al., 2023.



Záver z prieskumu EuroPath IV. na zlepšenie manažmentu hypolipidemickej liečby u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom by sa dali zhrnúť do stratégie „*Fire to Target*“ („strielať na cieľ“), čo znamená **zavedenie včasnej intenzifikácie hypolipidemickej liečby pomocou statínov, ezetimibu, kyseliny bempedoovej a proproteínu inhibítora konvertázy subtilizín/kexín typu 9** ako algoritmu na rutinnú aplikáciu v každodennej klinickej praxi.<sup>25</sup>

### Literatúra

1. Schiele F, Gale CP, Simon T, Fox KAA, Bueno H, Lettino M, et al. The 2020 ESC-ACVC quality indicators for the management of acute myocardial infarction applied to the FAST-MI registries. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:207–215.
2. Zusman O, Bebb O, Hall M, Dondo TB, Timmis A, Schiele F, et al. International comparison of acute myocardial infarction care and outcomes using quality indicators. *Heart* 2019;105:820–825.
3. Aktaa S, Yadegarfar ME, Wu J, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Quality of acute myocardial infarction care in England and Wales during the COVID-19 pandemic: linked nationwide cohort study. *BMJ Qual Saf* 2022;31:116–122.
4. Bebb O, Hall M, Fox KAA, Dondo TB, Timmis A, Bueno H, et al. Performance of hospitals according to the ESC ACCA quality indicators and 30-day mortality for acute myocardial infarction: national

cohort study using the United Kingdom Myocardial Ischaemia National Audit Project (MINAP) register. *Eur Heart J* 2017;38:974–982.

5. Schiele F. After the success of 'quality indicators' season 1, it is time for the sequel: 'quality assurance'. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;11:806–807.
6. Schiele F, Aktaa S, Rossello X, Ahrens I, Claeys MaJ, Collet JP, et al. 2020 update of the quality indicators for acute myocardial infarction: a position paper of the Association for Acute Cardiovascular Care: the study group for quality indicators from the ACVC and the NSTEMI-ACS guideline group. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:224–233.
7. Aktaa S, Gencer B, Arbelo E, Davos CH, Désormais I, Hollander M, et al. European Society of Cardiology quality indicators for cardiovascular disease prevention: developed by the working group for cardiovascular disease prevention quality indicators in collaboration with the European Association for Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:1060–1071.
8. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovassini P, Bray S, Kiru G, et al. EU-wide cross-sectional observational study of lipid-modifying therapy use in secondary and primary care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279–1289.
9. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirrakhimov E, Reiner Ž, Rydén L, et al. Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis* 2019;285: 135–146.
10. Landmesser U, Pirillo A, Farnier M, Jukema JW, Laufs U, Mach F, et al. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: the ACS patient pathway project. *Atheroscler Suppl* 2020;42:e49–e58.
11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188.
12. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, Halvorsen S, Hassager C, Huber K, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022;11:939–949.
13. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019;8:e011662.
14. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277:195–203



15. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019;380:1022–1032.
16. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, Bloedon LT, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:1780–1788.
17. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43:830–833.
18. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43:3213–3223.
19. Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE, Cho L, Grobbee DE, Kastelein JJ, et al. Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021;235:104–112.
20. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: the GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1580–1590.
21. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022;400:380–390.
22. Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP, Cornier M-A, Duell PB, Hohenstein B, et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016;37:3588–3595.
23. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2022;146:1109–1119.
24. Karagiannis AD, Mehta A, Dhindsa DS, Virani SS, Orringer CE, Blumenthal RS, et al. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur Heart J*. 2021;42: 2154–2169
25. Schiele F. et al. Quality control to improve LDL-cholesterol management in patients with acute coronary syndromes based on the ACS EuroPath IV project. *Eur Heart J: Acute Cardiovascular Care* (2023) 00, 1–9