

# Komentár k odporúčaniam ACC/AHA (ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol)

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.<sup>1</sup>, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc., FESC<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Metabol KLINIK, s. r. o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, Bratislava

<sup>2</sup>II. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Via pract., 2014, 11(2): 74–75

V priebehu ostatných troch rokov sa odborníkom venujúcim sa prevencii kardiovaskulárnych (KV) ochorení dostalo do rúk viacej odporúčaní postavených na najnovších poznatkoch medicíny založených na dôkazoch.

V roku 2011 boli publikované európske EAS/ESC (European Atherosclerosis Society/ European Society of Cardiology) odporúčania na manažment dyslipidémii (1), ako aj konsenzus EAS venovaný non-LDL dyslipidémii (2), nasledovaný v roku 2012 európskymi odporúčaniami na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení v klinickej praxi (3). V tom istom roku boli publikované v Cardiology Letters aj komentáre slovenských odborníkov k uvedeným odporúčaniam (4).

V priebehu roku 2013 aj americké odborné spoločnosti ACC (American College of Cardiology) a AHA (American Heart Association) publikovali tri dôležité dokumenty zamerané na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení. Prvý bol venovaný intervenciám týkajúcich sa životného štýlu (5), druhý bol vypracovaný aj v spolupráci s obezitologickou spoločnosťou a bol zameraný na manažment nadhmotnosti a obezity (6).

Tretím dokumentom bola dlho očakávaná aktualizácia NCEP/ATP III panelu z roku 2004 – ACC/AHA odporúčania na liečbu zvýšených koncentrácií krvného cholesterolu za účelom zníženia aterosklerotického kardiovaskulárneho rizika u dospelých osôb (ACC/AHA Guidelines on the Treatment of Blood Cholesterol) (7). K týmto odporúčaniam mali výhrady dve ďalšie dôležité americké odborné spoločnosti (US National Lipid Association a American Association of Clinical Endocrinologists), ktoré boli publikované v ich vyhláseniach.

Po rozsiahlej diskusii (aj v rámci predstaviteľov európskych odborných spoločností venujúcich sa ateroskleróze) EAS publikovala vyhlásenie (8), v ktorom podporuje v európskej klinickej praxi používanie odporúčaní ESC/EAS publikovaných v roku 2011.

Súčasná odporúčania na manažment dyslipidémii, ako európske (ESC/EAS), tak aj americké, (ACC/AHA) **zdôrazňujú význam znižovania LDL-cholesterolu (LDL-C) v kardio-cerebrovaskulárnej prevencii a prvotínovou liečbou** sa u pacientov v sekundárnej (pacienti s veľmi vysokým a vysokým

rizikom), ale aj v primárnej prevencii stávajú **statíny**. Máme k dispozícii dostatok dôkazov z humánnej epidemiológie, mechanistických štúdií, štúdií na zvieracích modeloch, z humánnych genetických štúdií, ale najmä z intervenčných klinických štúdií.

Statíny majú, na základe dlhoročných skúseností z klinických štúdií a klinickej praxe, veľmi silnú pozíciu vďaka zníženiu kardiovaskulárnej morbidity a mortality, ako aj celkovej mortality naprieč širokým spektrom pacientov (nediabetikov i diabetikov). Dnes vieme, že intenzifikovaná terapia statínmi vedie k ďalšej redukcii KV príhod v porovnaní s terapiou štandardnými dávkami statínov.

Ako európske, tak aj americké odporúčania zhodne zdôrazňujú **dôležitosť a nutnosť stratifikácie rizika**.

V nových amerických odporúčaníach sú identifikované štyri skupiny osôb, ktoré môžu profitovať zo statínovej liečby: osoby s klinicky manifestovaným aterosklerotickým KV ochorením, osoby s LDL-C > 4,9 mmol/l (190 mg/dL), 40 – 75-roční diabetici s LDL-C 1,8 – 4,9 mmol/l (70 – 189 mg/dL) bez klinicky manifestovaného aterosklerotického KV ochorenia a osoby bez klinicky manifestovaného aterosklerotického KV ochorenia alebo nediatetici s LDL-C 1,8 – 4,9 mmol/l a odhadovaným 10-ročným KV rizikom  $\geq 7,5\%$ .

V európskych odporúčaníach EAS/ESC sú definované štyri skupiny osôb podľa celkového KV rizika: osoby s veľmi vysokým rizikom (SCORE riziko  $\geq 10\%$ ), vysokým rizikom (SCORE riziko  $\geq 5\%$  a < 10%), stredným rizikom (SCORE riziko  $\geq 1\%$  a < 5%) a nízkym rizikom (SCORE riziko < 1%).

Od skupiny KV rizika závisí aj razancia ďalších preventívnych opatrení.

Podľa EAS/ESC odporúčaní zvažujeme liečbu LDL-C v primárnej prevencii pri vysokom alebo veľmi vysokom riziku a/alebo u osôb so stredným rizikom ak majú LDL-C  $\geq 2,5$  mmol/l (100 mg/dL) napriek dodržiavaniu režimových opatrení.

V amerických ACC/AHA odporúčaníach je statínová liečba odporúčaná v primárnej prevencii u osôb s rizikom vzniku KV príhody 7,5% bez ohľadu na koncentráciu LDL-C (podľa tabuliek SCORE to zodpovedá 2,5% riziku KV mortality v nasledujúcich 10 rokoch).

Dôsledkom takéhoto rozhodnutia môže byť vysoký nárast osôb starších ako 40 rokov s nutnosťou celoživotnej liečby statínmi. Aj keď liečbu statínmi považujeme za bezpečnú, je treba zvážiť možnosť nárastu potenciálnych nežiaducich účinkov statínov v tak obrovskej populácii.

V roku 2010 bola publikovaná metaanalýza 13-tich RCT (randomizovaných klinických štúdií), do ktorých bolo zahrnutých 91 440 osôb, z ktorých u 4 270 vznikol diabetes mellitus (DM) počas 4-ročného sledovania (2 226 bolo na liečbe statínom a 2 052 na kontrolnej liečbe). Liečba statínmi bola spojená s 9% zvýšením rizika incidencie DM 2. typu (9). Riziko sa zvyšuje u pacientov s ďalšími rizikovými faktormi ako napríklad abdominálnou obezitou, túto populáciu v súčasnosti považujeme za epidemický problém. Nekontrolované používanie statínovej liečby v tejto populácii, v širokom meradle bez ovplyvnenia životného štýlu, môže následne vyústiť v ďalší nárast vysokorizikovej populácie diabetikov 2. typu.

Odporúčania ACC/AHA používajú nový model na odhad celkového KV rizika. V súčasnosti nemáme údaje porovnávajúce tento nový model so SCORE systémom používaným v Európe, ktorý vychádza z európskej populácie, ktorá sa podobá populácii v našej klinickej praxi. Preto sa v Európe odporúča používať na odhad KV rizika tabuľky SCORE (respektíve pokiaľ sú dostupné údaje, tak ich národné verzie, napríklad Česká republika má k dispozícii údaje z projektu MONICA).

ACC/AHA odporúčania odlišujú iba dva prístupy k liečbe: veľmi intenzívna a menej intenzívna (konvenčná) liečba statínmi. Nie sú odporúčané žiadne cieľové hodnoty pre LDL-C. Tento zjednodušený prístup môže viesť k obmedzeniu potenciálu súčasných znalostí, ktoré máme v KV prevencii.

V európskych odporúčaníach sú cieľové hodnoty pre LDL-C dané na základe posúdenia celkového KV rizika u konkrétneho pacienta. V reálnom živote samozrejme neliečime čísla, ale pacienta. Napriek tomu sú cieľové hodnoty v klinickej praxi dôležitou pomôckou, ktorá uľahčuje komunikáciu lekára s pacientom a zlepšuje compliance. V súčasnosti sa kladie významný dôraz na individuálny prístup k pacientovi (či už v liečbe arteriálnej hypertenzie, diabetes mellitus

alebo dyslipidémie), ktorý dokážeme lepšie a presnejšie zúročiť pokiaľ máme definované cieľové hodnoty.

Na monitoring intenzifikovanej statínovej liečby a kontrolu adherencie sa v dokumente ACC/AHA používa zníženie LDL-C o 50 %. U pacientov s vysokým rizikom pri nedosahovaní tohto cieľa to môže byť dôvod na zvýšenie dávky statínov, respektíve zváženie prídavnej liečby podľa individuálneho zváženia lekára.

V odporúčaní EAS/ESC je 50 % pokles koncentrácie LDL-C oproti vstupným hodnotám považovaný za optimálny cieľ u pacientov s veľmi vysokým rizikom, u ktorých nie sme schopní dosiahnuť cieľovú hodnotu pre LDL-C < 1,8 mmol/l.

Pri porovnaní amerických a európskych odporúčaní môžeme smelo povedať, že európske odporúčania majú všeobecne širší prístup k dyslipidémiam, zatiaľ čo americké odporúčania sú zamerané výlučne na statínovú liečbu v KV prevencii.

Zabúdajú na ďalšie možnosti hypolipidemické (kombinačnej) liečby u pacientov s vysokým KV rizikom na vysokých dávkach statínov, ako aj u pacientov s perzistujúcou aterogénnou dyslipidémiou s pretrvávajúcím vysokým reziduálnym rizikom napriek dosahovaniu cieľov pre LDL-C.

Aj klinická prax nám potvrdzuje, že iba nízke percento vysokorizikových pacientov dosahuje cieľové hodnoty pre LDL-C (pri maximálnych alebo pri maximálne tolerovaných dávkach statínov). Súčasne však existuje skupina pacientov, u ktorých napriek dosahovaniu cieľových hodnôt LDL-C ostáva vysoké KV reziduálne riziko. Špecifickou skupinou vysokorizikových pacientov sú diabetici 2. typu, u ktorých napriek maximalistickej statínovej liečbe ostáva vysoké reziduálne riziko rozvoja nielen makrovaskulárnych, ale aj mikrovaskulárnych komplikácií.

Veľké epidemiologické a observačné štúdie, ako aj metaanalýzy (od konca 80-tych rokov minulého storočia až po súčasnosť) jasne dokázali, že zvýšené hladiny TAG (nalačno i postprandiálne), ako aj znížené hodnoty HDL-C sú spojené so zvýšeným KV rizikom.

V priebehu roku 2013 boli publikované ďalšie práce, ktoré podčiarkli význam lipoproteínov bohatých na TAG a ich remnantných častíc vo vzťahu k reziduálnemu makrovaskulárnemu riziku. Varbo et al., publikovali zaujímavú genetickú štúdiu, ktorá potvrdila význam hladiny TAG vo vzťahu k ischemickej chorobe srdca. V ďalšom výskume sa potvrdila nezávislosť tohto vzťahu od HDL-C. Najnovšie diskutované údaje sa týkajú asociácie remnantných lipoproteínových častíc s chronickým subklinickým zápalom (10, 11).

Hoci novinky týkajúce sa ovplyvnenia HDL-C sú menej impresívne, treba si pripomenúť, že máme údaje o vzťahu nízkeho HDL-C k ischemickej chorobe srdca, čo viedlo aj k jeho zaradeniu do rizikových tabuliek SCORE v Európe.

V nedávnom období publikované „neúspešné“ klinické štúdie – AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes), HPS2-THRIVE (Heart Protection Study 2 – Treatment of HDL to reduce the Incidence of Vascular Events), ILLUMINATE s torcetrapibom, dal-OUTCOMES s dalcetrapibom nám dali jasne najavo, že efekt na KV riziko sa neodvíja iba od plazmatických hladín HDL-C. Populácia HDL častíc je veľmi heterogénna v závislosti od pôvodu, veľkosti, zloženia, štruktúry a biologickej funkcie a naše pochopenie týkajúce sa všetkých súvislostí je ďaleko od komplexnosti. Súčasný výskum je zameraný na koncept kvality alebo funkčnosti HDL častíc vo vzťahu k potenciálnej ateroprotektivitě. Musíme si však počkať na čas, kým sa tieto poznatky dostanú do klinickej praxe.

V európskych odporúčaní sa viac do hĺbky rieši problematika familiárnej hypercholesterolémie, kombinovanej hyperlipidémie, pacientov s cievnou mozgovou príhodou a diabetom mellitom.

Viac do hĺbky sa rieši i liečba (aj kombinačná) nestatínovými hypolipidémikami. Voľbu do kombinácie so statínom predstavujú ezetimib (na dosiahnutie cieľových hodnôt pre LDL-C) a fenofibrát (ovplyvnenie aterogénnej dyslipidémie).

Fenofibrátové štúdie FIELD (Fenofibrate and Event Lowering in Diabetes) a ACCORD-Eye (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Eye) nám prinášajú dôkazy o možnostiach ovplyvnenia mikrovaskulárnych komplikácií u diabetikov 2. typu. Na základe výsledkov týchto štúdií bol v Austrálii fenofibrát schválený ako prídavná terapia na prevenciu progresie včasných štádií diabetickej retinopatie. Vo Veľkej Británii sa táto liečba už dostala do algoritmov manažmentu diabetikov. Nedávno boli publikované nové poznatky zo štúdie REALIST Microvascular Study zameranej na vplyv aterogénnej dyslipidémie na riziko diabetickej nefropatie.

Treba poznamenať, že využívanie kombinačnej liečby v našej klinickej praxi je stále veľmi nízke.

Z novinek je v II/III fáze klinického skúšania selektívny PPAR $\alpha$  modulátor (SPPAR $\alpha$ ) K-877, ktorý vedie k lepšiemu ovplyvneniu aterogénnej dyslipidémie ako fenofibrát, s nižším počtom nežiaducich udalostí.

Potenciál budúcnosti vidíme aj v liečbe monoklonálnymi protilátkami proti PCSK9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9). Publikované klinické štúdie s alirocumabom a evolocumabom poukazujú aj na ovplyvnenie reziduálneho KV rizika. Okrem redukcie LDL-C, dochádza aj k poklesu non-HDL-C, TAG, ako aj lipoproteínu (a). V štúdií OSLER (Open-Label Study of Long-term Evaluation Against LDL-C) s evolocumabom nedošlo k výskytu závažných nežiaducich udalostí, avšak potrebujeme jasné údaje o bezpečnosti z dlhotrvajúcich štúdií. Kľúčovú otázku,

či sa efekt tejto hypolipidemickéj liečby premietne do zníženia KV morbidity a mortality, prinesú v časovom horizonte piatich rokov prospektívne štúdie ODYSSEY OUTCOMES s alirocumabom a FOURIER s evolocumabom.

V nových amerických odporúčaní chýba stanovisko zamerané na liečbu pacientov starších ako 75 rokov, pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, kombinovanou hyperlipoproteinémiou, pacientov s intoleranciou statínov, ako aj mladších vysokorizikových pacientov pod 40 rokov.

## Literatúra

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217(1):3–46.
2. Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, et al. For the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J*. 2011;32:1345–61.
3. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635–1701.
4. Dukát A, Filipová S, Fábryová L. Komentár SKS k Odporúčaniam Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej asociácie pre ateriosklerózu pre liečbu dyslipidémii. *Cardiology letters*. 2012;21(4):285–287.
5. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013.
6. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society. *Circulation*. 2013.
7. Expert Dyslipidemia Panel, Grundy SM. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia. *J Clin Lipidol*. 2013;7(6):561–565.
8. Catapano AL, Chapman MJ, De Backer G, et al. Comment to the position paper on global recommendations for the management of dyslipidemia developed by the International Atherosclerosis Society (IAS). *Atherosclerosis*. 2014;233(2):508–509.
9. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375:735–742.
10. Fruchart J CH, Davignon J, Hermans MP, et al. Residual macrovascular risk in 2013: what have we learned? *Cardiovascular Diabetology*. 2014;13:1–17.
11. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:427–436.

## MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

Metabol KLINIK, s. r. o.

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy  
látkovej premeny a výživy  
Špecializovaná lipidologická ambulancia  
MED PED centrum  
Cukrová 3, 811 08 Bratislava  
lfabryova@metabolnik.sk

