

Comment on 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias

Komentár k odporúčaniam ESC/EAS z roku 2016 pre manažment dyslipidemií

Pella D¹, Rašlová K²

¹I. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice, Slovenská republika

Odporúčania ESC/EAS z roku 2016 pre manažment dyslipidemií sumarizujú a hodnotia všetky dôkazy v danej problematike dostupné v čase kreovania ich manuskriptu (teda do roku 2015 a prvých mesiacov roku 2016). Dokument bol po zložitom recenznom procese publikovaný 27. augusta 2016 (1).

Hlavným cieľom týchto odporúčaní je poskytnúť informácie pri výbere najlepšieho manažmentu pre každého individuálneho pacienta s jeho osobitým profilom, so zreteľom na možný výsledok tejto stratégie spolu s pomerom benefitov a rizík týkajúcich sa diagnostického, ale aj terapeutického procesu. Zjednodušene - odporúčania by mali pomáhať v každodennom rozhodovaní ako pomôcť pacientom s dyslipidemiou. Napokon, platí to nielen v slovenských podmienkach, finálne rozhodnutie lekára závisí od posúdenia komorbidít, laboratórnych parametrov a výsledkov ostatných vyšetrení toho-ktorého pacienta, a od limitácií (najmä ekonomických) daných poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti.

Je len málo takých oblastí medicíny, kde vyšlo v ostatnom čase tak veľa odporúčaní – navzájom sa prelínajú odporúčania na prevenciu kardiovaskulárnych ochorení, manažment artériovej hypertenzie či dyslipidémie, alebo len aterosklerózy. Rovnako ako v mnohých iných oblastiach ide o odporúčania európske, ale i odporúčania americké (často navyše britské či kanadské).

Predkladané preložené vreckové odporúčania predstavujú len výňatok z rozsiahleho podrobného textu, voči ktorému je ťažké mať zásadné výhrady, keďže predstavuje konsenzus špičkových odborníkov dvoch významných odborných

spoločností – ESC (European Society of Cardiology) a EAS (European Atherosclerosis Society). Určite nie sú len akýmsi vedeckým súhrnom, ale je vidieť, že sa na dokumente podieľali aj odborníci z rutínnej klinickej praxe s dostatočným vedeckým backgroundom, čo tento materiál predurčuje pre široké praktické použitie – ide o koncízne prepojenie vedy s klinickou praxou.

Možno nemá veľký zmysel, aby sme skrátili to, čo nájdete v priloženej slovenskej verzii vreckových odporúčaní. Preto uvádzame niekoľko myšlienok a otázok, na ktoré sa pokúsime odpovedať.

Najprv terminologické zamyslenie. V anglosaskej literatúre, ale aj v bežnej „doktorskej hantírke“ sa používa termín „triglyceridy“. Chemici odporúčajú, že správne je hovoriť o triacylglyceroloch. Istý čas existovala polemika o správnosti termínu artériová alebo „arteriálna“ hypertenzia. Tu jestvuje všeobecná zhoda – slovensky je správny termín artériová hypertenzia. Ale dalo by sa podobne hovoriť o mnohých ďalších diagnózach (látkach, či funkciách) a dnes jazykovedci konštatujú (alebo pripúšťajú) v niektorých prípadoch ako správne používať obidva tvary – napríklad sú to monoklonové protilátky alebo monoklonálne protilátky. Obidva výrazy sa považujú za rovnocenné a správne. Preto sme sa rozhodli hovoriť v našom slovenskom preklade o „triglyceridoch“. Triglyceridoch pre tých, ktorí tento termín používajú v medicíne, či už v diagnostike alebo pri liečbe. Zároveň však „neprotestujeme“ ani proti simultánnemu používaniu termínu triacylglyceroly.

Z ¹I. internej kliniky UPJŠ LF a UNLP Košice a ²Koordináčného centra pre FHLP, SZU, Bratislava, Slovenská republika
Do redakcie došlo dňa 15. septembra 2017; prijaté dňa 16. septembra 2017

Adresa pre korešpondenciu: prof. MUDr. Daniel Pella, PhD., I. Interná klinika, Centrum excelentnosti pre výskum aterosklerózy, UPJŠ Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Trieda SNP 1, 040 11 Košice, Slovenská republika, e-mail: daniel.pella@upjs.sk

SCORE systém (Systemic Coronary Risk Estimation) existuje už dlhé roky a prirôvania ku semaforom so zeleným či červeným svetlom už poznajú aj naši študenti medicíny a možno aj mnohí laici so záujmom o kardiovaskulárnu prevenciu. Dovolíme si pripomenúť, že modelov na výpočet kardiovaskulárneho rizika existuje celý rad (**Framingham, PROCAM, ASSIGN, Q-Risk, Reynolds, CUORE, Globorisk a iné**).

Na hodnotenie celkového 10-ročného rizika fatálnej aterosklerotickej príhody je aj v najnovších odporúčaní naďalej **systém SCORE**, ktorého prednosťou je to, že **môže byť rekalibrovaný na použitie pre rôzne populácie**. V 2016 ESC/EAS Guidelines SCORE hodnotí „kumulatívne“ riziko, kým v predchádzajúcich 2011 ESC/EAS Guidelines sa hodnotilo „absolútne“ riziko (2). Žiaľ, ani v jednom z týchto dokumentov sa nevysvetľuje detailne čitateľovi to, že **absolútne (kumulatívne) riziko vyjadruje rozdiel v incidencii KV mortality v skupine exponovaných osôb v porovnaní so skupinou neexponovaných**.

Podobne relatívne riziko (RR), ktoré sa odporúča hodnotiť u mladších osôb (zhruba vo veku pod 40 rokov). **RR je vyjadrené pomerom incidencie ochorenia v exponovanom a neexponovanom súbore**.

V nových odporúčaní systém SCORE naďalej **používa pri vyhodnotení rizika fatálnych KV príhod hladinu celkového cholesterolu**. V porovnaní s vydaním z roku 2011 sa to nezmenilo ani na LDL cholesterol, ani na non-HDL cholesterol alebo pomer celkového cholesterolu ku HDL cholesterolu.

Domnievame sa, že to stojí za zamyslenie. **Je hladina celkového cholesterolu cieľom liečby?** Uvádza sa v niektorých indikačných obmedzeniach na Slovensku? Nie. **Primárnym terapeutickým cieľom** (v zhode s predchádzajúcimi odporúčaniami) **je výlučne hladina LDL cholesterolu**. Dnes už neobstoja konštatovanie, že ide o nákladnejšie alebo nedostupnejšie vyšetrenie. Prekvapuje, že riziko SCORE stále používa jednu pomerne „všeobecnú hodnotu“ (málo hovoriacu o celkovej aterogenicite), ktorou je celkový cholesterol.

Považujeme za dôležité pri výpočte KV rizika podľa tabuliek SCORE zdôrazniť, že uvádzané percentá rizika sa týkajú len fatálnych KV príhod. Tí, ktorí si nezvyknú pozrieť to, čo je „**písané drobným písmom**“, sa nedozvedia, že **pre výpočet rizika fatálnych aj nefatálnych kardiovaskulárnych príhod dohromady je potrebné percento rizika v tabuľkách SCORE u žien vynásobiť 4x a u mužov 3x** (vhodné je upozornenie najmä pre pacientov s predpokladanou nižšou compliance k navrhovaným liečebným opatreniam).

Spomenuli sme, že najnovšie guidelines boli písané v priebehu roku 2015 a 2016. **Prečo zostala pre veľmi vysoko rizikových pacientov cieľová hodnota pre LDL-C „len“ pod 1,8 mmol/l, je ťažké komentovať niekoľkými vetami**. Americké odporúčania dokonca nepoužívajú žiad-

ne čísla a podobne v ideálnej komunite, kde by existovali len múdri lekári, vzdelaní pacienti a bohatí poskytovatelia zdravotnej starostlivosti, domnievame sa, že tieto arbitrárne čísla by sme možno tiež nepotrebovali. **Budúcnosťou by mala byť personalizovaná medicína a v tomto kontexte hodnota pod 1,8 mmol/l spĺňa svoj zmysel, pretože môže znamenať napríklad nielen 1,79 mmol/l, ale napríklad aj 0,45 mmol/l**. Ide len o to, čo potrebujeme u toho-ktorého pacienta dosiahnuť. Ostáva teda ponechaná možnosť pre lekára rozhodnúť sa, ako nízko je potrebné ísť u individuálneho pacienta.

Žiaľ, nežijeme v ideálnej komunite. Ba práve naopak, lekári sú postihovaní len za vyššiu preskripciu ako je priemer a naopak postihy „sa neujdu“ tým, ktorí liečia lacno a nedostatočne. Preto pri poznaní výsledkov posledných klinických štúdií (napríklad **IMPROVE IT**) by si veľmi vysoko riziková skupina pacientov zaslúžila aj hodnotu LDL cholesterolu aspoň pod 1,4 mmol/l (3). Nehovoriac o nedávno publikovanej štúdií **FOURIER** (ktorej výsledky však neboli známe v čase príprav týchto odporúčaní), ktorá dokázala, že aj pokles LDL cholesterolu na extrémne nízke hodnoty (0,5 mmol/l) nie je spojený s nárastom nežiaducich účinkov, ale naopak, vedie k lepším klinickým výsledkom (4).

Náš komentár k ďalšej skutočnosti: **Európa sa zjednotila s Amerikou v cieľovej hodnote pre LDL cholesterol v kategórii vysokého KV rizika** – v nových odporúčaní je to **hodnota pod 2,6 mmol/l**, v starších odporúčaní to bolo 2,5 mmol/l (*poznámka*, dôvodom je zrejme ľahší prepočet 2,6 mmol/l = 100 mg/dl).

Máme dostatok dôkazov o zvýšenom KV riziku u pacientov s nízkym HDL cholesterolom a/alebo zvýšenými hladinami triglyceridov. Pravdou je tiež aj skutočnosť, že **veľké klinické štúdie (napríklad FIELD, ACCORD) neprinesli očakávané výsledky**, teda benefit z pridania fenofibrátu. Ako by aj mohli – napokon sa ukázalo, že v týchto štúdiách u pacientov s diabetom bolo inkludovaných menej ako 20 % pacientov s nízkym HDL a vysokými triglyceridmi (5, 6). Rozhodujúca bola prítomnosť diabetu a pomerne prekvapivou bola skutočnosť, že len nízke percento inkludovaných pacientov malo aterogénnu dyslipidémiu, ktorá by mala byť typická práve pre diabetikov. Neprekvapili však **retrospektívne analýzy týchto štúdií vykonané s podskupinami pacientov so zníženým vstupným HDL cholesterolom a zvýšenými triglyceridmi, ktoré signifikantný kardiovaskulárny benefit fibrátov potvrdili**.

Nové odporúčania pre hypertriglyceridémie hovoria len o „zvážení“ liečby fibrátmi. Na ich základe by mal dostať ako úvodnú liečbu statín aj ten pacient, ktorý má napríklad trojnásobne zvýšené triglyceridy a iba mierne vyšší LDL cholesterol. Pri nedostatočnom efekte režimových opatrení by mal pacient dostať podľa textu v plnej verzii odporúčaní (strana 33) nasledovnú farmakologickú intervenciu: **“sta-**

tins, fibrates, PCSK9 inhibitors and n-3 PUFAs”. Musíme upozorniť, že **PCSK9 inhibítory nemajú takúto indikáciu** na liečbu dyslipidémie, dokonca ani na liečbu závažnej hypertriglyceridémie (zdôrazňujeme, že nielen kvôli cene, ale kvôli svojmu mechanizmu účinku) a že n-3 PUFAs sú účinné len pri dávkach 2 000 – 4 000 mg/deň, čím sa stávajú často cenovo nedostupnými (žiaľ, u nás nie sú vôbec hrazené zo zdravotného poistenia). **Reálne prístupnou liečbou hypertriglyceridémie sú diétno-režimové opatrenia, fibráty, alebo kombinácia fibrátu so statínom (kyselina nikotínová nie je registrovaná v Európe).**

Okrem toho primárna (častá polygénovo podmienená alebo zriedkavo monogénová) **hypertriglyceridémia je tiež častou príčinou vzniku steatózy pečene a jej následných komplikácií (steatohepatitídy, fibrózy až cirhózy pečene).** Liečba fibrátmi ovplyvňuje nielen hladinu triglyceridov, ale tiež jej komplikácie na úrovni steatózy (steatóza pritom nepostihuje len pečeň, ale napríklad významne aj pankreas). Neprekvapuje, že ďalšou potenciálne smrteľnou komplikáciou závažnej hypertriglyceridémie je akútna pankreatitída. V odporúčaníach je jasne uvedené, že **asi 10 % akútnych pankreatitíd spôsobuje práve hypertriglyceridémia** a z tohto pohľadu považujeme význam liečby fibrátmi za čiastočne podcenený.

Bez akýchkoľvek pochybností, statíny sú základným pilierom liečby všetkých dyslipidémii, respektíve sú základným kameňom v sekundárnej prevencii aterosklerózy a preto sa javí ich označenie ako „lipidy znižujúci liek“ ako nie úplne vystihujúce ich komplexné antiaterogénne účinky. Toto tvrdenie umocňujú dnes už známe výsledky **štúdie CANTOS** (kanakinumab u pacientov s prekonaným akútnym koronárnym syndrómom), ktorá doplnila naše vedomosti o doposiaľ známych benefitoch statínov (**štúdie PROVE IT, IMPROVE IT**) a preukázala, že aterosklerózu možno najlepšie ovplyvniť kombináciou liekov – čo najskorším a čo najúčinným znížením LDL cholesterolu vysokodávkovanými najúčinnjšími statínmi (alebo statínmi v kombinácii s PCSK9 inhibítormi) a kanakinumabom s významným protizápalovým efektom (3, 7, 8, 9).

Odporúčania sa zaoberajú tiež monogénovo podmienenými dyslipidémiami (DLP). Ich výskyt určite nie je zriedkavý. **Prevalencia familiárnej kombinovanej DLP sa udáva 1 : 100**, pričom pri použití DNA diagnostiky sa u časti pacientov ukáže, že majú familiárnu hypercholesterolémiu (FH) a **prevalencia familiárnej hypercholesterolémie je asi 1 : 250**. Tomu zodpovedajú aj slovenské údaje, ktoré sú výsledkom klinickej aj vedeckej spolupráce v rámci projektu MedPed FH. **Kritéria pre diagnostiku FH - Dutch Lipid Clinic Network diagnostic criteria sú uvedené aj vo vreckovej verzii 2016 ESC/EAS Guidelines** (tentokrát správne, lebo verzia z roku 2011 ich nazýva nesprávne ako MedPed a WHO a navyše boli uvedené nepresne). **FH je časté ochorenie, pri ktorom kumulatívny vplyv vysokej hladiny LDL cholesterolu od**

narodenia minimálne 10-násobne zvyšuje riziko včasného úmrtia na KV príhody. Odporúčania zdôrazňujú zásadný význam kaskádového skríningu v rodine a včasnú liečbu. Odporúčajú, aby sa diagnostika a liečba realizovali v špecializovaných centrách **“Lipid Clinics“** - čo sa **na Slovensku robí v MedPed centrách (výnimkou sú niektoré kardiologické ambulancie)**, ktorých spolupráca sa koordinuje z Koordinačného centra pre familiárne hyperlipoproteinémie SZU.

V novej verzii odporúčaní sú pacienti s diabetom rozdelení do rizikových kategórií s veľmi vysokým rizikom a vysokým rizikom, pričom pôvodne boli všetci diabetici v kategórii veľmi vysokého rizika. Je to prekvapujúce, lebo väčšina diabetikov má obezitu, aterogénnu DLP a hypertenziu. Často majú tichú ischemiu a náhle zomierajú na akútne KV príhody. Navyše veľké prospektívne štúdie ukázali, že diabetik bez zjavnej ischemickej choroby srdca má rovnaké KV riziko ako nediabetik v sekundárnej prevencii. V súčasnosti je liečba statínmi aj fibrátmi v takom cenovom rozmedzí, že je cenovo efektívna. Rozdelenie diabetikov do kategórie veľmi vysokého a vysokého rizika by malo významne zdôrazniť, že správna liečba DLP v klinickej praxi vyžaduje pátranie po všetkých rizikových faktoroch u tejto skupiny pacientov.

Na záver

Po dôkladnom vyšetrení pacienta, stanovení jeho lipidového profilu najmenej po 12-hodinovom lačnení (celkový cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglyceridy) a určení jeho kardiovaskulárneho rizika pristupujeme k manažmentu dyslipidémie nasledovne:

- 1. Základným pilierom znižovania LDL cholesterolu a/alebo sekundárnej prevencie aterosklerózy v ktorejkoľvek forme a lokalizácii (teda aj bez zreteľa na vstupnú hladinu LDL cholesterolu) sú statíny.**
- 2. Ak liečba statínmi nevedie k dosiahnutiu cieľových hladín pre LDL cholesterol u príslušného pacienta je indikovaná kombinovaná liečba preferenčne statínu s ezetimibom (prípadne statínu s fibrátom). Ak ani táto kombinácia, ani pri použití najúčinnjších statínov v maximálnych, alebo maximálne tolerovaných dávkach, nevedie k cieľovým hodnotám, treba zvážiť prídanie PCSK9 inhibítora (v prípade dostupnosti aj zváženie LDL aferézy najmä u pacientov s FH).**
- 3. Úloha PCSK9 inhibítora je zrejme nezastupiteľná u veľmi vysoko a vysoko rizikových pacientov, ktorí netolerujú statíny (9).**
- 4. Izolovanú hypertriglyceridémiu liečime diétno-režimovými opatreniami (najmä abstinencia alkoholu, nefajčenie, dostatok fyzickej aktivity, normalizácia telesnej hmotnosti), fibrátmi a omega-3 polynenasýtenými masnými kyselinami. Statíny sú súčasťou liečby**

pri všetkých formách hypertriglyceridémie v prípade konkomitantnej aterosklerózy a možno ich použiť aj v monoterapii pri miernej a stredne ťažkej hypertriglyceridémii.

5. **V súčasnosti nemáme k dispozícii účinný liek, ktorý by významne znižoval KV morbiditu a mortalitu zvýšením nízkeho HDL cholesterolu.** Limitované dôkazy pre určité subpopulácie pacientov existujú pre fibráty a nefarmakologické zvýšenie HDL cholesterolu a zníženie triglyceridov.
6. **Stanovenie niektorých ďalších laboratórných parametrov (Lp(a), non-HDL cholesterol, podtriedy LDL a HDL cholesterolu, hsCRP a.i.) je finančne náročnejšie a určené pre špecifické situácie u individuálnych pacientov vyžadujúcich zväčša princípy personalizovanej medicíny.**

Literatúra

1. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
2. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. 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* 2011;32:1769-1818.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-2397.
4. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722.
5. Scott R, O'Brien R, Fulcher G, et al. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009;32:493-498.
6. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-1574.
7. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-1504.
8. Ridker PM, Everett BM, et al.; CANTOS Trial Group. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med*. 2017 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa1707914. [Epub ahead of print]
9. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al for European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy - European Atherosclerosis Society Consensus Panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015;36:1012-1022.