



PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES
SLIMNĪCA

Metodiskās vadības institūcija
kardioloģijā

Eiropas Sociālā fonda Plus projekts Nr. 4.1.2.7/1/24/I/001 "Pilnveidot pacientu drošību un aprūpes kvalitāti"

Lipīdu līmeni pazeminošā terapija pacienti ar AKS

Prof. Gustavs Latkovskis

Kardiologs, Latvijas Kardioloģijas centrs, Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca

Profesors, LU Medicīnas fakultātes Internās medicīnas katedra

Vadošais pētnieks, LU Kardioloģijas un reģeneratīvās medicīnas institūts

Īstenais loceklis, Latvijas Zinātņu akadēmija

2025. gada 9. maijs

Iespējamie interešu konflikti

Esmu saņēmis honorārus par lekcijām no:

Amgen, Astra-Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Roche Laboratories, Servier, Swixx Biopharma

2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies

With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC)

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)

2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes

Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)

Sekundārā profilakse: ļoti augsts KV risks

ZBLH mērķis:

<1,4 mmol/l

[vismaz 50% redukcija, ja sākotnējais ZBLH zem <2,8 mmol/l]



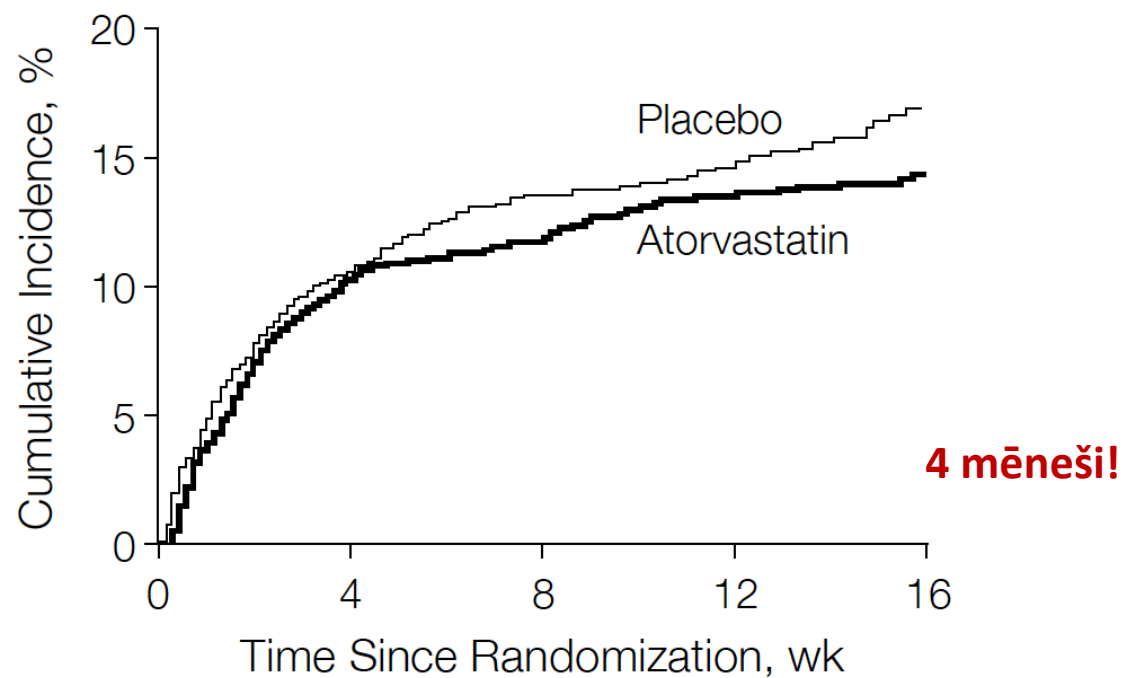
LDL-C <1.4 mmol/L
(**<55 mg/dL**)

<1,0 mmol/l

“For patients with a **recurrent atherothrombotic event (recurrence within 2 years of first ACS episode)** while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered” [IIb, B]

Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes

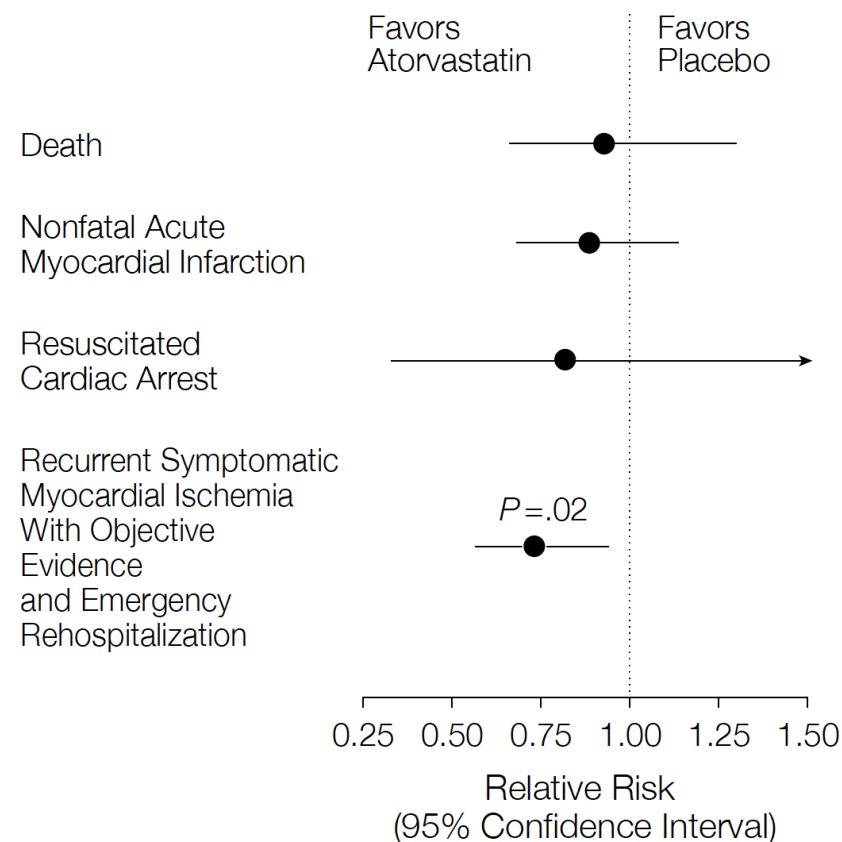
The MIRACL Study: A Randomized Controlled Trial



No. at Risk

Atorvastatin	1538	1381	1351	1323	518
Placebo	1548	1384	1338	1318	473

Atorvastatīns 80 mg vs placebo
24-96h laikā kopš AKS
(n=3086)

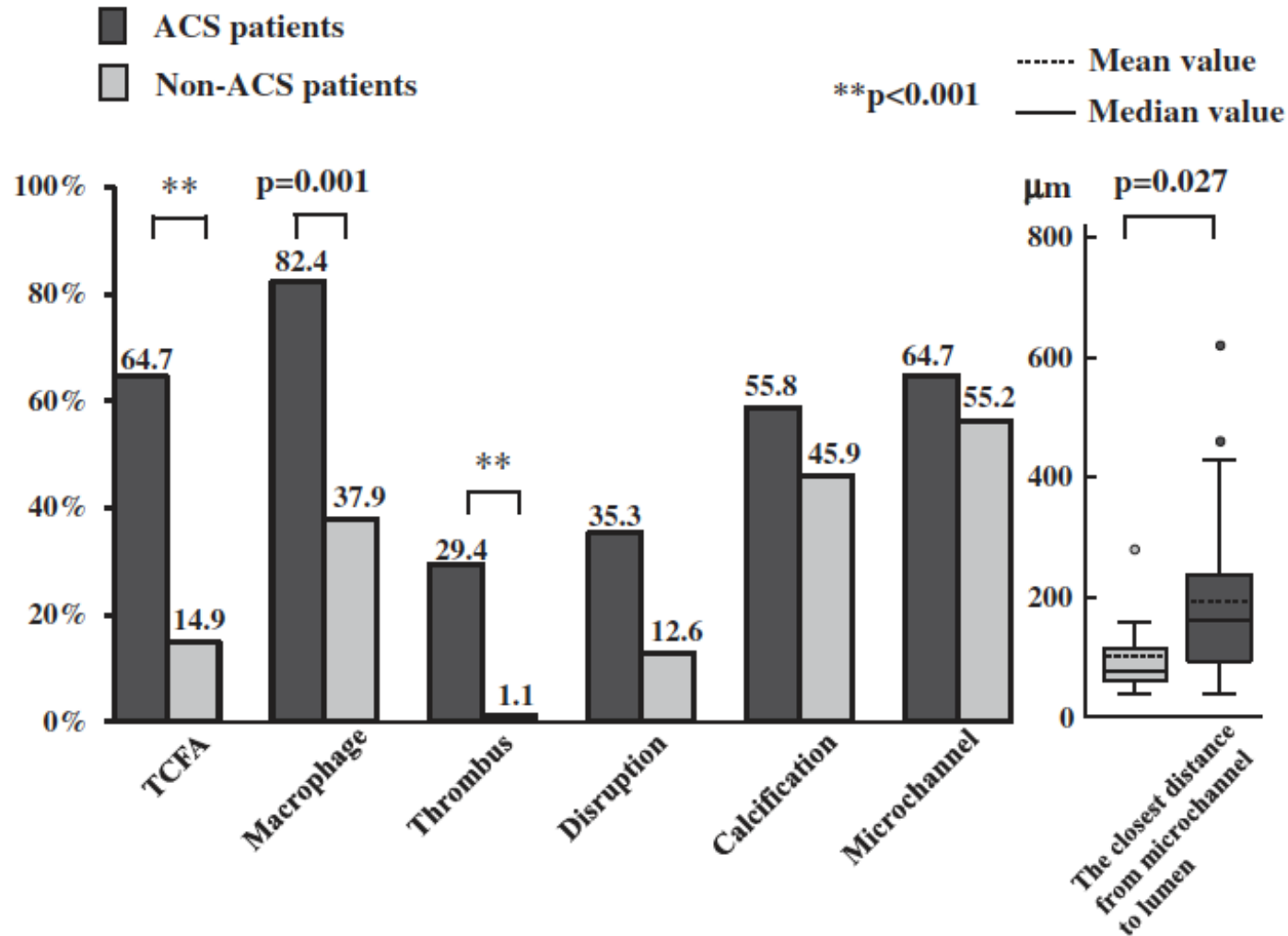


Primary end point: death, nonfatal acute myocardial infarction, cardiac arrest with resuscitation, or recurrent symptomatic myocardial ischemia with objective evidence and requiring emergency rehospitalization.

Nonculprit Plaques in Patients With Acute Coronary Syndromes Have More Vulnerable Features Compared With Those With Non-Acute Coronary Syndromes

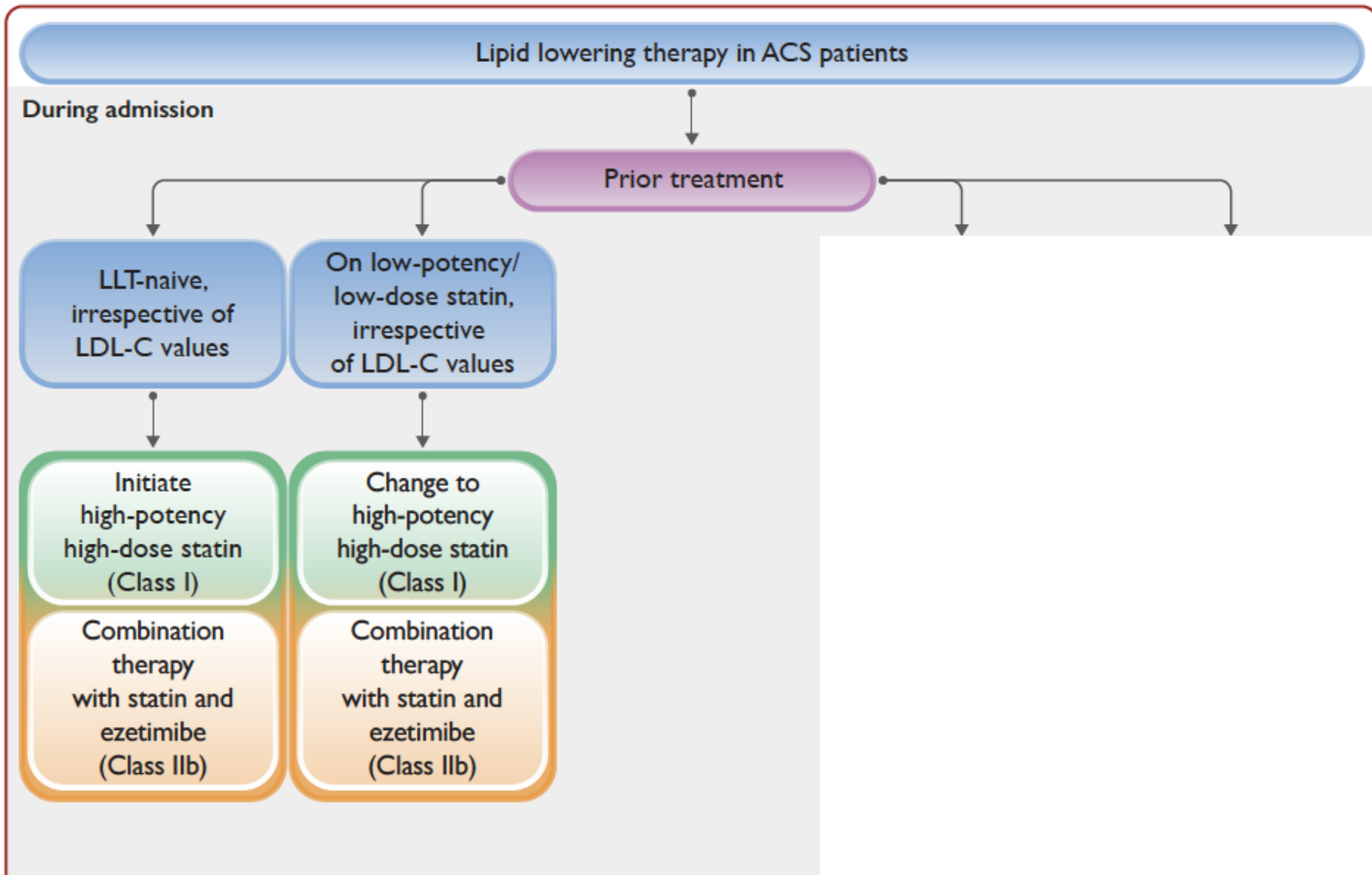
A 3-Vessel Optical Coherence Tomography Study

Koji Kato, MD, PhD; Taishi Yonetsu, MD; Soo-Joong Kim, MD, PhD;
 Lei Xing, MD; Hang Lee, PhD; Iris McNulty, RN; Robert W. Yeh, MD, MSc;
 Rahul Sakhuja, MD, MPP, MSc; Shaosong Zhang, MD, PhD; Shiro Uemura, MD, PhD;
 Bo Yu, MD, PhD; Kyoichi Mizuno, MD, PhD; Ik-Kyung Jang, MD, PhD



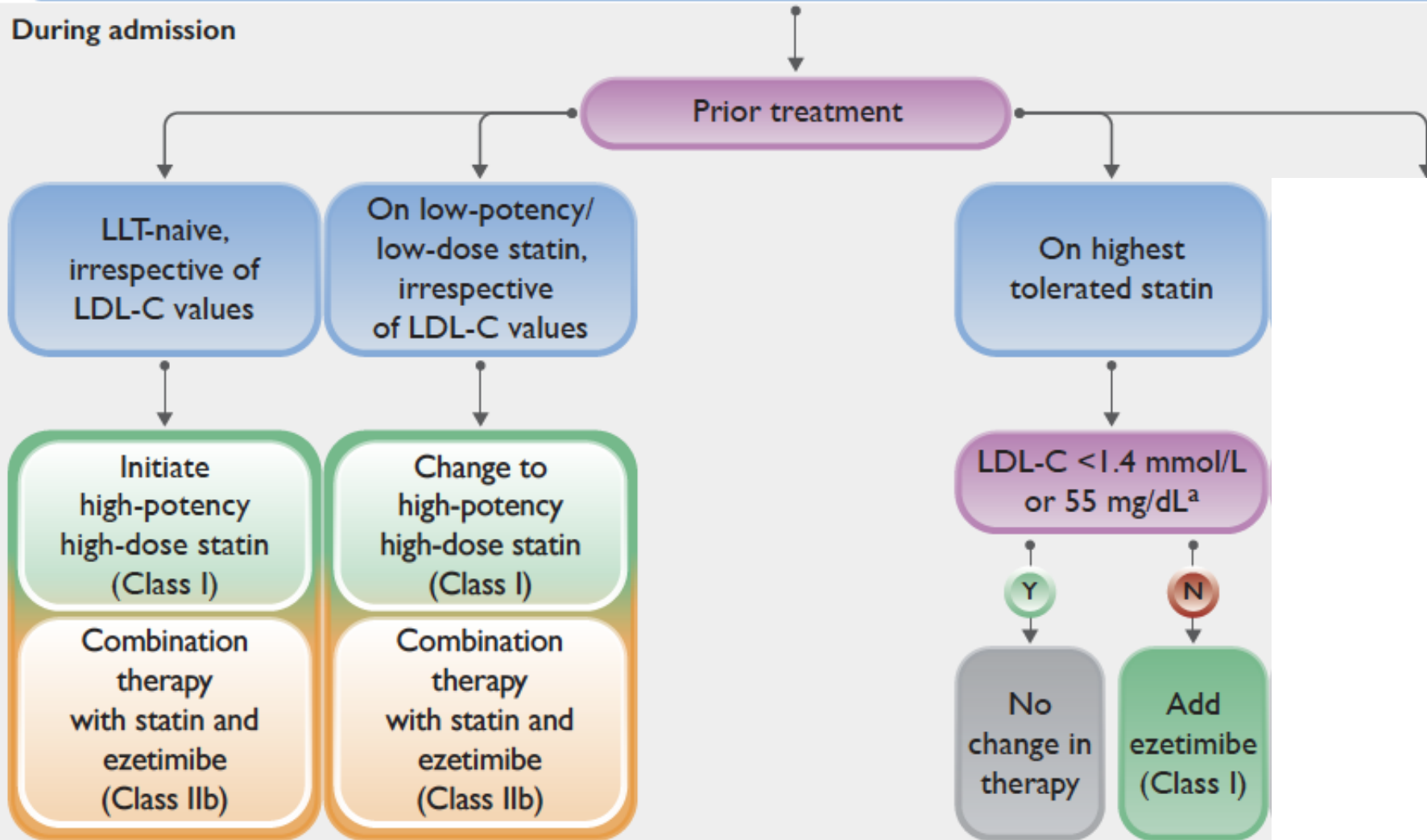
Expected LDL levels with high intensity statin with or without ezetimibe in secondary prevention

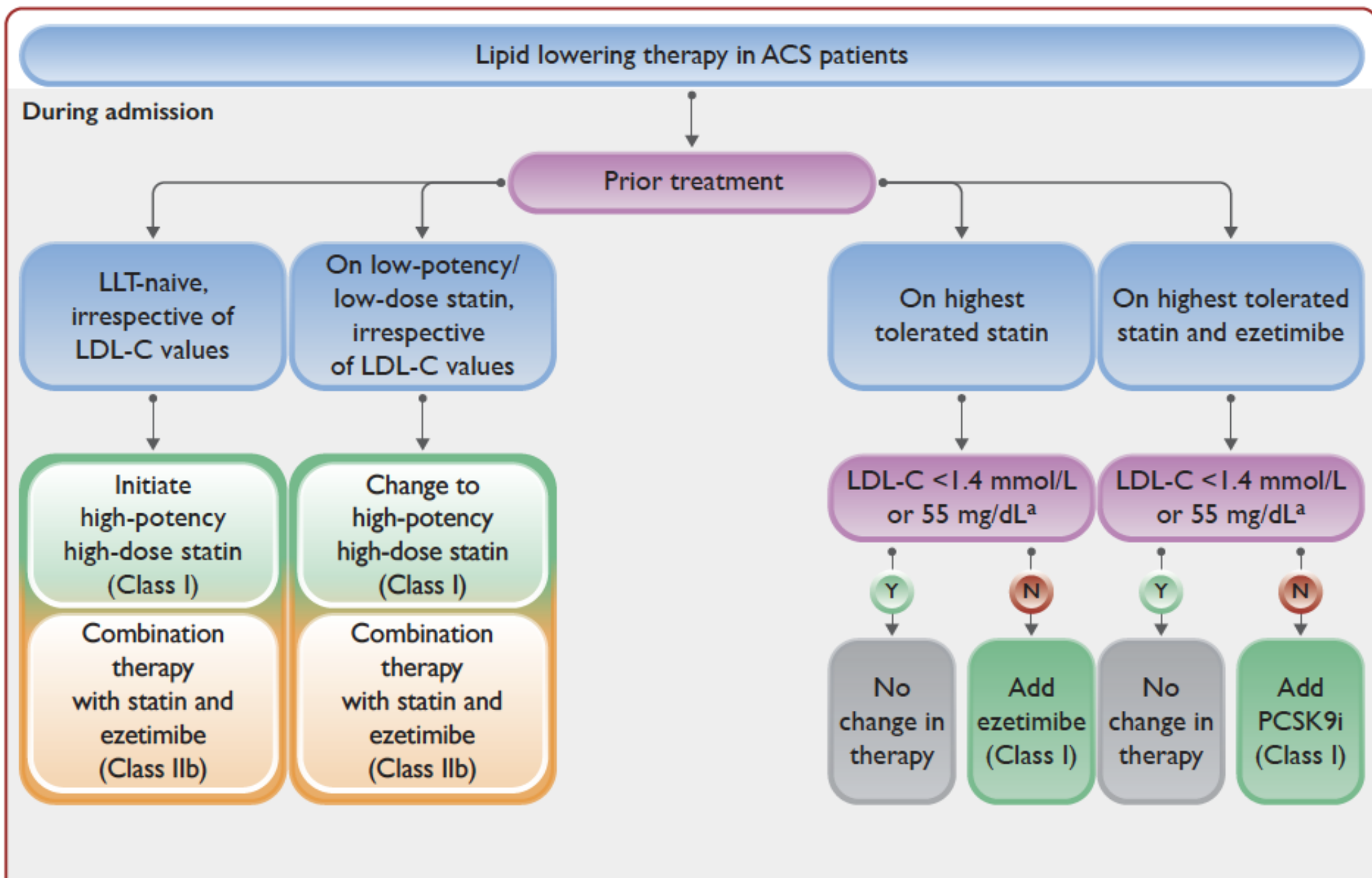
ZBLH sākotnēji	Augstas intensitātes statīns (50% redukcija)	Augstas intensitātes statīns + EZE (65% redukcija)	Augstas intensitātes statīns + EZE + PCSK9i (85% redukcija)
8.0 mmol/l	4.0	2.8	1.2
7.0 mmol/l	3.5	2.5	1.1
6.0 mmol/l	3.0	2.1	0.9
5.0 mmol/l	2.5	1.8	0.8
4.0 mmol/l	2.0	1.4	0.6
3.0 mmol/l	1.5	1.1	0.5
→ 2.7 mmol/l	1.4	1.0	0.4
2.5 mmol/l	1.3	0.9	0.4



Lipid lowering therapy in ACS patients

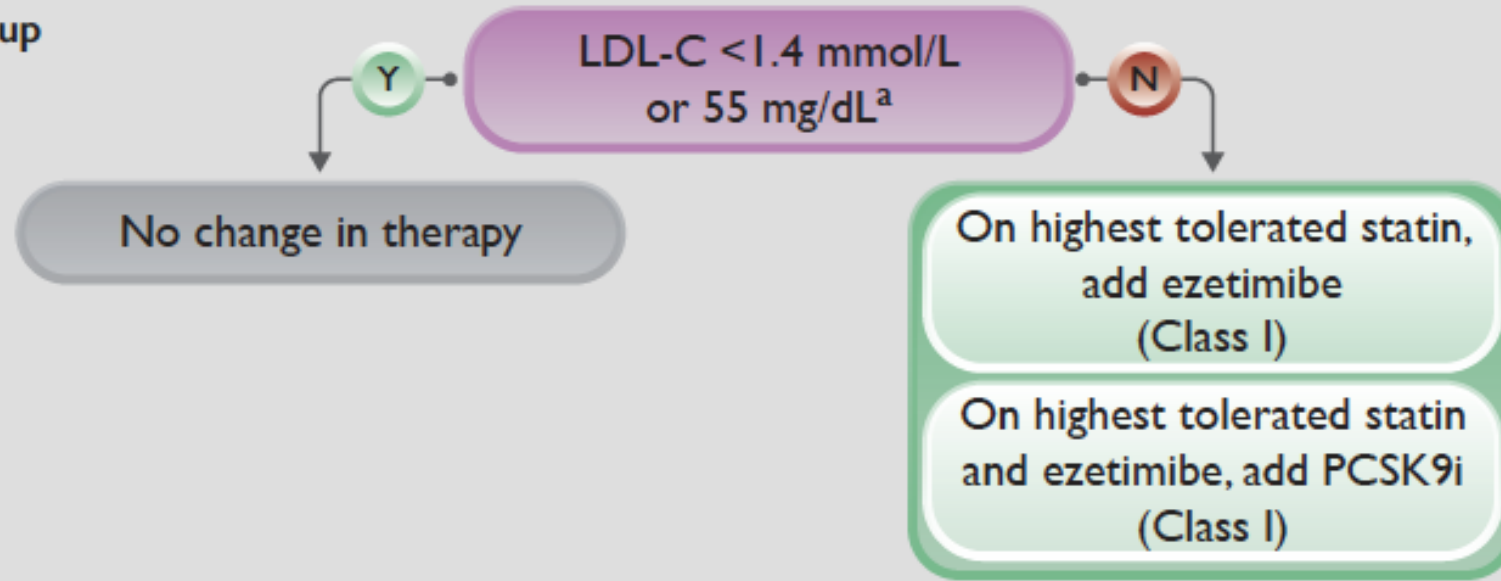
During admission



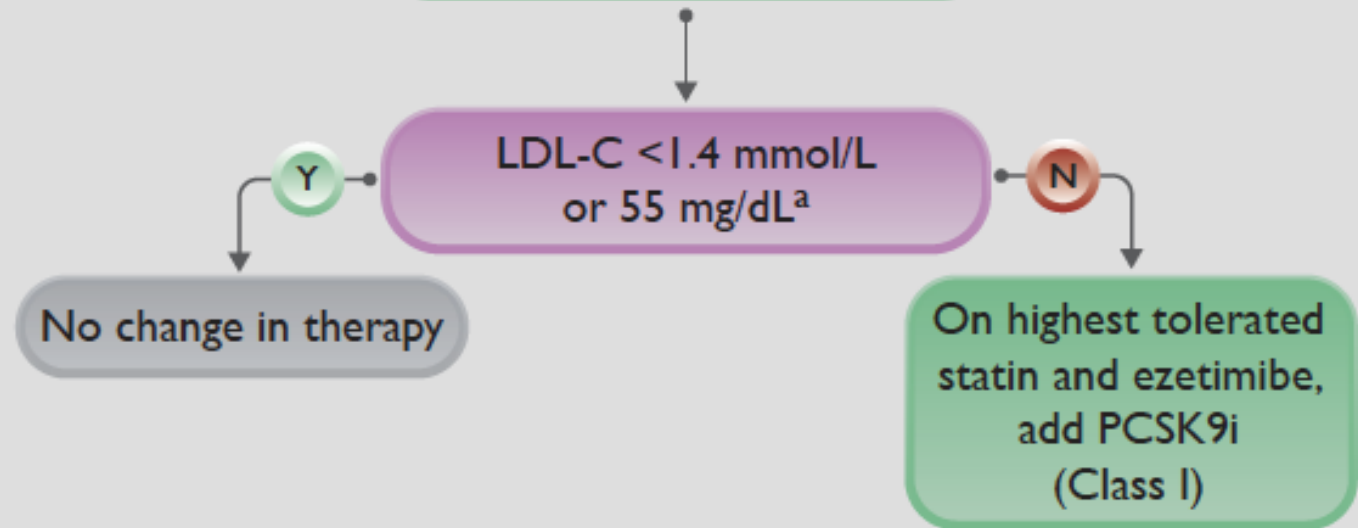


^a Consider LDL-C < 1.0 mmol/L if recurrent event.

Outpatient follow-up
After 4–6 weeks



After further 4–6 weeks



Non-statin Treatment Options for LDL-C Lowering in Patients With ACS Who Are Not at LDL-C Goal on Maximally Tolerated Statin Therapy

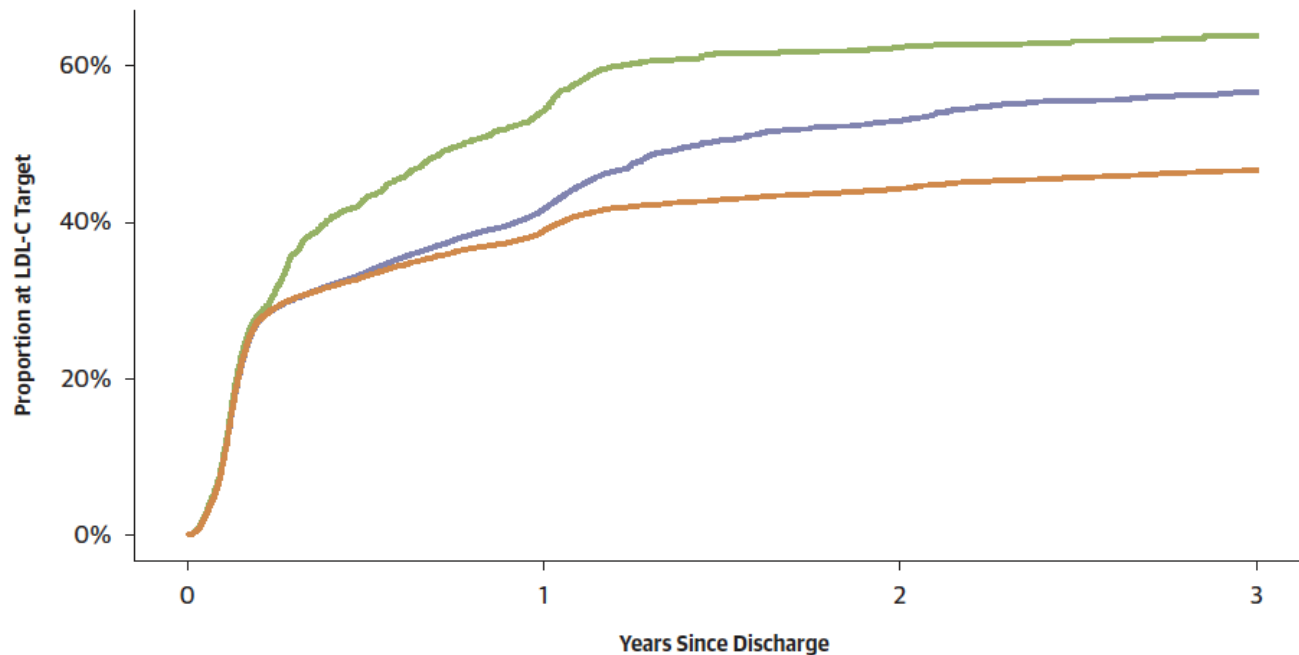
Drug	Mechanism of Action	LDL-C Lowering (%)	Outcomes Study Performed in Patients With Recent ACS?	Potential Adverse Effects
Ezetimibe*	Blocks NPC1L1 cholesterol absorption	15-25	Yes (<10 d post ACS)	Liver function test abnormalities
Evolocumab	Monoclonal antibody to PCSK9	~ 60	Established ASCVD (>1 mo post ACS)	Injection site reaction
Alirocumab	Monoclonal antibody to PCSK9	~ 60	Yes (1-12 mo post ACS)	Injection site reaction
Inclisiran	Inhibitor of PCSK9 synthesis (small interfering RNA)	~ 50	Clinical outcomes trials in ASCVD are ongoing	Injection site reaction
Bempedoic acid†	ATP-citrate lyase inhibitor	~ 20	With or at high risk for CVD (>90 d post ACS)	Gout; gallstones; liver function test abnormalities

*The LDL-C lowering potency of ezetimibe is greater when used in combination with statin therapy (approximately 25% LDL-C reduction) than when used as monotherapy (15%-20%).

†Coadministration of bempedoic acid with simvastatin at a dose >20 mg and pravastatin at a dose >40 mg is not recommended due to the increased risk of muscle-related adverse effects from statins.

SWEDHEART Registry:

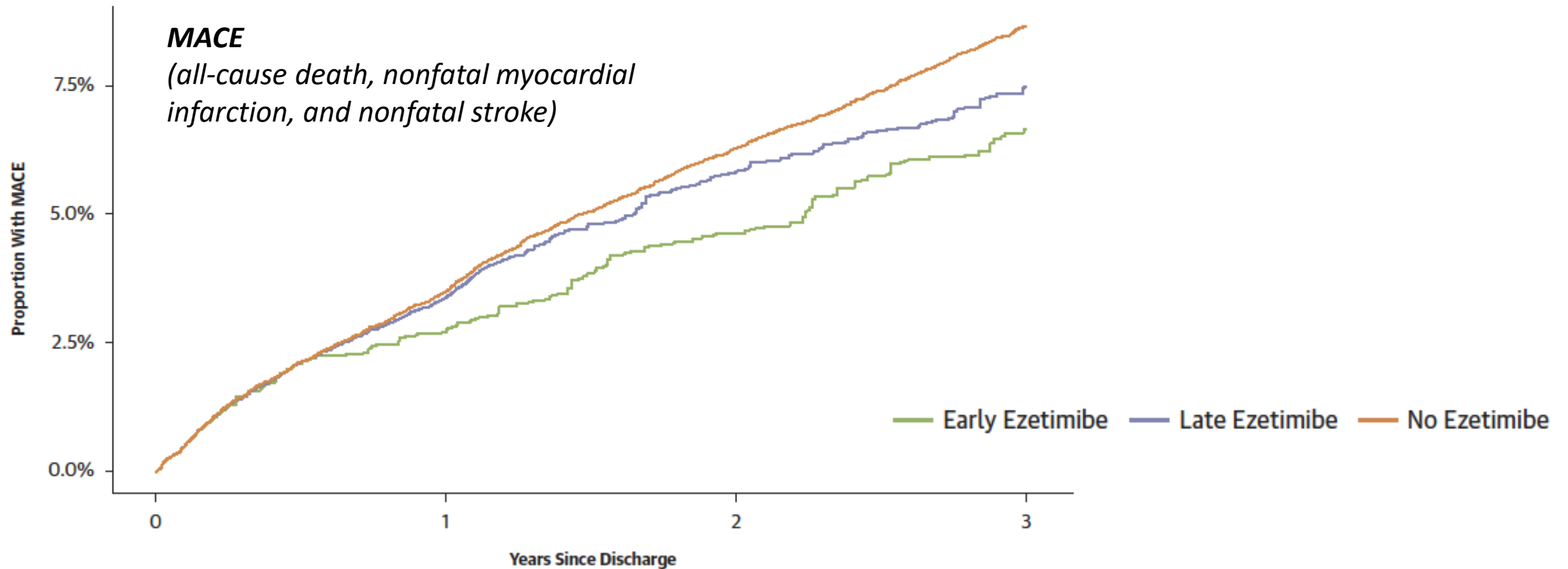
Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes:



Sasniegtais ZBLH <1,4 mmol/l

SWEDHEART Registry:

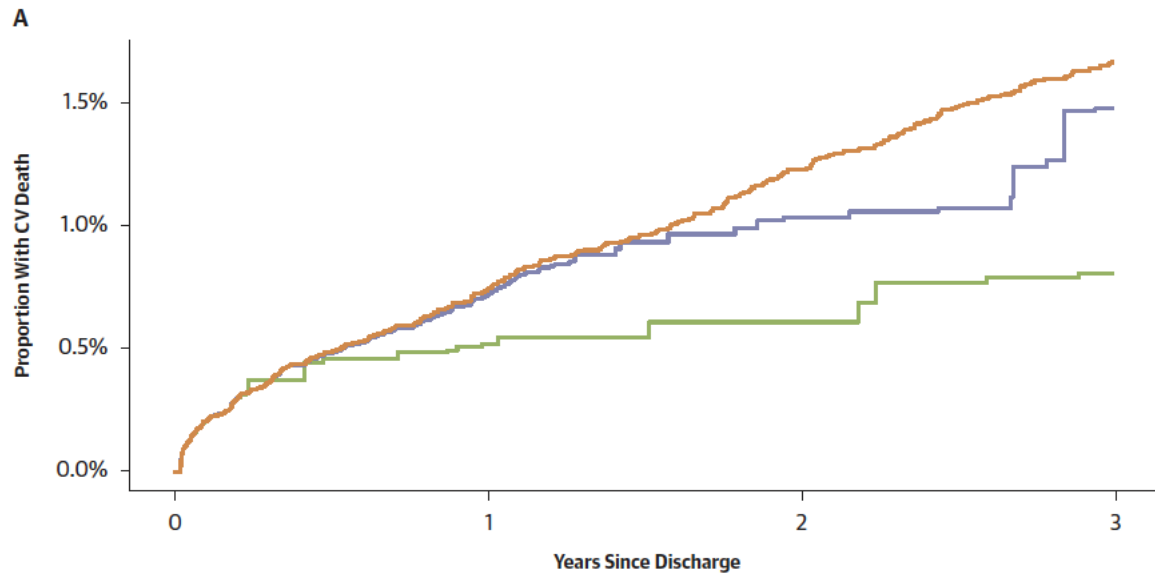
Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes:



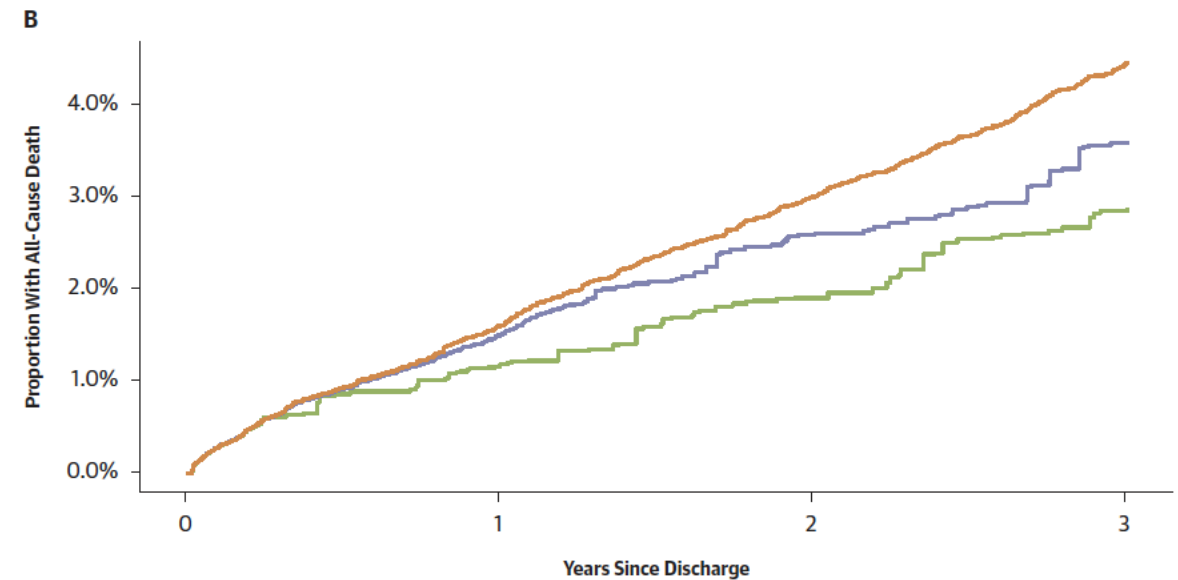
SWEDHEART Registry:

Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes:

KV nāve



Visu iemeslu nāve



— Early Ezetimibe — Late Ezetimibe — No Ezetimibe

SWEDHEART Registry:

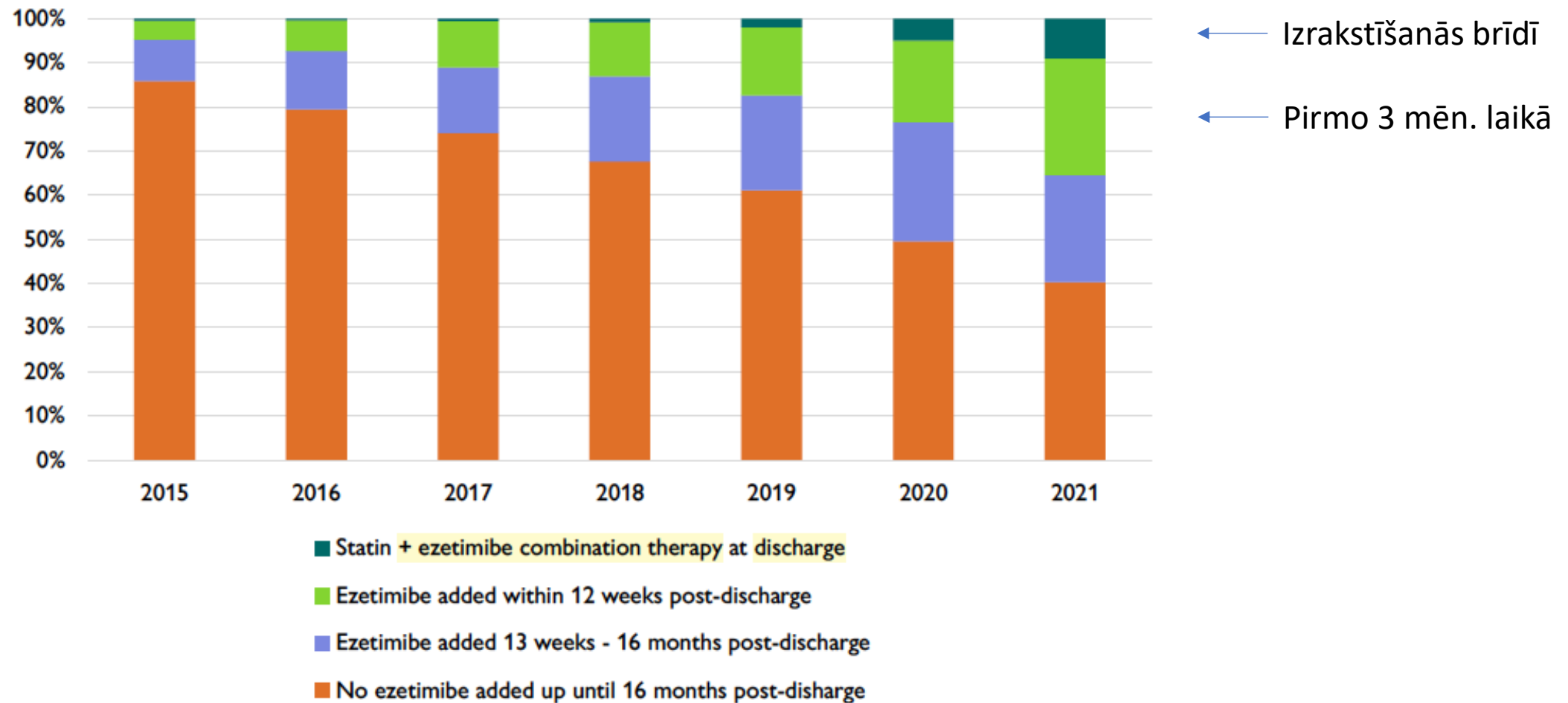
Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes:



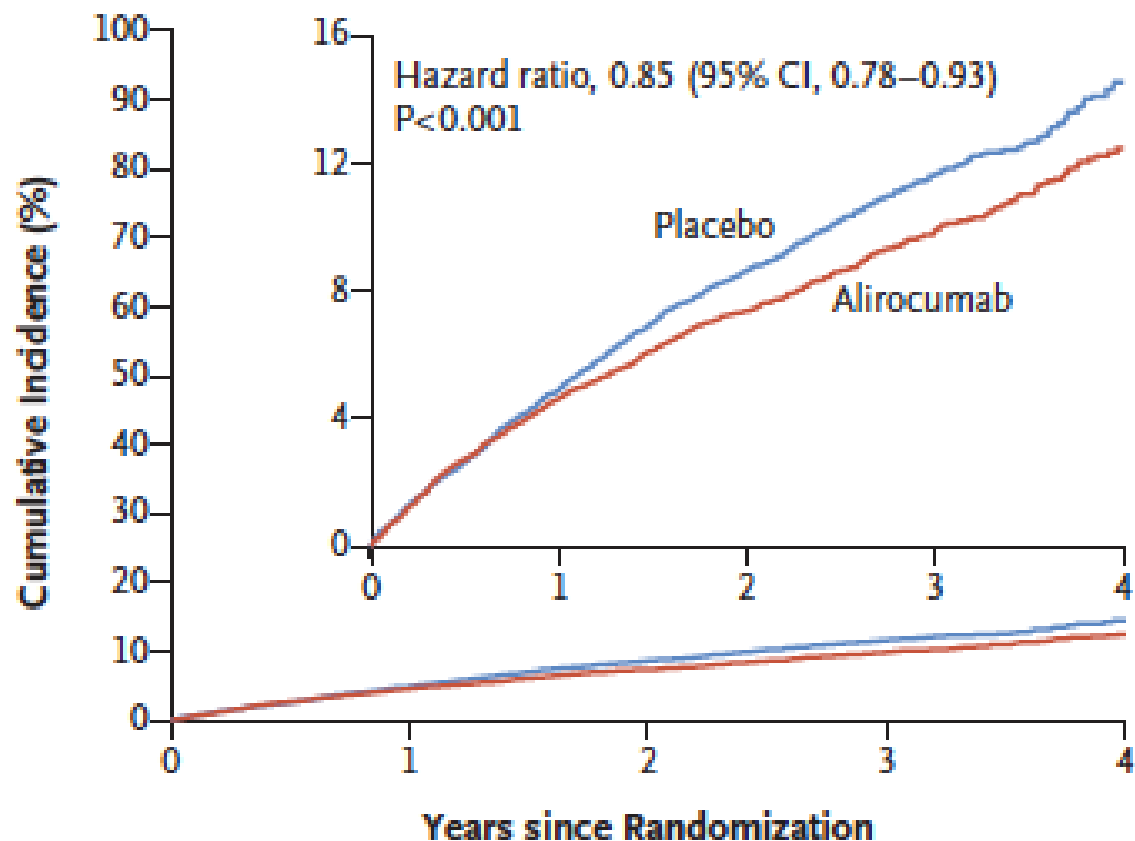
	Overall (N = 35,826)	Missing	Treatment Group		
			Early Ezetimibe (n = 6,040)	Late Ezetimibe (n = 6,495)	No Ezetimibe (n = 23,291)
Discharge medication					
High-intensity statin	35,285 (98.5)	0	6,015 (99.6)	6,437 (99.1)	22,833 (98.0)
Ezetimibe	1,058 (3.0)	0	1,058 (17.5)	N/A	N/A
PCSK9i	≤ 5	0	≤ 5	≤ 5	≤ 5
Other LLT ^c	8 (0.0)	0	≤ 5	≤ 5	≤ 5
ACE inhibitor/ARB	29,747 (83.0)	0	4,995 (82.7)	5,462 (84.1)	19,290 (82.8)
Platelet inhibitor ^d	35,561 (99.3)	0	6,019 (99.7)	6,468 (99.6)	23,074 (99.1)

SWEDHEART Registry:

Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes:



ODYSSEY-OUTCOMES study (alirocumab pacientiem pēc AKS)



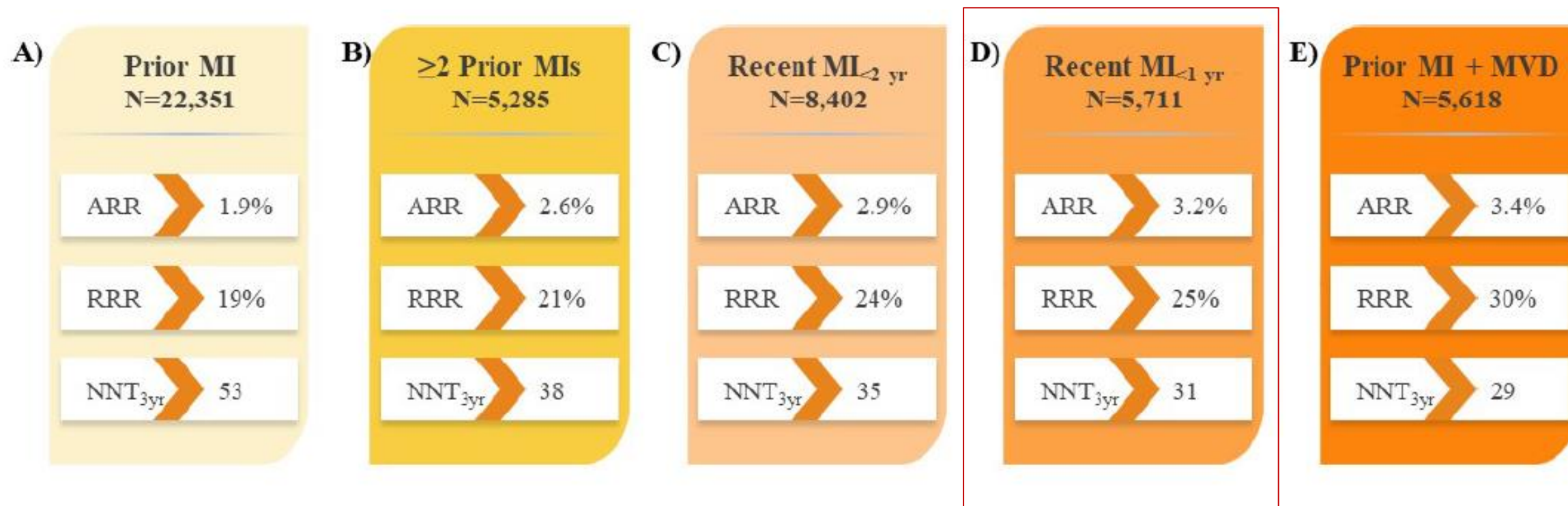
KSS izraisīta nāve, nefatāls MI, fatāls vai nefatāls išēmisks insults, nestabila stenokardija, kas prasa hospitalizāciju

No. at Risk

Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

FOURIER trial

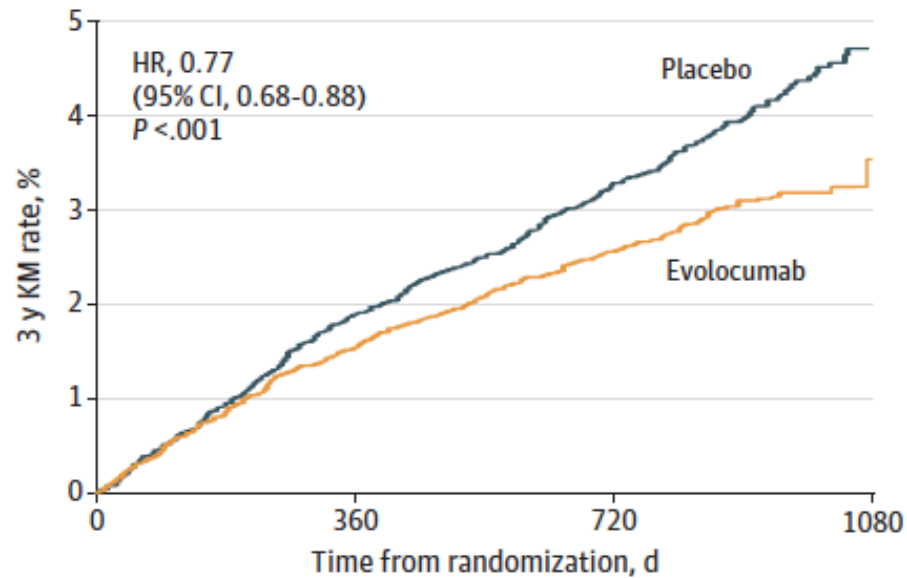
Impact of evolocumab on CV death, MI, or stroke in patients with prior MI



FOURIER

Effect of Evolocumab by MI Type

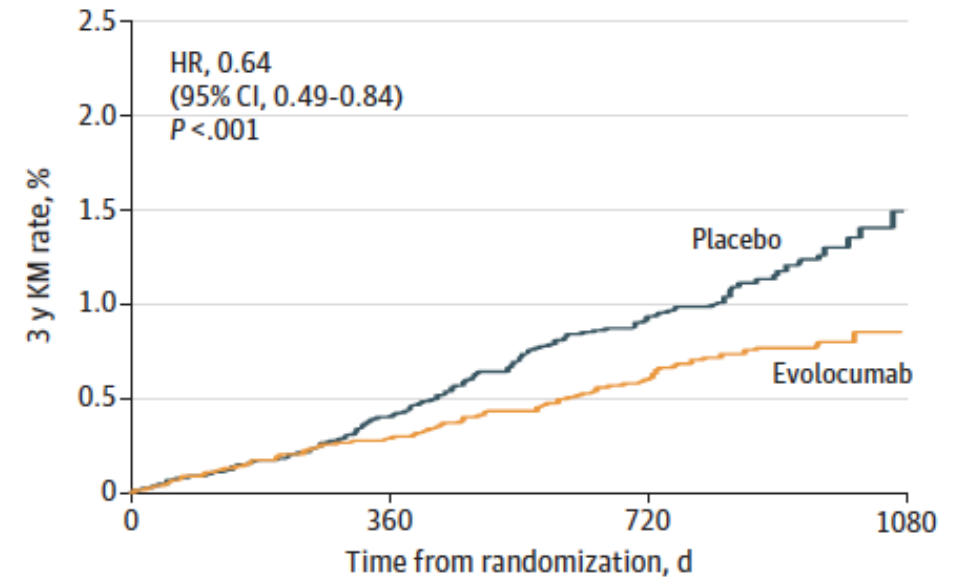
A NSTEMI



No. at risk

Placebo	13 780	13 288	8 371	977
Evolocumab	13 784	13 355	8 459	954

B STEMI



No. at risk

Placebo	13 780	13 478	8 559	1 011
Evolocumab	13 784	13 517	8 620	978

FOURIER

Effect of Evolocumab by MI Type

Figure 2. Effect of Evolocumab by Universal MI Type

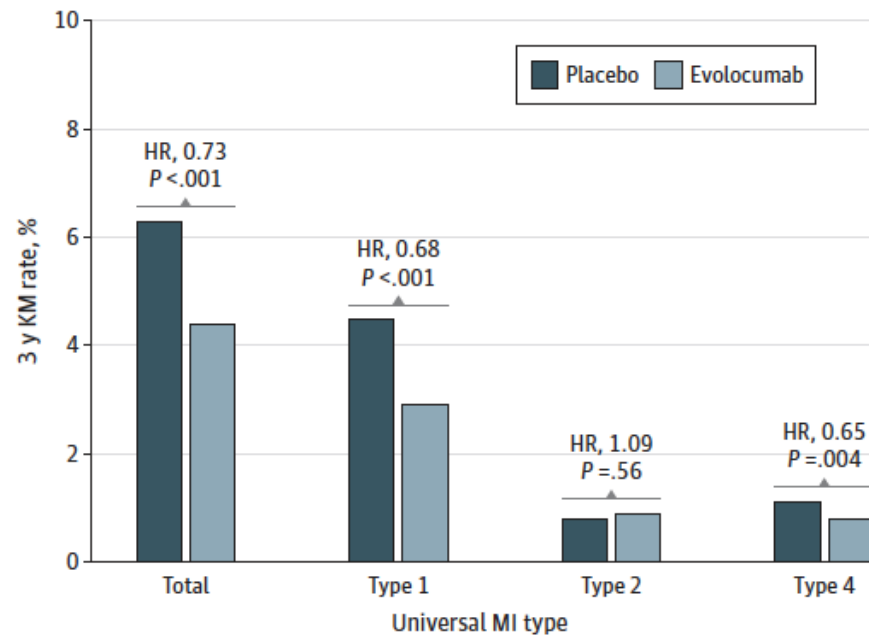
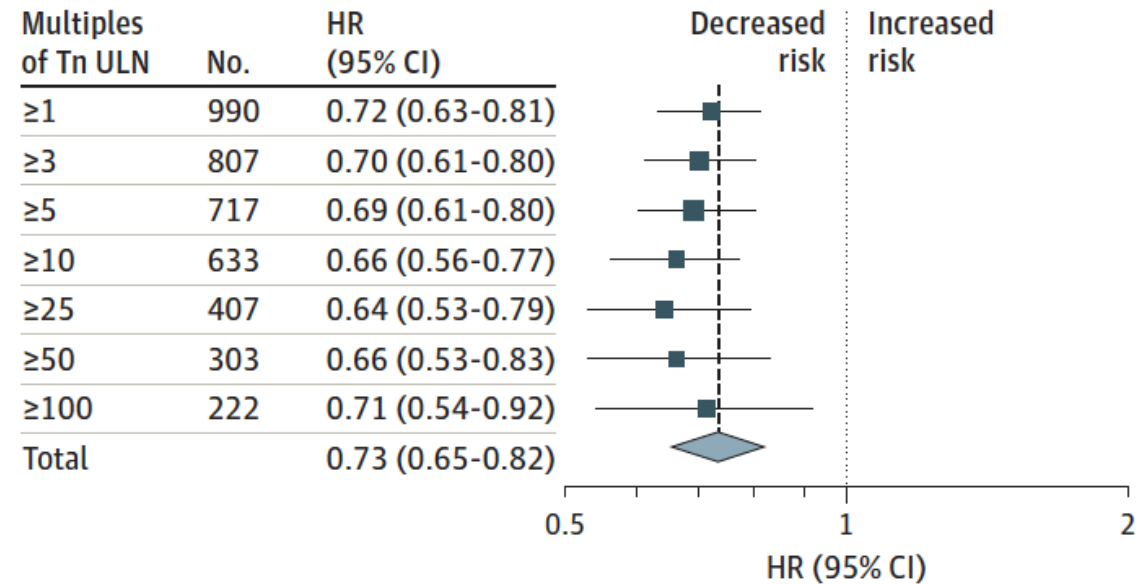


Figure 4. Effect of Evolocumab by MI Size Based on Multiples of Troponin ULN Elevation



PACMAN-AMI

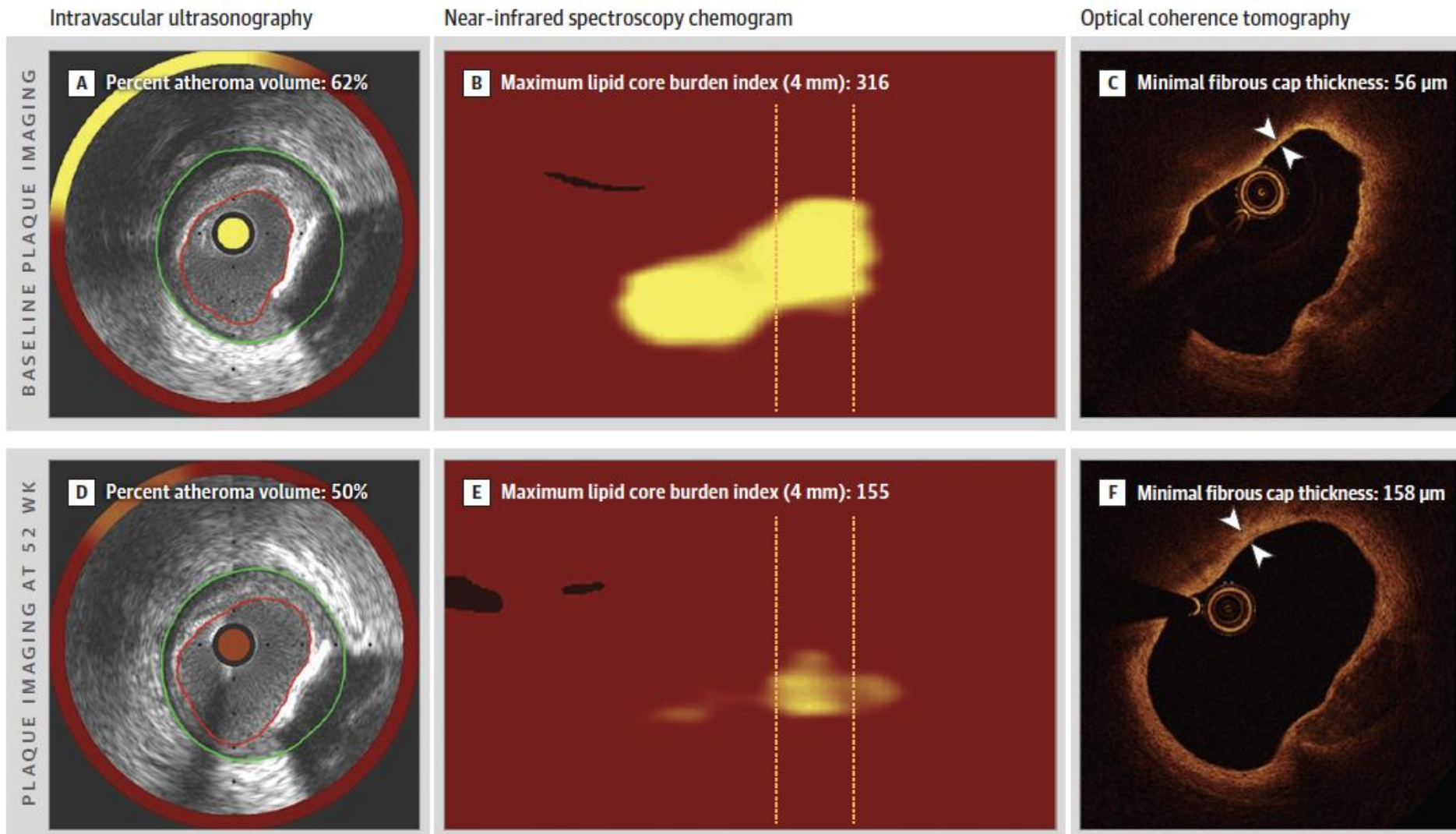
Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy
on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction

- 300 pacientiem ar AMI, rosuvastatīns 20 mg +/- alirokumabs 52 ned.
- 52 nedēļas
- Vērtē ar MI nesaistītās artērijas (IVUS, NIRS, OCT)
- ZBLH: 3,9-4,0 => **0,6** vs 1,9 mmol/l

PACMAN-AMI

Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction

Figure 3. Example of Plaque Regression, Lipid Regression, and Fibrous Cap Thickening in a Trial Patient



At 52 weeks:

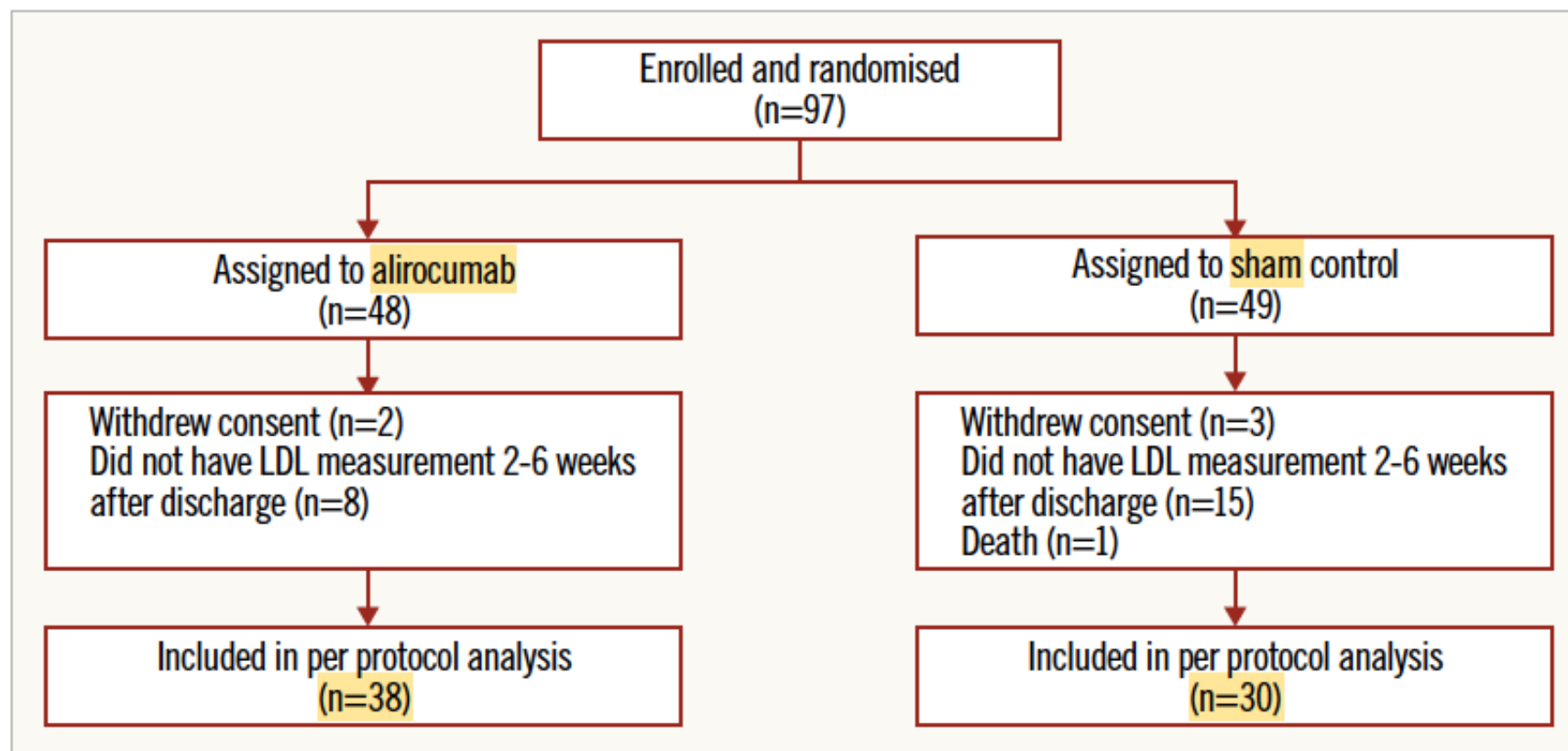
Mean change in percent atheroma volume
-2.13% with alirocumab vs
-0.92% with placebo
(difference, **-1.21%**
[95%CI, -1.78% to -0.65%], $P < .001$).

Mean change in maximum lipid core burden index
within 4mm was
-79.42 with alirocumab vs
-37.60 with placebo (difference,
-41.24 [95%CI,
-70.71 to -11.77]; $P = .006$).

Mean change in minimal fibrous cap thickness
62.67 μm with alirocumab vs
33.19 μm with placebo
(difference, **29.65 μm** [95%CI, 11.75-
47.55]; $P = .001$).

EPIC-STEMI

Rutīna PCSK9i terapijas uzsākšana agrīni pēc STEMI un PPCI

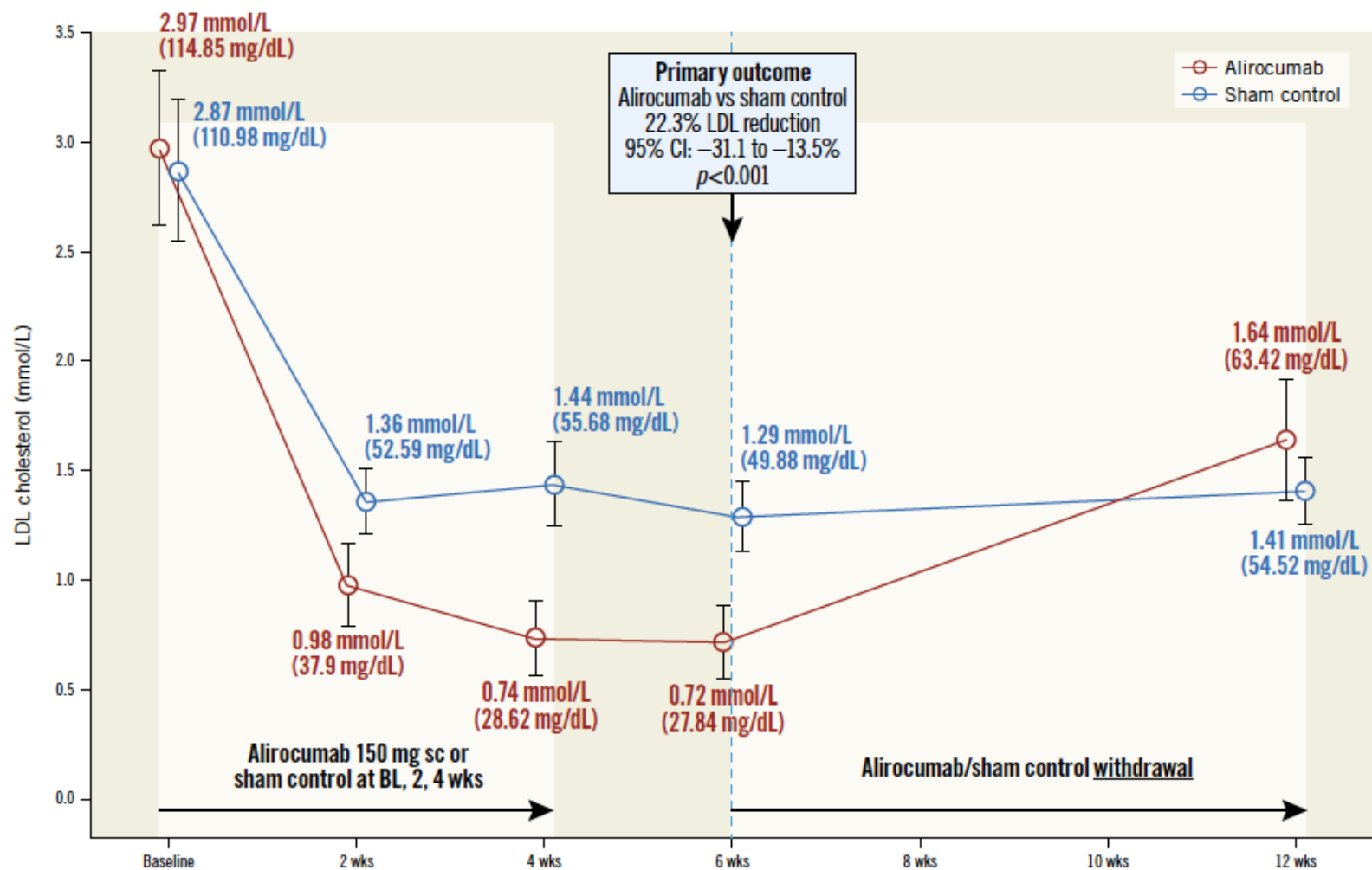


At baseline
(prior to primary PCI),
2 weeks
and 4 weeks

Alirocumab 150 mg subcutaneously or a matching sham control

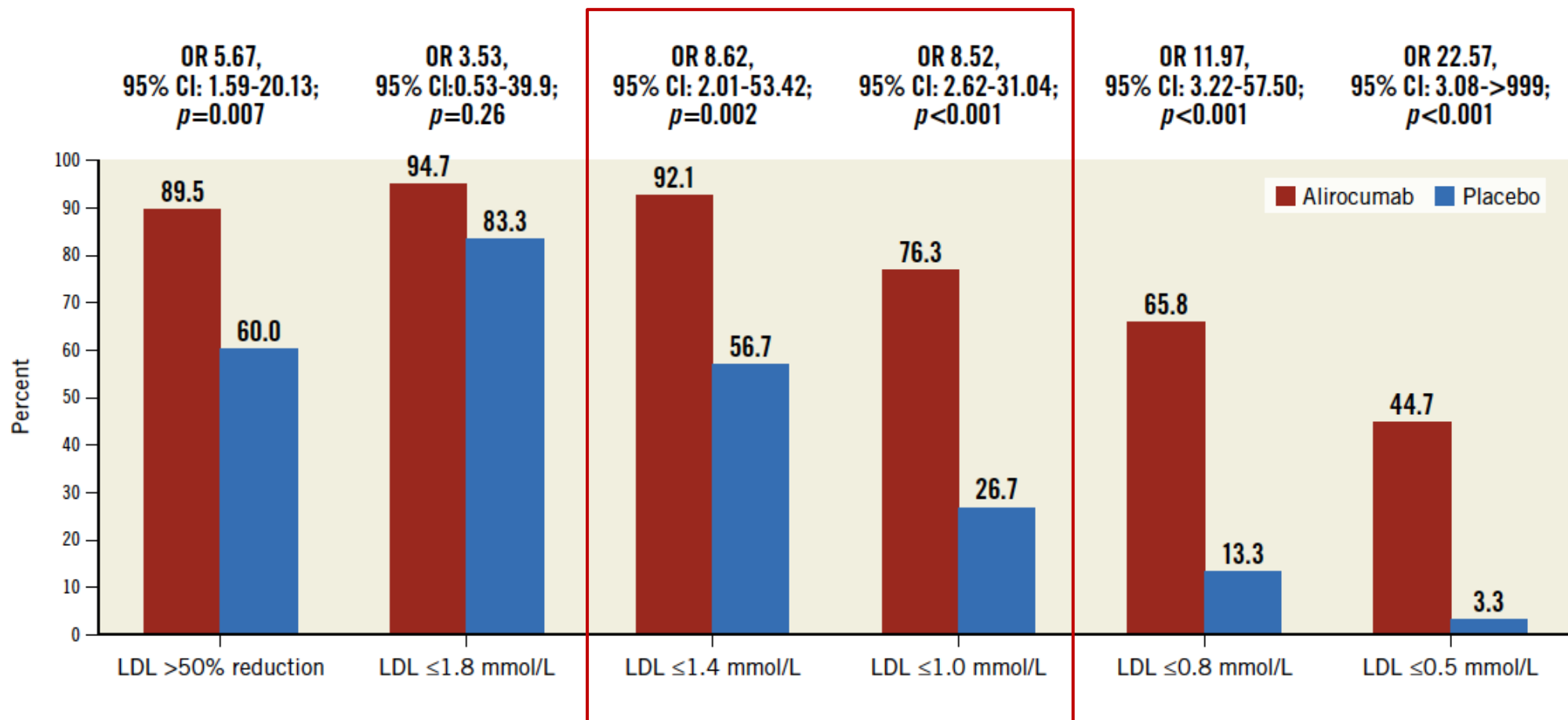
EPIC-STEMI

Rutīna PCSK9i terapijas uzsākšana agrīni pēc STEMI un PPCI



EPIC-STEMI

Rutīna PCSK9i terapijas uzsākšana agrīni pēc STEMI un PPCI



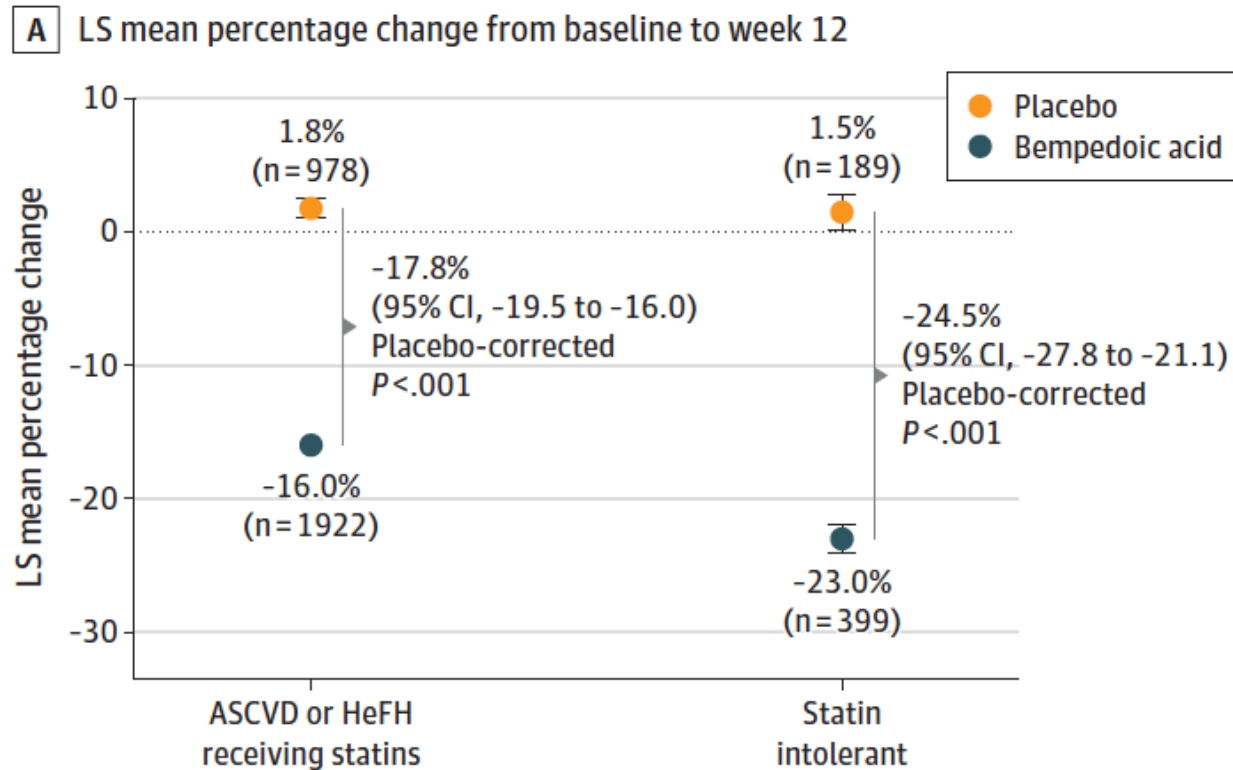
EVOLVE-MI

EVOLocumab Very Early After Myocardial Infarction

- Atklāts IV fāzes pētījums
- Evolocumab + rutīnā LT vs tikai rutīnā LT
- Uzsāk 10 dienu laikā kopš MI (STEMI vai NonSTEMI)
- 3,5 gadi
- Iekļaušana pabeigta, rezultāti plānoti 2027. gadā
- **The primary outcome is the total (first and subsequent) composite of MI, ischemic stroke, any arterial revascularization procedure, and all-cause mortality over approximately 3.5 years of follow-up.**

Bempedoīnskābes efektivitāte (tabletes pa 180 mg x1)

Pooled analysis of phase 3 randomized clinical trials of bempedoic acid 180 mg vs placebo (n=3623)

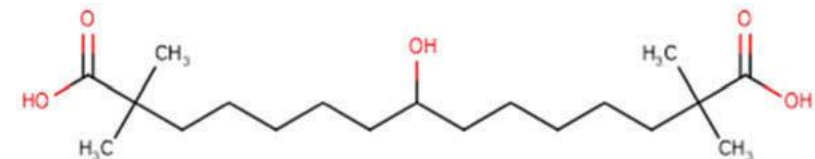


LDLC reduction:

by 18% vs placebo when added to **maximally tolerated statin therapy** (patients with atherosclerotic cardiovascular disease or heFH or both)

by 24% vs placebo in patients with a **history of statin intolerance**.

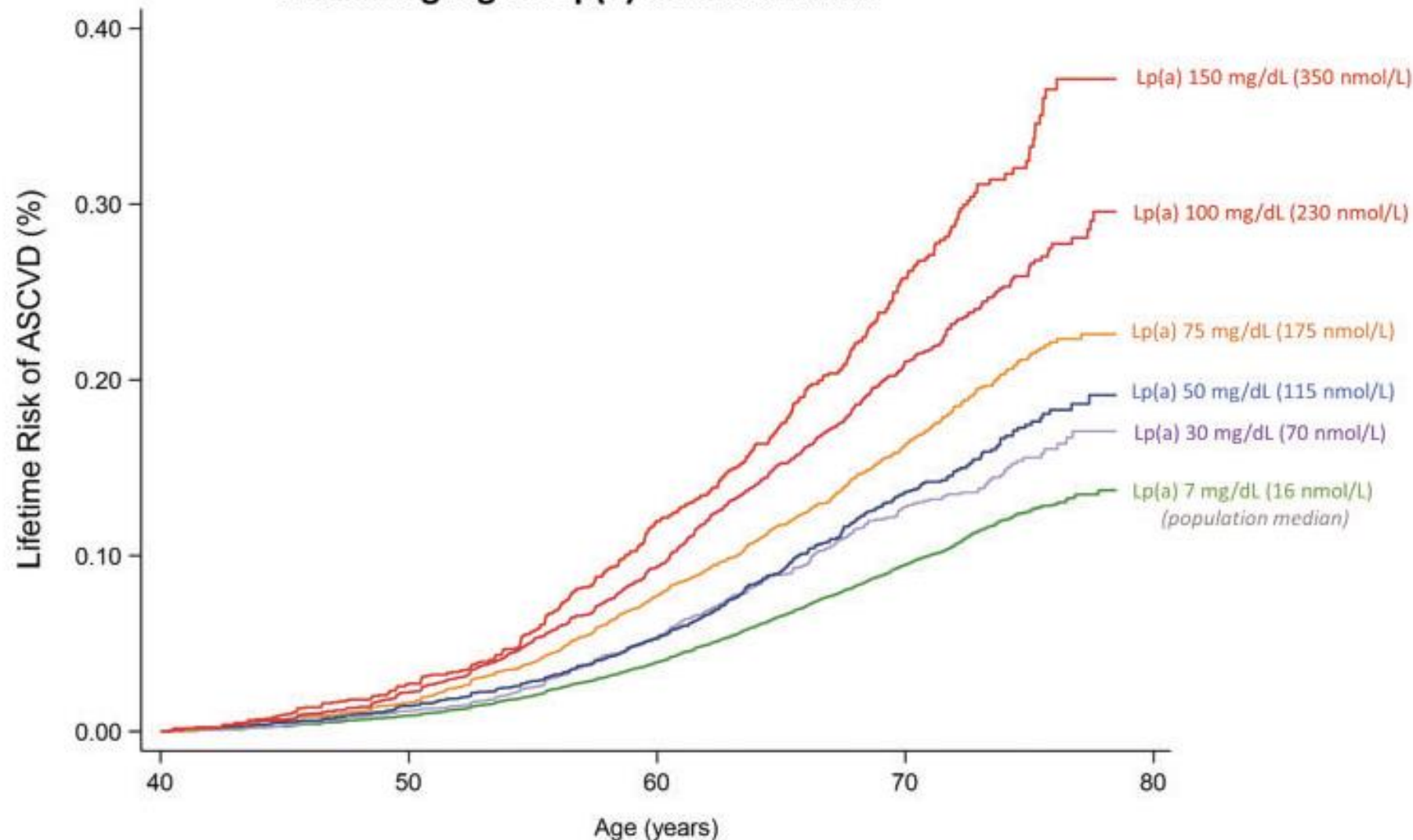
Increased **uric acid levels and gout** occurred more frequently among patients treated with bempedoic acid than with placebo.



Kuriem pacientiem nepieciešama
izteiktāka ZBLH pazemināšana?

E

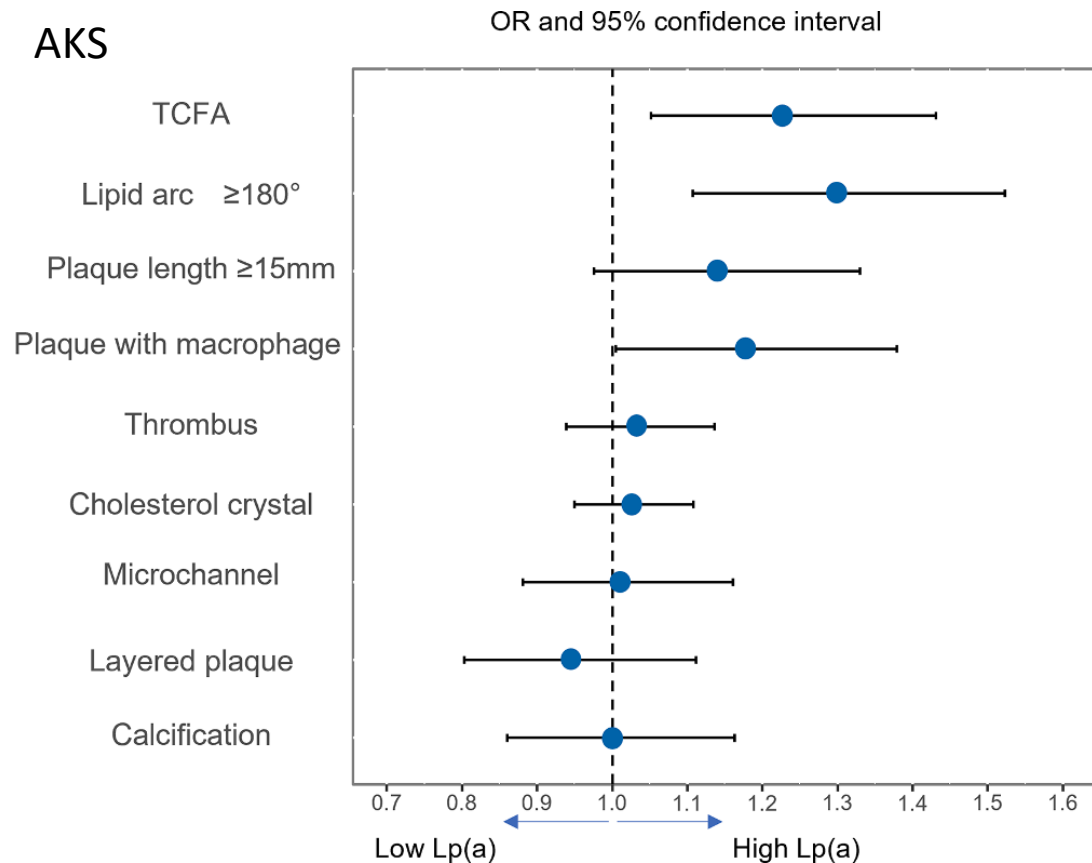
Lifetime risk for major cardiovascular events with increasing higher Lp(a) concentrations



Paaugstināts Lp(a)līmenis:
 ≥ 50 mg/dL jeb
 ≥ 125 nmol/l

Augstāks Lp(a) ir asociēts ar pangas nestabilitāti

AKS

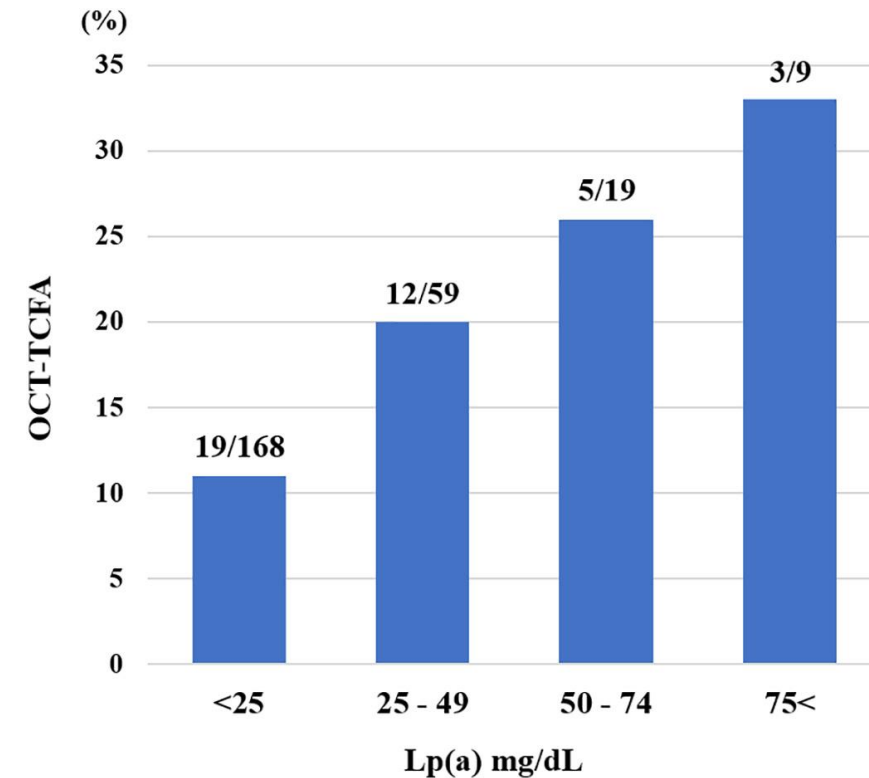


$<30\text{ mg/dL}$ vs $\geq 30\text{ mg/dL}$

185 consecutive patients with **ACS**
OCT imaging of **nonculprit** plaques in the culprit vessels

Kate A, et al. *IJC Heart & Vasculture* 43 (2022) 101120

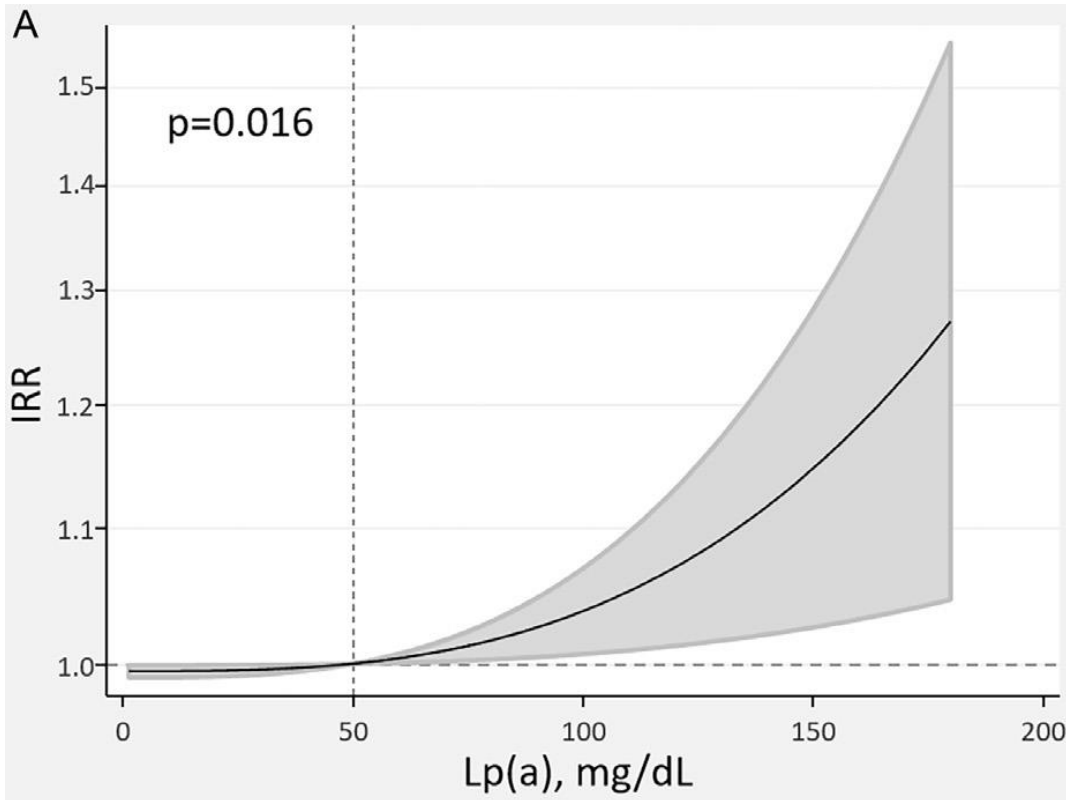
HKS



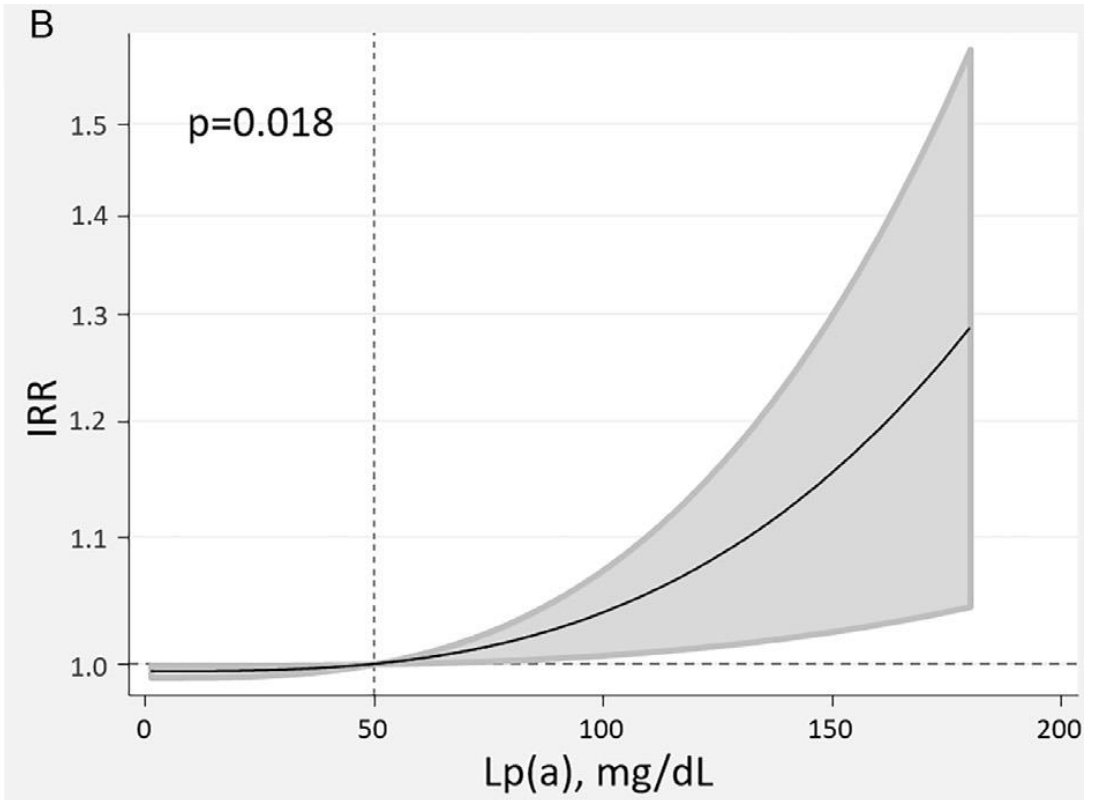
255 consecutive patients with **CAD** who underwent PCI
OCT imaging of “culprit” lesions

Muramatsu Y, et al. *IJC Heart & Vasculture* 24 (2019) 100382

Augstāks Lp(a) ir asociēts MI recidīva risku

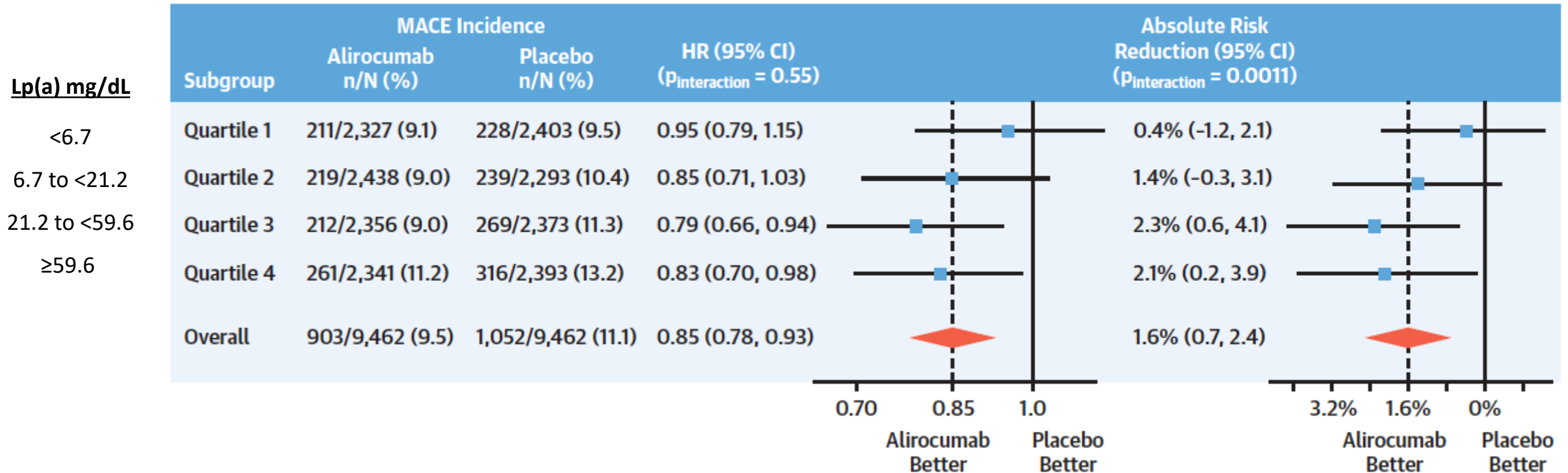


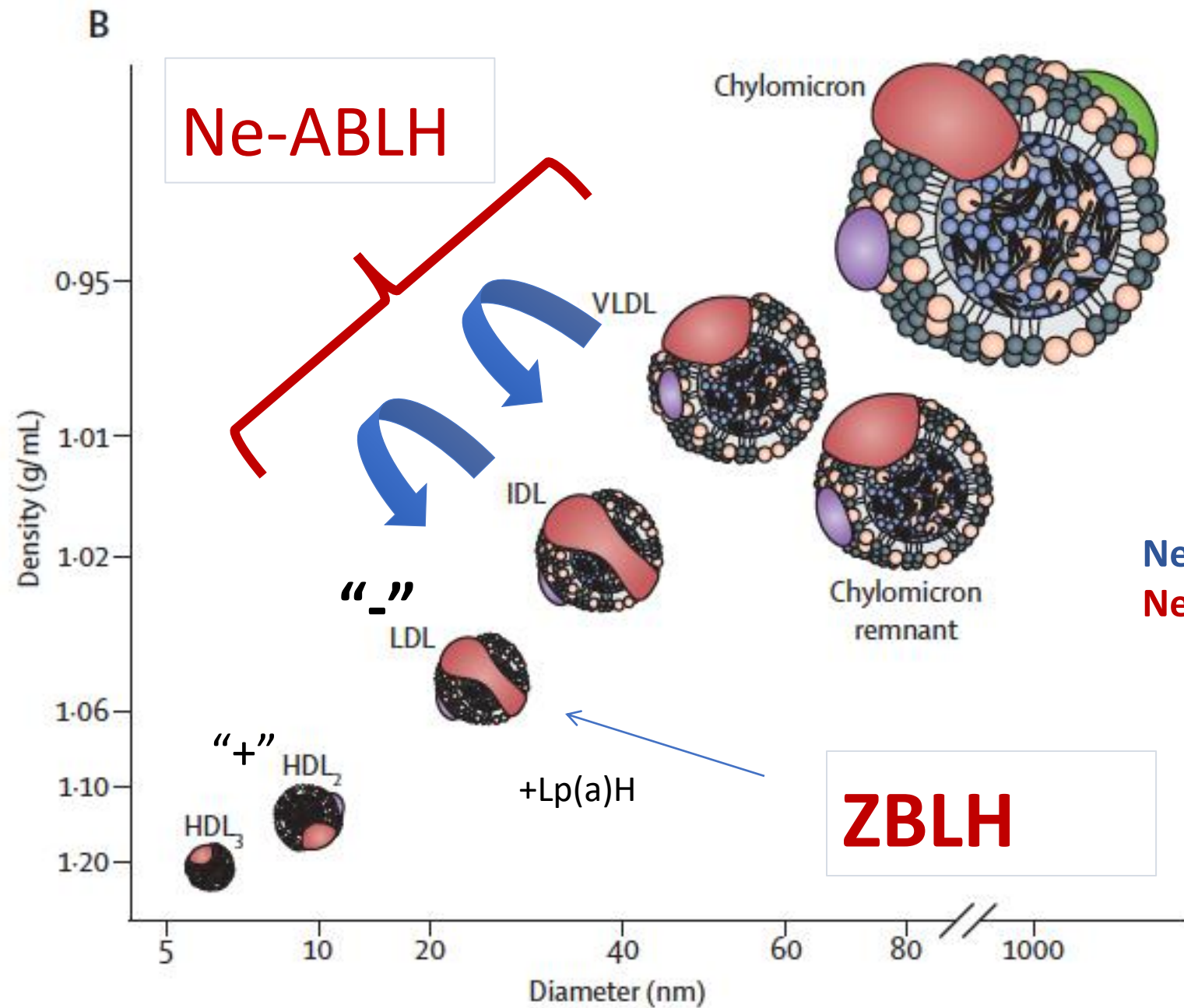
Adjusted by the full model



Adjusted by GRACE score

Relatīvais un absolūtais ieguvums no alirocumab terapijas atkarībā no Lp(a) kvartiles





Ne-ABLH = KH – ABLH

Ne-ABLH = ZBLH + RH + Lp(a)H

NeABLH ir sekundārais terapijas mērķis, ja sasniegts ZBLH mērķis
Īpaši svarīgs, ja zems ABLH un/vai augsti TG

Table 10 Corresponding non-high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein B levels for commonly used low-density lipoprotein cholesterol goals

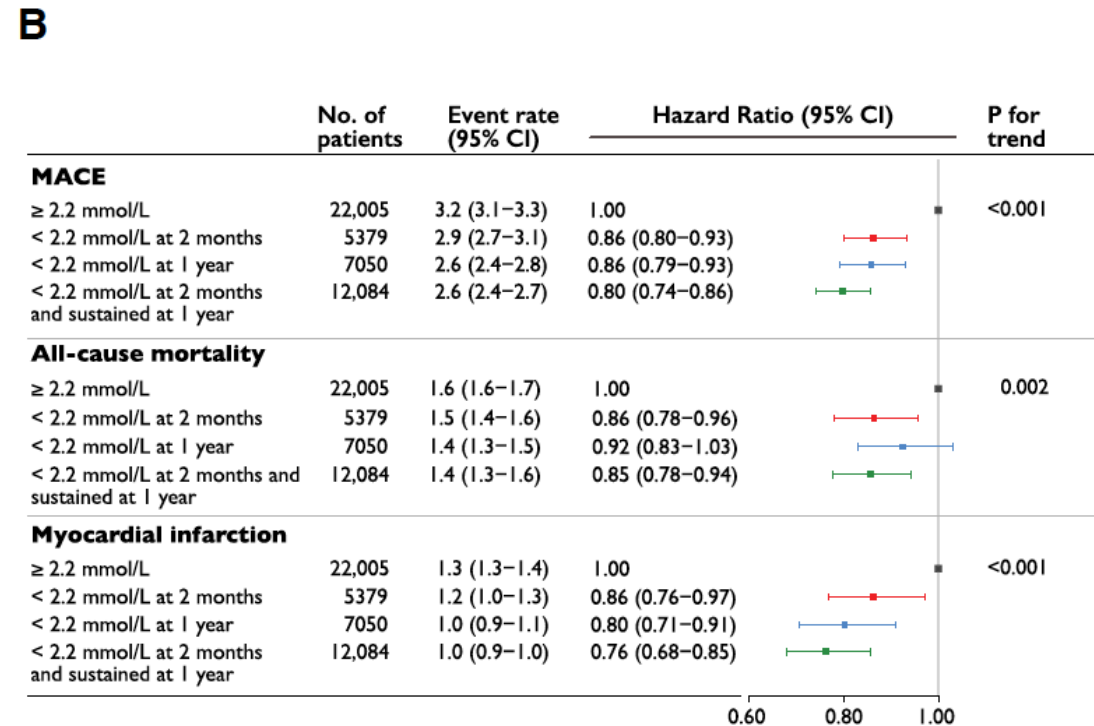
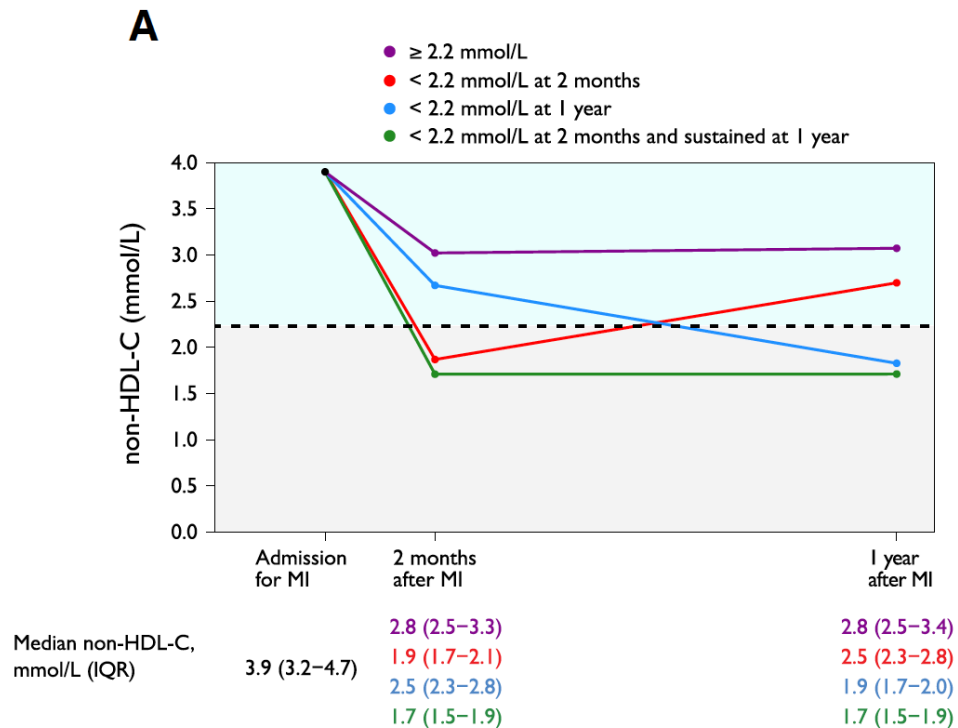
LDL-C	Non-HDL-C	Apolipoprotein B
2.6 mmol/L (100 mg/dL)	3.4 mmol/L (131 mg/dL)	100 mg/dL
1.8 mmol/L (70 mg/dL)	2.6 mmol/L (100 mg/dL)	80 mg/dL
1.4 mmol/L (55 mg/dL)	2.2 mmol/L (85 mg/dL)	65 mg/dL

© ESC 2021

HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

SWEDHEART registry:

Intensive early and sustained lowering of **non-HDL-C** after myocardial infarction and prognosis

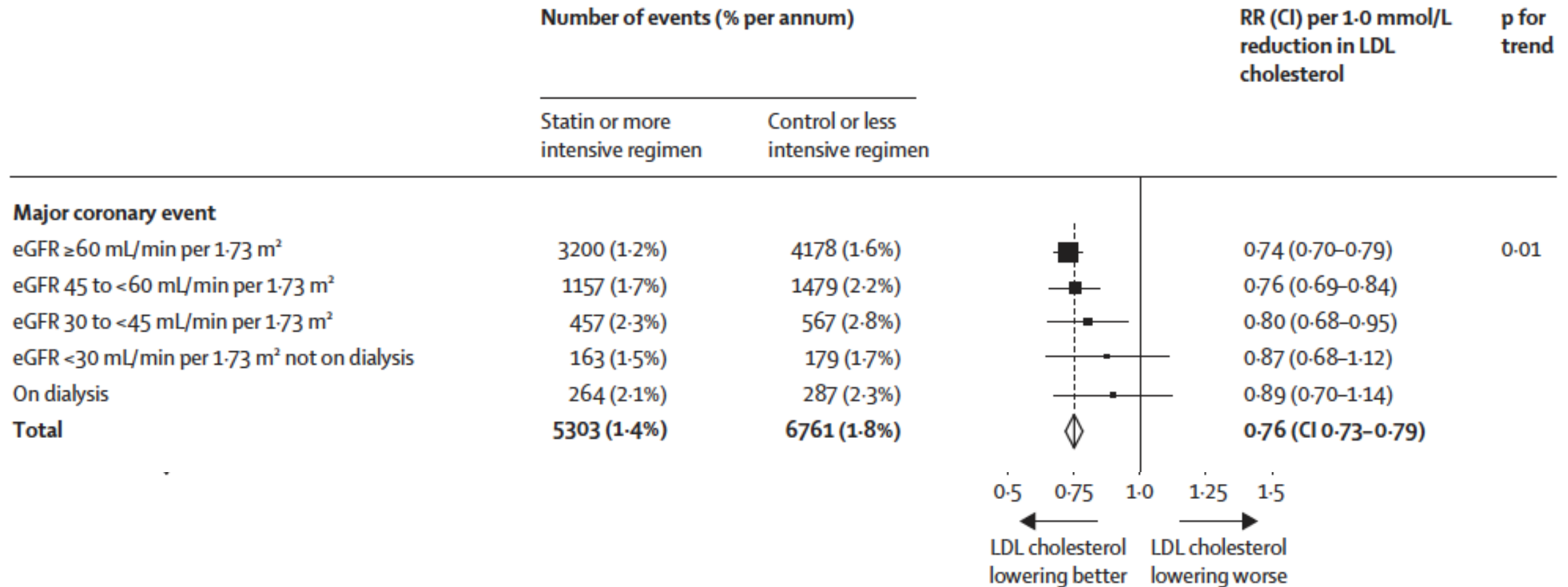


CTT metaanalīze: lipīdu pazemināšana HNS pacientiem

Jo zemāks GFĀ:

=> jo mazāks relatīvais ieguvums no ZBLH pazemināšanas

=> jo izteiktāks absolūtais ZBLH pazeminājums nepieciešams



Pašreizējo kompensācijas
nosacījumu īpatnības

I21.0 - I21.4; I21.9

Akūts miokarda infarkts

Atorvastatinum Rosuvastatinum	Zāles kompensē no 1. ambulatorās aprūpes dienas līdz 28. pēcinfarkta dienai. Pacientiem, kuriem kopējā holesterīna līmenis ir lielāks par 4,5 mmol/l vai zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis ir lielāks par 2,5 mmol/l.
Inclisiranum	Zāles kompensē no 1. ambulatorās aprūpes dienas līdz 28. pēcinfarkta dienai. Izraksta kardiologs (pie dg I20, I21, I25, I63)) vai neirologs (pie dg I63) saskaņā ar P. Stradiņa KUS, Latvijas Kardioloģijas centra vai RAKUS vai Daugavpils reģionālās slimnīcas vai Liepājas reģionālās slimnīcas kardiologu vai neirologu konsīlija slēdzienu sekundārai kardiovaskulāru notikumu profilaksei augsta kardiovaskulārā riska pacientiem, kuriem anamnēzē akūts koronārs sindroms vai koronāra sirds slimība vai smadzeņu infarkts, ja ZBLH > 3,0 mmol/l , neskatoties uz statīnu un Ezetimibum terapiju augstākajā tolerētajā devā vai to nepanesamības gadījumā. Terapiju pārtrauc, ja pēc 12 nedēļām ZBLH nav samazinājies par 40%.
Fenofibratum	Zāles kompensē no 1. ambulatorās aprūpes dienas līdz 28. pēcinfarkta dienai. Pacientiem, kuriem triglicerīdu līmenis ir lielāks par 4 mmol/l.

Nav kompensēts ne ezetimibs, ne PCSK9 inhibitori

Z95.5.

Koronārs angioplastisks implantāts un transplantāts

Atorvastatinum Rosuvastatinum Simvastatinum	Pacientiem ar Z95.1, Z95.5 vai Z95.8, kuriem kopējā holesterīna līmenis ir lielāks par 4,5 mmol/l vai zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis ir lielāks par 2,5 mmol/l
Ezetimibum	Pacientiem ar Z95.1, Z95.5 vai Z95.8 kombinācijā ar statīna sākuma devu, ja netiek sasniegti lipīdu mērķa rādītāji ar Atorvastatinum 20 mg vai Rosuvastatinum 10 mg, vai Simvastatinum 40 mg.
Rosuvastatinum/Ezetimibum	Pacientiem, kuriem netiek sasniegti lipīdu mērķa rādītāji ar Rosuvastatinum 10 mg.
Ezetimibum/Atorvastatinum	Pacientiem, kuriem netiek sasniegti lipīdu mērķa rādītāji ar Atorvastatinum 20 mg.
Fenofibratum	Pacientiem ar Z95.1, Z95.5 vai Z95.8, kuriem triglicerīdu līmenis ir lielāks par 4mmol/l

Z95.1	Aortokoronāras anastomozes transplantāts	100	Evolocumabum Alirocumabum Inclisiranum	Izraksta kardiologs [vai neirologs Z95.8] saskaņā ar P. Stradiņa KUS Latvijas Kardioloģijas centra vai RAKUS vai Daugavpils reģionālās slimnīcas vai Liepājas reģionālās slimnīcas kardiologu konsīlija slēdzienu pacientiēm pēc revaskularizācijas, ja ZBLH > 3,0 mmol/l, neskatoties uz statīnu un <i>Ezetimibum</i> terapiju augstākajā tolerētajā devā vai to nepanesamības gadījumā. Terapiju pārtrauc, ja pēc 12 nedēļām ZBLH nav samazinājies par 40%.
Z95.5	Koronārs angioplastisks implantāts un transplantāts			
Z95.8	Stāvoklis pēc perifēriskā asinsvada angioplastikas			

I25.0 - I25.6

Hroniska sirds išēmiska slimība

Atorvastatinum Rosuvastatinum	Pacientiem 1) ar angiogrāfiski pierādītu koronāro artēriju aterosklerotisku bojājumu ($\geq 50\%$), kuriem kopējā holesterīna līmenis ir lielāks par 4,5 mmol/l vai zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis ir lielāks par 2,5 mmol/l , 2) I25.2 [vecs MI] pacientiem, kuriem zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis ir lielāks par 2,5 mmol/l , kopējā holesterīna līmenis lielāks par 4,5 mmol/l, 3) I25.2 [vecs MI] pacientiem, kuriem zema blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis ir zemāks par 2,5 mmol/l , kopējā holesterīna līmenis ir zemāks par 4,5 mmol/l un triglicerīdu līmenis ir lielāks par 1,7 mmol/l vai pazemināts augsta blīvuma lipoproteīnu holesterīna līmenis zem 1,0 mmol/l vīriešiem un zem 1,2 mmol/l sievietēm.
Ezetimibum	Pacientiem ar angiogrāfiski pierādītu koronāro artēriju aterosklerotisku bojājumu ($\geq 50\%$) un/vai <u>I25.2 pacientiem kombinācijā</u> ar statīna sākuma devu, ja netiek sasniegti lipīdu mērķi ar Atorvastatinum 20 mg vai Rosuvastatinum 10 mg, vai Simvastatinum 40 mg.
Evolocumabum Inclisiranum	Izraksta kardiologs (pie dg I20, I21, I25, I63)) vai neirologs (pie dg I63) saskaņā ar P. Stradiņa KUS, Latvijas Kardioloģijas centra vai RAKUS vai Daugavpils reģionālās slimnīcas vai Liepājas reģionālās slimnīcas kardiologu vai neirologu konsīlija slēdzienā sekundārai kardiovaskulāru notikumu profilaksei augsta kardiovaskulārā riska pacientiem, kuriem anamnēzē akūts koronārs sindroms vai koronāra sirds slimība vai smadzeņu infarkts, ja <u>ZBLH > 3,0 mmol/l</u>, neskatoties uz statīnu un Ezetimibum terapiju augstākajā tolerētajā devā vai to nepanesamības gadījumā. <u>Terapiju pārtrauc, ja pēc 12 nedēļām ZBLH nav samazinājies par 40%.</u>
Fenofibratum	Pacientiem 1) ar angiogrāfiski pierādītu koronāro artēriju aterosklerotisku bojājumu ($\geq 50\%$), kuriem triglicerīdu līmenis ir lielāks par 4 mmol/l , 2) I25.2 [vecs MI] pacientiem, kuriem triglicerīdu līmenis ir lielāks par 1,7 mmol/l

Priekšlikumi

1. Jau stacionārā uzsākt ne tikai augstas intensitātes statīnu, bet arī **ezetimibu**

- Izņēmumi varētu būt gados veci / polimorbīdi / HNS / polifarmācijas pacienti
- Tad apsverams lietot mazākas statīnu devas (ne maksimālās) + ezetimibs

2. Pārskatīt **kompensācijas nosacījumus**

- Statīniem un Ezetimibam noņemt ZBLH / TG / KH ierobežojumus.
- Ļaut uzsākt terapiju uzreiz ar statīna un ezetimiba kombināciju.
- Ezetimibs – arī pēc AMI pirmajā mēnesī,
 - Var sākt uzreiz bez statīna monoterapijas vispirms
- PCSK9i/inclisiran
 - Kompensācija arī pacientiem ar AMI (šobrīd tikai inklisirānam)
 - Kompensēt pie zemākiem ZBLH (piem., $ZBLH \geq 1,8$ mmol/l)
 - Pielikt arī neABLH kā uzsākšanas kritēriju (piem., $neABLH \geq 2,6$ mmol/l)
 - Vai tiešām vajag konsīlijus?
 - Vai vajag 40% efektivitātes ierobežojumu?

3. Visiem pacientiem ar AKS rutīnā noteikt:

- KH, TG, ZBLH, ABLH, neABLH, Lp(a)
- Jācenšas to darīt pirmajās 24h

4. Vienmēr definēt ne tikai ZBLH mērķi, bet arī **neABLH mērķi**



Līdzfinansē
Eiropas Savienība



Veselības ministrija



PAULA STRADIŅA
KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES
SLIMNĪCA

Metodiskās vadības institūcija
kardioloģijā

Eiropas Sociālā fonda Plus projekts Nr. 4.1.2.7/1/24/I/001 ‘‘Pilnveidot pacientu drošību un aprūpes kvalitāti’’

Paldies!