

Novinky v ESC/EAS odporúčaníach 2019 pre manažment dyslipidémii

MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.^{1,2}

¹MetabolKLINIK, s. r. o., Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Bratislava

²Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied, Bratislava

Aj keď uplynuli iba tri roky od publikovania ESC/EAS odporúčaní zameraných na manažment dyslipidémii, 31. augusta 2019 boli vzhľadom na nahromadenie nových dôkazov zosumarizované a vydané nové odporúčania. Nové odporúčania ESC/EAS 2019 poskytujú dôležité novinky a rady týkajúce sa manažmentu pacientov s dyslipidémiami, ktoré by mali klinikom umožniť účinnú a bezpečnú redukciiu kardiovaskulárneho rizika prostredníctvom modifikácie lipidového spektra – dôležitého rizikového faktora rozvoja aterosklerózy. Cieľom odporúčaní je uľahčiť komunikáciu profesionálov s jednotlivcami o ich kardiovaskulárnom riziku a benefitoch prijatia a udržiavania zdravého životného štýlu, ale aj mimoriadne včasnej modifikácie poruchami metabolizmu lipidov sprostredkovaného kardiovaskulárneho rizika. Článok sumarizuje najdôležitejšie zmeny, ktoré sa bezprostredne dotýkajú našej dennej klinickej praxe.

Kľúčové slová: lipidy, rizikové faktory, primárna a sekundárna prevencia, cieľové hodnoty pre LDL-cholesterol, rizikové skupiny, liečba statínmi, kombinovaná hypolipidemická liečba, lipoproteín(a)

News in ESC/EAS recommendations 2019 for dyslipidemia management

Although only three years have elapsed since the publication of the ESC/EAS recommendations on dyslipidemia management, 31 August 2019 new recommendations were summarized and issued due to the accumulation of new evidence. The new ESC/EAS recommendations on lipid management 2019 provide important news and advice on the management of patients with dyslipidemia, which should allow clinicians to effectively and safely reduce cardiovascular risk through modification of the lipids – an important risk factor for the development of atherosclerosis. The aim of the recommendations is to facilitate the communication of professionals with individuals about their cardiovascular risk and benefits of adopting and maintaining a healthy lifestyle, as well as timely modification by cardiovascular risk-mediated lipid metabolism disorders. The article summarizes the most important changes that directly affect our daily clinical practice.

Key words: lipids, risk factors, primary and secondary prevention, target values for LDL-cholesterol, risk groups, statin therapy, combination hypolipidemic therapy, lipoprotein(a)

Via pract., 2019;16(6):242-246

Úvod

Ostatné odporúčania Európskej kardiologickej spoločnosti (European Society of Cardiology – ESC) a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (European Atherosclerosis Society – EAS) boli prezentované v roku 2016 (1). Na základe nových poznatkov a vedomostí vyplývajúcich z recentne publikovaných štúdií vznikla potreba aktualizácie uvedených odporúčaní. 31. augusta 2019 boli v Paríži na kongrese ESC, ktorý sa konal spolu so Svetovým kardiologickým kongresom, zverejnené nové EAS/ESC odporúčania pre manažment dyslipidémii 2019 (2). Legitímnou otázkou je, čo sa v nových odporúčaníach zmenilo v porovnaní s odporúčaniami z roku 2016 a ktoré kľúčové momenty ovplyvnili tieto zmeny.

Nové dôkazy z kardiovaskulárnych štúdií a mendelovských randomizačných štúdií

Nové údaje z observačných štúdií, randomizovaných kontrolovaných štúdií a mendelovských randomizačných štúdií znovu jednoznačne poukázali na príčinnú súvislosť medzi LDL-cholesterolom a aterosklerózou podmienenou kardiovaskulárnym ochorením (ASCVD) (3, 4).

V rokoch 2017 a 2018 boli publikované výsledky dvoch veľkých prelomových kardiovaskulárnych štúdií s humánnymi monoklonálnymi protilátkami – inhibítormi pro-proteín konvertázy subtilisín-kexín typu 9 (iPCSK9) – evolokumab a aliokumab.

Pridanie iPCSK9 k intenzívnej statínovej liečbe viedlo k ďalšiemu absolút-

nemu zníženiu LDL-cholesterolu (LDL-C), čo bolo spojené s ďalšou významnou redukciiou kardiovaskulárnych (KV) príhod u pacientov s ASCVD a akútnym koronárnym syndrómom (AKS). Súhrnná analýza výsledkov štúdie FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) s evolokumabom bola publikovaná v NEJM (2017) (5). V marci 2018 počas kongresu ACC (American College of Cardiology) v Orlande boli prezentované výsledky štúdie ODYSSEY Outcomes (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) s aliokumabom (publikované v NEJM 2018) (6).

Aj keď existuje množstvo otvorených otázok (podrobne boli rozo-

brané v dostupných literárnych zdrojoch (7), výsledky obidvoch štúdií potvrdzujú, že ďalšie znižovanie LDL-C vedie k zníženiu reziduálneho rizika ASCVD u vysokorizikových pacientov. Doslova menia hypotézu týkajúcu sa LDL-C – „čím nižšie, tým lepšie“ – na realitu a potrebu každodenného života.

Podskupinové analýzy štúdií FOURIER (evolokumab) a ODYSSEY OUTCOMES (alirokumab) dodali klinikom kľúčové dôkazy, ktoré skupiny pacientov majú najväčší benefit z pridania PCSK9 inhibitorov. Špecificky ide o pacientov vo veľmi vysokom riziku vzniku rekurentných príhod, s extenzívnejšou kardiovaskulárnou aterosklerózou alebo vyšším globálnym KV rizikovým skóre (8, 9, 10, 11, 12, 13).

V štúdiu IMPROVE-IT (Examining Outcomes in Subjects With Acute Coronary Syndrome: Vytorin vs Simvastatin) bola porovnávaná kombinácia statínu s inhibítorom resorpcie cholesterolu ezetimibom s monoterapiou statínom vo vysoko rizikovej skupine chorých hospitalizovaných pre akútny koronárny syndróm. V agresívnejšie liečenej skupine chorých sa dosiahli cieľové hladiny LDL-C v priemere 1,4 mmol/l. V celom súbore pacientov sa v skupine s kombinačnou liečbou statín/ezetimib pozorovala signifikantná, i keď relatívne malá redukcia primárneho kompozitného výsledku o 6 % (14). V podskupine 4 933 diabetikov boli dosiahnuté finálne hodnoty LDL-C v priemere 1,3 mmol/l a pozorovalo sa signifikantné zníženie primárneho výsledku o 15 %, takže táto post-hoc analýza naznačila väčší relatívny prínos redukcie LDL-C u jedincov s akútnym koronárnym syndrómom a diabetes mellitus v porovnaní s nediabetikmi (15).

Štúdie FOURIER a ODYSSEY Outcomes spolu so štúdiou IMPROVE-IT doplnili údaje, ktoré nám doposiaľ chýbali pre pridanie nestatínovej liečby (ezetimib alebo iPCSK9) k intenzívnej statínovej liečbe. Cieľom je dosiahnutie nižších hladín LDL-C, ako boli odporúčané doposiaľ, aj s dosiahnutím nižšieho výskytu kardiovaskulárných endpointov (menej infarktov myokardu, menej cievnych mozgových príhod atď.), bez zvýšenia výskytu nežiaducich

Tabuľka 1. Pacienti zaradení do kategórie veľmi vysokého a vysokého rizika podľa EAS/ESC odporúčaní 2019 (podľa 2)

Kategória veľmi vysokého rizika	Zdokumentované aterosklerózu podmienené KV ochorenie (ASCVD), buď klinicky, alebo jednoznačne potvrdené zobrazovacími metódami (predchádzajúci AKS, stabilná angína pectoris, koronárna revaskularizácia, mozgová príhoda, tranzitórny ischemický atak, periférne arteriálne ochorenie. Zobrazovacími metódami jednoznačne zdokumentované nálezy, o ktorých je známe, že predpovedajú klinické udalosti, ako je významný sklerotický plát pri koronárnej angiografii alebo CT definované viacnásobným koronárnym ochorením s postihnutím dvoch hlavných epikardiálnych artérií > 50 % stenóza) alebo ultrazvuk karotíd Diabetes mellitus (DM) s poškodením cieľového orgánu, ≥ 3 hlavné rizikové faktory alebo skorý nástup DM1T trvajúceho > 20 rokov Závažné chronické ochorenie obličiek (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²) Vypočítané SCORE ≥ 10 % pre 10-ročné riziko smrteľnej KV príhody Familiárna hypercholesterolémia s ASCVD alebo s iným hlavným rizikovým faktorom
Kategória vysokého rizika	Markantne zvýšené jednotlivé rizikové faktory, najmä celkový cholesterol > 8 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l alebo krvný tlak $\geq 180/110$ mmHg Pacienti s FH bez iných hlavných rizikových faktorov Pacienti s DM bez poškodenia cieľového orgánu, s trvaním DM ≥ 10 rokov alebo inými ďalšími rizikovými faktormi Mierne chronické ochorenie obličiek (eGFR 30 – 59 ml/min/1,73 m ²) Vypočítané SCORE ≥ 5 % a <10 % pre 10-ročné riziko smrteľnej KV príhody

udalostí alebo intolerancie statínov v skupine pacientov na kombinovanej intenzifikovanej hypolipidemickej liečbe. Odzrkadlilo sa to aj v nových odporúčaníach, v ktorých sa zdôrazňuje význam kombinovanej hypolipidemickej liečby.

Vďaka mendelovským randomizačným štúdiám (4) máme viac vedomostí o vplyve genetických variantov na hladiny LDL-C, ako aj na celoživotné riziko rozvoja ischemickej choroby srdca (IChS). V konečnom dôsledku by včasná liečba týchto pacientov viedla k redukcii rizika klinických komplikácií spojených s ASCVD.

Sú zmeny v kategóriách rizika?

V usmerneniach ESC/EAS 2019 ostávajú 4 kategórie rizika. Do skupiny pacientov s veľmi vysokým rizikom patria pacienti s dokumentovaným ASCVD, diabetici s poškodením cieľového orgánu, pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou s ASCVD alebo iným závažným rizikovým faktorom a pacienti so závažným chronickým ochorením obličiek. Novinkou v odporúčaníach je vytvorenie podkategórie tzv. „super rizika“, ktorá sa vzťahuje na pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí majú veľmi vysoké riziko recidivujúcich udalostí (ďalšia vaskulárna príhoda do 2 rokov, nie nevyhnutne rovnakého typu ako prvá udalosť) pri maximálnej tolerovanej liečbe statínmi. V odborných kruhoch sa

diskutuje najmä o tom, prečo sa nevytvorila nová kategória „super rizika“, ale títo pacienti ostávajú v „podkategórii“ veľmi vysokého rizika. Kategória pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom je vyšpecifikovaná v tabuľke 1.

Aké sú zmeny v cieľových hodnotách pre LDL-cholesterol u pacientov s veľmi vysokým a vysokým kardiovaskulárnym rizikom?

Hladiny LDL-C by sme mali čo najviac znížiť, aby sme zabránili rozvoju KV ochorenia, najmä u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom (tabuľka 1). Pacienti zaradení do uvedených kategórií rizika by mali dosahovať nasledovné cieľové hodnoty pre LDL-C. Pre pacientov s veľmi vysokým rizikom je cieľová hodnota LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. Nový cieľ pre LDL-C u vysokorizikových pacientov má podporu v najnovších údajoch z metaanalýz a štúdií s vysokými dávkami statínov a iPCSK9 (5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Názor autorov, že prevažná väčšina týchto vysokorizikových pacientov sa môže dostať na túto úroveň LDL-C pomocou vysokých dávok statínu a ezetimibu, ostáva, vzhľadom na naše skúsenosti z klinickej praxe, diskutabilná. U vysokorizikových pacientov je cieľ LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C, čo je v oboch prípadoch

Tabuľka 2. Nové ciele pre LDL-C vo všetkých kategóriách KV rizika (podľa 2)

Kategória	Cieľ pre LDL-C (mmol/l)
Veľmi vysoké riziko (10-ročné riziko KV úmrtia > 10 %)	LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám
Veľmi vysoké riziko (výskyt 2. vaskulárnej príhody do 2 rokov nie nevyhnutne rovnakého typu ako prvá udalosť)	LDL-C < 1,0 mmol/l
Vysoké riziko (10-ročné riziko KV úmrtia 5 – 10 %)	LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám
Stredné riziko (10-ročné riziko KV úmrtia 1 – 5 %)	LDL-C < 2,6 mmol/l
Nízke riziko (10-ročné riziko KV úmrtia < 1 %)	LDL-C < 3,0 mmol/l

oveľa agresívnejšie ako v predchádzajúcich odporúčaniach, v ktorých bola cieľová hodnota pre LDL-C menej ako 2,5 (resp. 1,8 mmol/l) alebo 50 % redukcia LDL-C. Rozdiel medzi „a“ a „alebo“ sa môže javiť ako veľmi jemná zmena, ktorá ale pre niektorých pacientov znamená naozaj veľa. Napríklad, ak má vysoko rizikový pacient LDL-C 1,5 mmol/l, čo je tesne nad cieľom 1,4 mmol/l, potom podľa nových odporúčaní, v ktorých sa súčasne požaduje 50 % redukcia LDL-C, by to znamenalo pokles LDL-C na 0,75 mmol/l. Do tejto skupiny pacientov patrí väčšina diabetikov – budeme schopní u našich pacientov takéto cieľové hodnoty LDL-C dosiahnuť? V súčasnosti máme dostatok vedomostí o tom, že zníženie rizika je priamo úmerné rozsahu redukcie LDL-C. Tieto ciele posilňujú názor, že čím nižší je LDL-C, tým účinnejšia je prevencia KV ochorení u týchto vysoko rizikových pacientov.

Ako sme spomínali vyššie, novinkou v odporúčaniach je uznanie skutočnosti, že pacienti s akútnym koronárnym syndrómom majú veľmi vysoké riziko recidivujúcich udalostí. Pokiaľ sa u pacientov vyskytne ďalšia vaskulárna príhoda do 2 rokov (nie nevyhnutne rovnakého typu ako prvá udalosť) pri maximálnej tolerovanej liečbe statínmi, môžeme zväziť cieľ pre LDL-C < 1,0 mmol/l (tabuľka 2).

Kombinovaná hypolipidemická liečba

Na dosiahnutie cieľových hodnôt pre LDL-C sa v kategórii „super“ rizika, veľmi vysokého rizika a vysokého rizika odporúča kombinovaná hypolipidemická liečba (intenzifikovaná statínová liečba, v kombinácii najprv s ezetimibom a potom iPCSK9). U pacientov s AKS by sme mali zväziť prídanie iPCSK9 zavčas po

udalosti (ideálne už počas hospitalizácie). Ak u týchto pacientov nedosiahneme cieľové hodnoty pre LDL-C ani po 4 – 6 týždňoch napriek maximálnej tolerovanej kombinovanej liečbe statínmi a ezetimibom, odporúča sa prídanie iPCSK9.

Čo je nového z pohľadu manažmentu hypertriacylglycerolémie?

V nových odporúčaniach ESC/EAS 2019 je posilnená potreba odhadu celkového kardiovaskulárneho rizika, potreba manažmentu všetkých kardiovaskulárnych rizikových faktorov, nielen LDL-C. Liečba statínmi naďalej ostáva liečbou prvej voľby pri hypertriacylglycerolémii (TAG > 2,3 mmol/l).

Omega-3 mastné kyseliny (ω -3 MK) majú KV benefity a odporúčajú sa v terapii hypertriacylglycerolémie. Známý je antiarytmický efekt ω -3 MK, efekt na redukciiu plazmatických TAG, na zníženie krvného tlaku, zníženie agregácie trombocytov, zlepšenie vaskulárnej reaktivity aj protizápalové účinky. Exaktný mechanizmus pôsobenia ω -3 MK však stále nie je objasnený, predpokladáme, že ich hypolipidemický efekt je spôsobený redukciiou hepatálnej lipogenézy, zvýšenou oxidáciou MK a potlačením sekrécie VLDL.

EAS/ESC 2019 odporúčania zohľadnili nové dôkazy zo štúdie REDUCE-IT (A Study of AMR101 to Evaluate Its Ability to Reduce Cardiovascular Events in High Risk Patients with Hypertriglyceridemia and on Statin) a odporúčajú ω -3 mastné kyseliny (najmä eikosapentaenovú kyselinu (EPA) 2-krát 2 g denne) u vysokorizikových pacientov s trvalo zvýšenými TAG (1,5 – 5,6 mmol/l) napriek liečbe statínmi s dobre kontrolovaným LDL-C. Do štúdie

bolo zaradených 8 179 pacientov (s pre-existujúcim KV ochorením, diabetici aspoň s jedným ďalším rizikovým faktorom). Pri liečbe EPA došlo k poklesu hladiny TAG o 18 % (z 2,44 na 2,0 mmol/l). Primárny endpoint (KV mortalita, nefatálny infarkt myokardu – IM, nefatálna cievna mozgová príhoda – CMP, koronárna revaskularizácia alebo nestabilná angína pectoris) bol signifikantne znížený o 25 % v porovnaní s placebom. Znížená bola aj incidencia KV mortality, IM a CMP. Avšak keby bola v štúdiu použitá ako placebo látka s neutrálnym efektom na LDL-C, rozdiel medzi skupinami by bol nižší (16).

U vysokorizikových pacientov s cieľom LDL-C s TAG > 2,3 mmol/l sa môže do kombinácie so statínom zväziť podávanie fenofibrátu alebo bezafibrátu (v SR máme dostupný fenofibrát).

Vývoj selektívnych modulátorov PPAR α (SPPARM) ponúkne zrejme nový terapeutický prístup v blízkej budúcnosti. Predklinické a klinické štúdie vyselektovali K877 – pemafibrát na základe výrazného zníženia TAG, remnantného cholesterolu, apo C-III so znížením postprandiálnej lipémie, priaznivého protizápalového efektu, vplyvu na glykemickú kontrolu a inzulínovú senzitivitu, bezpečnostného profilu (neovplyvňuje hladiny kreatinínu a hepatálne testy), zvýšenia efluxu cholesterolu z makrofágov do HDL. Momentálne prebieha veľká medzinárodná multicentrická viac ako 5-ročná štúdia PROMINENT (The Pemafibrate to Reduce cardiovascular Outcomes by reducing triglycerides IN diabetic patiENTS), ktorá hodnotí pemafibrát v prevencii veľkých KV príhod u diabetikov 2. typu v primárnej a sekundárnej prevencii (10 000 pacientov) s TAG \geq 2,26 mmol/l a HDL-C \leq 1,03 mmol/l na statínovej liečbe s cieľom poskytnúť odpovede na doposiaľ nezodpovedané otázky (17).

Dôležitosť lipoproteínu(a)

V ostatnom čase nám narástol počet dôkazov z epidemiologických a mendelovských randomizačných štúdií podporujúcich príčinný vzťah lipoproteínu (a) – Lp(a) – k ischemickej chorobe srdca. Nové EAS/ESC 2019 odporúčania radia odmerať Lp(a) najmenej raz u kaž-

dého človeka s cieľom identifikovať osoby s veľmi vysokými hladinami Lp(a) (> 430 nmol/l). U jedincov s veľmi vysokou hladinou Lp(a), s geneticky podmienenou poruchou metabolizmu lipidov, pravdepodobne existuje celoživotné vysoké riziko rozvoja ASCVD, podobne ako to je u pacientov s heterozygotnou familiárnou hypercholesterolémiou. Meranie hladiny Lp(a) môže pomôcť pri klasifikácii osôb, ktoré sa nachádzajú na hranici stredného a vysokého rizika. Dôležitosť Lp(a) zdôrazňuje aj skutočnosť, že čoskoro budeme mať k dispozícii nové lieky špecificky ovplyvňujúce Lp(a) (III. fáza klinického skúšania u pacientov s vysokým a veľmi vysokým rizikom). Súčasné možnosti liečby vysokého Lp(a) sú obmedzené na iPCSK9, o ktorých sa dokázalo, že v priemere znižujú hladiny Lp(a) o 25 – 30 % s/alebo bez liečby statínmi (18, 19, 20).

Nutnosť laboratórnej kontroly dosahovania cieľových hodnôt LDL-C a ďalších lipidových parametrov

Znovu sme sa uistili o tom, že americký prístup „fire and forget“ (paľba a zabudnutia), t. j. nasadenia hypolipidemickej liečby, bez vykonávania kontroly dosahovania cieľových hodnôt LDL-C nemá zmysel. Meranie hladín LDL-C má svoj význam nielen v kontrole dosahovania cieľov, ale najmä v udržaní spolupráce pacientov, ktorí bez takejto kontroly majú skôr tendenciu prestať užívať hypolipidemicnú liečbu (2).

Primárna verzus sekundárna prevencia

Ďalšou významnou zmenou v nových odporúčaniach je odstránenie rozdielu medzi primárnou a sekundárnou prevenciou. Pacient v sekundárnej prevencii bude mať zvyčajne vyššie riziko, ale rovnaké riziko môže mať aj pacient v primárnej prevencii s prítomnosťou viacerých rizikových faktorov. Klinické štúdie ukazujú, že nie je rozdiel v benefite statínov medzi primárnou a sekundárnou prevenciou, dôležitá je však úroveň rizika. Výnimkou sú staršie osoby (viac ako 75 rokov), u ktorých máme všeobecne slabšie dôkazy pre užívanie statínov v primárnej prevencii. Liečba statínmi

sa v primárnej prevencii odporúča podľa stupňa rizika u starších ľudí vo veku ≤ 75 rokov. O liečbe statínmi v rámci primárnej prevencie môžeme uvažovať u osôb starších (viac ako 75 rokov), pokiaľ sú vo vysokom alebo veľmi vysokom riziku. Liečbu statínom začíname nízkou dávkou pri existencii významného poškodenia obličiek a/alebo existencii vysokého potenciálu liekových interakcií u polymorbídnych pacientov a potom titrujeme smerom nahor, aby sa dosiahli cieľové hodnoty pre LDL-C (2).

Intolerancia statínov, statínmi indukovaná myopatia

Revízií sa podrobila aj časť ESC/EAS usmernení zaoberajúca sa intoleranciou statínov. V observačných štúdiách boli často hlásené nežiaduce udalosti v podobe statínmi indukovanej myopatie, pravdepodobne v dôsledku „nocebo“ efektu. Nocebo efekt je opakom placebo efektu. Prejavuje sa, keď ľudia očakávajú, že liečba zhorší ich zdravotný stav a ten sa v dôsledku ich očakávania skutočne zhorší. Placebom kontrolované randomizované štúdie však jasne ukazujú, že skutočná intolerancia statínov býva zriedkavá. V praxi zistíme, že zmena statínu, zníženie dávky a pridanie ezetimibu sú prístupy, ktoré umožnia väčšine pacientov užívať určitú formu terapie statínmi.

Odporúčania majú aj novú časť zameranú na bezpečnosť agresívneho znižovania LDL-C (zamerané na veľmi nízke koncentrácie LDL-C).

Možnosti reklasifikácie rizika (kardiovaskulárne zobrazovacie metódy a biomarkery)

Ďalšie novinky v odporúčaniach ESC/EAS 2019 sa dotýkajú nových spôsobov vyhodnotenia rizika a možnej reklasifikácie rizika pomocou kardiovaskulárnych zobrazovacích metód (arteriálna ultrasonografia, CT hodnotenie kalciového skóre koronárnych artérií – CAC) a biomarkero. Stanovenie skóre CAC pomocou CT môže byť užitočné pri rozhodovaní o liečbe u pacientov v nízkom alebo strednom riziku rozvoja ASCVD. Pokiaľ majú pacienti veľmi nízke CAC skóre, môžeme s istotou povedať, že majú veľmi nízke riziko rozvoja KV ochorenia. Pokiaľ ide

o biomarkery, v odporúčaniach sa uvádza, že apo B je významným markerom rizika u pacientov s hypertriacylglycerolémiou, s diabetes mellitus a obezitou (prítomnosť aterogénnej dyslipidémie s relatívne normálnymi hodnotami LDL-C, ale s vyšším hladinami TAG) (2).

Ďalšie revidované alebo nové koncepty

Zápal, liečba statínmi vo vyššom veku, nákladová efektívnosť hypolipidemickej liečby, to sú len niektoré z ďalších revidovaných alebo nových konceptov ESC/EAS odporúčaní 2019. Odporúčania sa nezameriavajú iba na farmakologický prístup modifikácie lipidového spektra, ale odporúčajú aj celoživotný komplexný prístup (zdravý životný štýl) k redukcii rizika ASCVD.

Záver

Nové ESC/EAS odporúčania 2019 pre manažment dyslipidémii zdôrazňujú, že nižší LDL-C je lepší a absolútna redukcia LDL-C má významný klinický prínos. Dôkazy z mendelovských randomizačných štúdií sú rozhodujúce pri včasnej indikácii hypolipidemickej liečby, čo v konečnom dôsledku môže v dlhodobom horizonte znamenať použitie menej intenzívnej terapie v budúcnosti. S novými, prísnejšími cieľmi pre LDL-C prichádza aj znovuzpoznanie dôležitosti kombinovanej hypolipidemickej terapie u vysoko a veľmi rizikových pacientov (statín, ezetimib, iPCSK9). Ďalšími zásadnými krokmi sú vhodná implementácia týchto odporúčaní do každodennej klinickej praxe a zabezpečenie dodržiavania liečby samotnými pacientmi.

Literatúra

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 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). Eur Heart J. 2016;37(39):2999-3058. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
2. Mach F, Baigent C, Chapman Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. ehz455. Available from: <<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>. Published: August 31, 2019.
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies.

- A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459-2472.
4. Benn M, Nordestgaard BG. From genome-wide association studies to Mendelian randomization: novel opportunities for understanding cardiovascular disease causality, pathogenesis, prevention, and treatment. *Cardiovasc Res*. 2018;114:1192-208.
 5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376:1713-22.
 6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. for the ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379:2097-2107. DOI: 10.1056/NEJMoa1801174.
 7. Fábryová Ľ. Otvorené otázky z kardiovaskulárnych štúdií FOURIER a ODYSSEY Outcomes. *AtheroRev*. 2018;3(3)209-212.
 8. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017;390:1962-71.
 9. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(12):941-950. Available from: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30313-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30313-3)>.
 10. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. *Circulation*. 2018;138:756-66.
 11. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk). *Circulation*. 2018;137:338-50.
 12. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:618-28.
 13. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 18. pii: S0735-1097(19)33921-X. doi: 10.1016/j.jacc.2019.03.013. [Epub ahead of print].
 14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
 15. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Benefits of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus. *Circulation*. 2018;137(15):1571-1582. Available from: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030950>>.
 16. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380:11-22.
 17. Pradhan AD, Paynter NP, Everett BM et al. Rationale and design of the Pemaibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes (PRO-MINENT) study. *Am Heart J*. 2018;206:80-93.
 18. Kamstrup PR. Lipoprotein(a): the common, likely causal, yet elusive risk factor for cardiovascular disease. *J Lipid Res*. 2017;58:1731-2.
 19. Tsimikas S, et al. NHLBI Working Group recommendations to reduce lipoprotein(a)-mediated risk of cardiovascular disease and aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:177-92.
 20. Ray KK, et al. Lipoprotein(a) reductions from PCSK9 inhibition and major adverse cardiovascular events: Pooled analysis of alirocumab phase 3 trials. *Atherosclerosis*. 2019 Jun 8. pii: S0021-9150(19)31353-X. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.896. [Epub ahead of print].

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

MetabolKLINIK, s. r. o.,
 Ambulancia pre diabetológiu,
 poruchy látkovej premeny a výživy
 Cukrová 3, 811 08 Bratislava
 lfabryova@metabolklinik.sk

