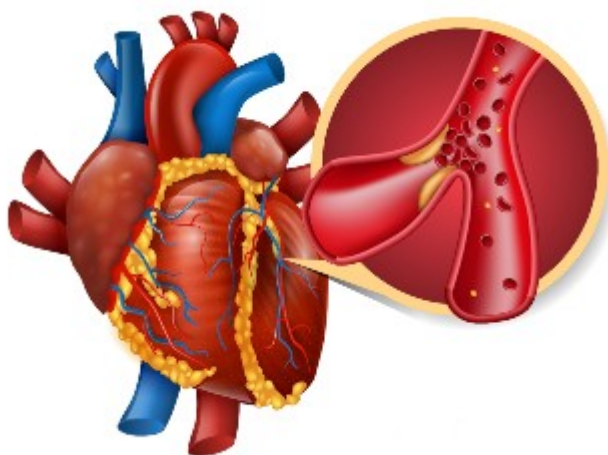


Alirokumab v manažmente pacientov s recidívou akútneho infarktu myokardu

Odborná redakcia KARDIO News

Podľa epidemiologických údajov ide u 18 - 22 % osôb hospitalizovaných z dôvodu akútneho koronárneho syndrómu o rekurentnú príhodu. Osoby s infarktom myokardu (IM) majú konštantne zvýšené riziko opakovanej príhody napriek štandardnej liečbe ešte niekoľko rokov po tejto udalosti. Zvýšené riziko rekurentnej príhody možno do značnej miery pripísať častej koexistencii neobštrukčnej lézie s vysoko rizikovými charakteristikami. Manažment pacientov s recidívou akútneho koronárneho syndrómu po predchádzajúcom infarkte myokardu preto predstavuje osobitnú výzvu (Chiang et al., 2022). **Rovnako znepokojujúca je mortalita 12 - 15 % do jedného roka po IM** (Gencer & Mach, 2022). Podľa štatistiky z Národného centra zdravotníckych informácií bolo v roku 2020 na Slovensku hospitalizovaných 14 282 osôb s diagnózou akútneho infarktu myokardu (dg. I21) (NCZI, 2021).



Podľa štvrtej univerzálnej definície infarktu myokardu (angl. *Fourth universal definition of myocardial infarction*) vypracovanej na základe konsenzu expertov z *European Society of Cardiology (ESC)*, *American College of Cardiology (ACC)*, *American Heart Association (AHA)* a *World Heart Federation (WHF)* **môžeme IM klasifikovať do piatich skupín podľa patofyziológie a klinickej prognózy** (Thygesen et al., 2018 & 2019):

IM 1. typ – dôsledok ruptúry alebo erózie aterosklerotického plátu v koronárnej tepne s nasledujúcou oklúziou alebo neoklúziou trombózou,

IM 2. typ – výsledok nepomeru medzi dodávkou a spotrebou kyslíka v myokarde v dôsledku inej príčiny, než je ischemická choroba srdca (nevylučuje to však prítomnosť ischemickej choroby srdca u pacienta), napr. koronárny spazmus, vysoká koncentrácia katecholamínov, endotelová dysfunkcia, hypotenzia alebo anémia,

IM 3. typ – platí pre úmrtie pacienta so symptómami zodpovedajúcimi ischemii myokardu a prítomnosťou nových alebo predpokladaných ischemických zmien na EKG, keď biomarkery (troponín) ešte neboli stanovené alebo vo včasných fázach, keď ešte nebolo možné rozpoznať ich zvýšenie,

IM 4. typ a 5. typ – infarkt myokardu spojený s revaskularizačnými zákrokmi.

Mortalita pacientov s infarktom myokardu 2. typu v krátkodobom alebo dlhodobom horizonte býva vo väčšine štúdií vyššia ako v prípade infarktu myokardu 1. typu. Vysvetlenie môže byť vo vyššej prítomnosti komorbidít u pacientov s infarktom myokardu 2. typu (Thygesen et al., 2019).

V súvislosti s vyššie uvedenými poznatkami volajú odborníci po detailnejšej klasifikácii typov infarktu myokardu v klinických štúdiách. V tomto duchu bola urobená aj subanalýza klinickej štúdie **ODYSSEY OUTCOMES**. Ide o multicentrickú randomizovanú (1:1) dvojito zaslepenú a placebom kontrolovanú štúdiu zameranú na sledovanie účinku PCSK9 inhibítora alirokumabu pridaného k intenzívnej liečbe statínmi. Do štúdie bolo zaradených 18 924 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom hospitalizovaných v období 1 – 12 mesiacov pred samotnou randomizáciou a zvýšenou koncentráciou aterogénnych lipoproteínov napriek intenzívnej liečbe statínmi alebo použitiu maximálnej tolerovanej dávky statínov. Dĺžka sledovania medián 2,8 rokov od randomizácie, pričom 8 242 pacientov bolo sledovaných 3 – 5 rokov. **Primárny zložený cieľ štúdie MACE (angl. Major Adverse Cardiovascular Events) podľa definície zahŕňal úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálnu alebo nefatálnu ischemickú cievnu mozgovú príhodu alebo hospitalizáciu v dôsledku nestabilnej angíny pectoris. Sekundárnym cieľom klinickej štúdie bolo úmrtie zo všetkých príčin.** Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018). **Medzi významné zistenie patrí poznatok, že liečba s PCSK9 inhibítorom alirokumabom znižuje mortalitu zo všetkých príčin po akútnom koronárnom syndróme a absolútny prínos bol najväčší u pacientov s najväčším kardiovaskulárnym rizikom** (Leung & Anderson, 2022; Schwartz & Giugliano, 2022).

Z celkového počtu 1 860 infarktov myokardu bolo 65,8 % hodnotených ako 1. typ, 20,8 % ako 2. typ a 13,1 % ako 4. typ. Vzhľadom na veľmi malý výskyt infarktov myokardu 3. typu (2 osoby) a 5. typu (5 osôb) nebolo možné hodnotiť tieto dva posledné uvedené typy.

Pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k intenzívnej liečbe statínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou - intenzívna liečba statínmi a placebo znižuje:

1. **Incidenciu prvého infarktu myokardu všeobecne** (*Hazard Ratio [HR] = 0,85; 95 % CI, 0,77 - 0,95* $p = 0,003$), **pozitívny účinok liečby s PCSK9 inhibítorom alirokumabom na zníženie rizika infarktu myokardu 1. typu rástol s trvaním liečby,**
2. **Rovnako bol pozitívny účinok liečby s alirokumabom potvrdený pri infarkte myokardu 1. typu** (*Hazard Ratio [HR] = 0,87; 95 % CI, 0,77 - 0,99; $p = 0,032$*) **a tiež pri infarkte myokardu 2. typu** (*Hazard Ratio [HR] = 0,77; 95 % CI, 0,61 - 0,97; $p = 0,025$*), ale nie pri infarkte myokardu 4. typu (White et al., 2019).

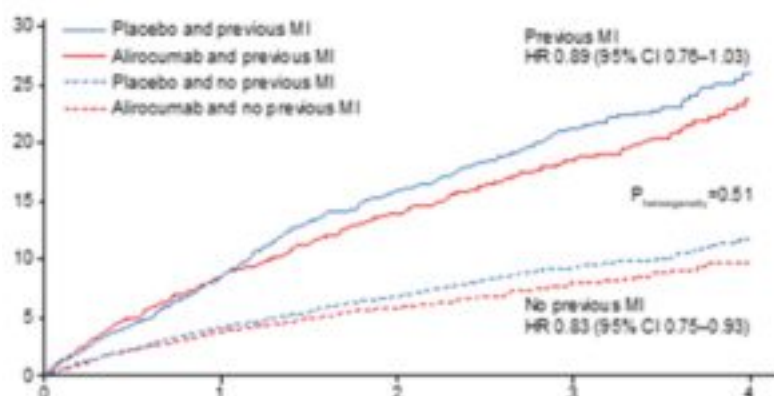
Podľa autorov analýzy ide o prvé potvrdenie vplyvu intenzívnej farmakologickej liečby znižujúcej LDL-cholesterol na incidenciu infarktu myokardu 2. typu. Zníženie LDL-cholesterolu PCSK9 inhibítorom alirokumabom za hranice dosahované statínmi vedie k účinnému zníženiu výskytu infarktu myokardu 1. typu a 2. typu (White et al., 2019).

Z hľadiska klinickej praxe sú nepochybne prínosné aj výsledky ďalšej subanalýzy výsledkov klinickej štúdie ODYSSEY OUTCOMES, ktorá sa zamerala na pacientov s predchádzajúcim IM v anamnéze, t. j. IM ešte pred AKS príhodou určujúcou zaradenie do klinickej štúdie publikovanej tohto roku. Pacienti s IM boli vo všeobecnosti starší, prevažne muži a mali viac kardiovaskulárných rizík. **Vo vetve na placebo bol významný rozdiel medzi skupinou s predchádzajúcim IM v anamnéze a skupinou bez predchádzajúceho IM v anamnéze - 4-ročné riziko MACE 20,5 % vs. 8,9 %, $p < 0,001$ a riziko úmrtia zo všetkých príčin 7,4 % vs. 3,4 %, $p < 0,001$** (Chiang et al., 2022).

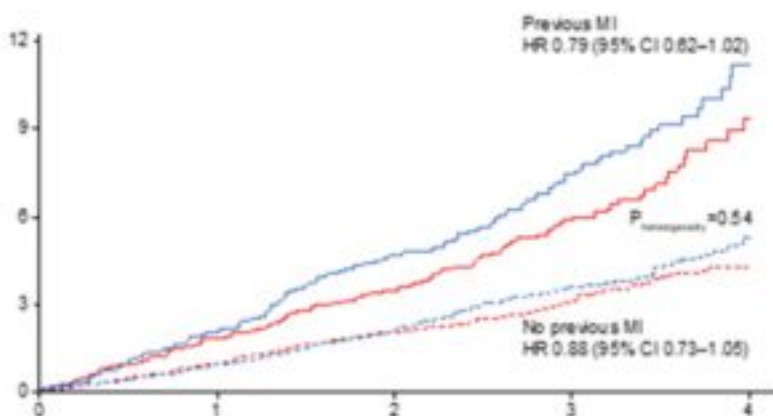
Výsledky vo vetve liečenej PCSK9 inhibítorom alirokumabom ukázali, že pozitívny účinok liečby je nezávislý od prítomnosti alebo neprítomnosti predchádzajúceho IM v anamnéze pre obidva hodnotené parametre - 4-ročné riziko MACE (*Adjusted Hazard Ratio [aHR] = 0,90, 95 % CI = 0,78 - 1,05 vs. aHR = 0,82; 95 % CI = 0,73 - 0,92; $p_{interakcia} = 0,34$*) **a riziko úmrtia zo všetkých príčin** (*aHR = 0,84; 95 % CI = 0,64 - 1,08 vs. aHR = 0,87; 95 % CI = 0,72 - 1,05; $p_{interakcia} = 0,81$*). Zníženie absolútneho

rizika v dôsledku liečby s aliokumabom bolo numericky väčšie v prípade osôb zaradených do štúdie s IM v anamnéze v porovnaní s osobami bez IM v anamnéze – 4-ročné riziko MACE 1,91 % vs. 1,42 % a úmrtia zo všetkých príčin 1,35 % vs. 0,41 % (Chiang et al., 2022).

Kumulatívna incidencia MACE príhod v závislosti od času randomizácie (Chiang et al., 2022).



Kumulatívna incidencia úmrtia zo všetkých príčin v závislosti od času randomizácie (Chiang et al., 2022).



V skupine pacientov s predchádzajúcim IM v anamnéze bol čas (medián) od posledného IM po AKS príhodu určujúcu zaradenie do klinickej štúdie 4,5 roka. Účinok liečby s PCSK9 inhibítorom aliokumabom vs placebo na MACE bol nezávislý od času výskytu posledného IM pred AKS príhodou určujúcou zaradenie do klinickej štúdie: ≤ 2 roky 20,5 % vs. 19,9 % ($HR = 1,02$; 95 % $CI = 0,78 - 1,34$) v porovnaní s časovým obdobím > 2 roky 17,8 % vs. 20,9 % ($HR = 0,85$; 95 % $CI = 0,71 - 1,03$; $p_{interakcia} = 0,16$) (Chiang et al., 2022).

Pozitívny účinok PCSK9 inhibítora aliokumabu na zníženie rizika infarktu myokardu je multifaktorálny. Samozrejme, v znižovaní koncentrácie LDL-cholesterolu má PCSK9 inhibítor aliokumab kľúčovú úlohu. PCSK9 inhibítor aliokumab posúva hranice znižovania LDL-cholesterolu za hranice určené statínmi a ezetimibom. Nové štúdie s využitím moderných zobrazovacích metód potvrdili, že pridanie PCSK9 inhibítora aliokumabu k vysoko intenzívnej liečbe statínmi v porovnaní s placebom vedie k väčšej regresii koronárneho aterosklerotického plátu v častiach koronárnych tepien, ktoré neboli postihnuté infarktom myokardu (Räber et al., 2022). Pridanie PCSK9 inhibítora aliokumabu k liečbe statínmi môže teda okrem pozitívneho aditívneho efektu na zníženie hodnôt LDL-cholesterolu podporovať aj fenotyp stabilnejšieho aterosklerotického plátu (Gao et al., 2021). Za povšimnutie stojí významné zníženie nutnosti revaskularizácie častí koronárnych tepien nepostihnutých infarktom v dôsledku ischémie u pacientov liečených PCSK9 inhibítorom aliokumabom v porovnaní s placebom, 8,2 % vs. 18,5 % (Räber et al., 2022).

Výsledky klinickej štúdie ODYSSEY OUTCOMES potvrdili, že PCSK9 inhibítor aliokumab znižuje

riziko MACE (podľa definície úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku nestabilnej angíny pectoris) a riziko úmrtia zo všetkých príčin konzistentne u osôb s alebo bez predchádzajúceho infarktu myokardu v anamnéze, pričom numericky väčší úžitok prináša osobám s IM (Chiang et al., 2022).

Literatúra

1. Gao, F. et al. (2021): *Lipids Health Dis.*, 20, 106
2. Gencer, B., Mach, F. (2022): *Curr. Med. Chem.*, 29, 1016-1026
3. Chiang, C.-E. et al. (2022): *Can. J. Cardiol.*, 38, 1542-1549
4. Leung, A.A., Anderson, T.J. (2022): *Can. J. Cardiol.*, 38, 1550-1552
5. NCZI (2021): *Štatistika hospitalizovaných v Slovenskej republike 2020*, Bratislava, NCZI, 52
6. Räber, L. et al. (2022): *JAMA*, 327, 1771-1781
7. Schwartz, G.G. et al. (2018): *New Eng. J. Med.*, 379, 2097-2107
8. Schwartz, G.G., Giugliano, R.P. (2022): *Curr. Opin. Lipidol.*, 33, 147-159
9. Thygesen, K. et al. (2018): *JACC*, 72, 2231-2264
10. Thygesen, K. et al. (2019): *Eur. Heart J.*, 40, 237-269
11. White, H.D. et al. (2019): *Eur. Heart J.*, 40, 2801-2809