Čo prináša alirokumab pacientom s akútnym koronárnym syndrómom po koronárnom artériovom bypasse (CABG)

Odborná redakcia KARDIO News

Pacienti s akútnym koronárnym syndrómom po koronárnom artériovom bypasse (angl. *coronary artery bypass grafting (CABG)*) predstavujú skupinu s vysokým rizikom rekurentných kardiovaskulárnych príhod a úmrtia. Dnes už klasická štúdia z *Montreal Heart Institute* v Kanade publikovaná v polovici 80. rokov ukázala, že prežívanie pacientov po CABG je veľmi silne ovplyvnené koncentráciou aterogénnych lipoproteínov, zníženie ich koncentrácie preto patrí medzi základné piliere starostlivosti o týchto pacientov (Campeau et al., 1984; Genest et al., 2019). **Tieto poznatky odrážajú aj najnovšie odporúčania manažmentu dyslipidémií *European Society of Cardiology (ESC)* a *European Atherosclerosis Society (EAS)* z roku 2019. Osoby s CABG sú zaradené do skupiny s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom s odporúčanými cieľovými hodnotami LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l a non-HDL-cholesterolu < 2,2 mmol/l.** V porovnaní s odporúčaniami z roku 2016 došlo k zníženiu pôvodných hodnôt pre LDL-cholesterol aj non-HDL cholesterol o 0,4 mmol/l. (Mach et al., 2020; Lan et al., 2022).



Negatívny vplyv LDL-cholesterolu z hľadiska rizika kardiovaskulárnej príhody potvrdila aj štúdia na vzorke celkovo 1 125 osôb (priemerný vek 65 ± 9 rokov, 79 % muži) s CABG bez predchádzajúcej revaskularizácie. Priemerná dĺžka sledovania bola 93 ± 52 mesiacov po CABG. Celkovo u 179 pacientov (16 %) sa v tomto období vyskytla koronárna príhoda. **Hyperlipidémia patrila medzi dominantné sledované nezávislé faktory ovplyvňujúce riziko budúcej koronárnej príhody po CABG** (Hazard Ratio HR = 2,13; 95 % CI = 1,45 – 3,14; p < 0,001). Pre porovnanie napríklad riziko aktívneho fajčenia (HR = 1,51; 95 % CI = 1,07 – 2,13); p = 0,020), prítomnosti diabetu v štádiu liečby inzulínom (HR = 1,61; 95 % CI = 1,18 – 2,18; p = 0,002) a chronického ochorenia obličiek (HR = 2,09; 95 % CI = 1,20 – 3,63); p = 0.009) bolo nižšie. Autori zdôrazňujú nutnosť zamerať sa na uvedené rizikové faktory u pacientov s CABG (Leviner et al., 2021).

Podľa epidemiologických štúdií nedosahuje veľká skupina pacientov s CABG cieľové hodnoty LDL-cholesterolu napriek vysoko intenzívnej liečbe statínmi. Autori poukazujú na skutočnosť, že liečba statínmi ± ezetimib má svoje limity pri znižovaní koncentrácie LDL-cholesterolu. V tejto súvislosti prináša použitie PCSK9 inhibítorov v klinickej praxi úžitok aj tejto skupine pacientov, lebo posúva hranice znižovania cholesterolu aj za hranice určené liečbou statín ± ezetimib (Lan et al., 2022).

Uvedenie PCSK9 inhibítorov do klinickej praxe umožňuje väčšiemu počtu veľmi vysoko a vysoko rizikových pacientov dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-cholesterolu podľa najnovších odporúčaní pre manažment dyslipidémií *ESC* a *EAS* z roku 2019. Aj samotné odporúčania v rámci hodnotenia hypolipidemickej liečby uvádzajú, že vysoko intenzívna liečba statínmi môže viesť k zníženiu LDL-cholesterolu v monoterapii v priemere okolo 50 % a v kombinácii s ezetimibom okolo 65 %. Liečba PCSK9 inhibítorom v monoterapii v priemere okolo 60 %, v kombinácii s vysoko intenzívnou liečbou statínmi v priemere okolo 75 % a v trojkombinácii s vysoko intenzívnou liečbou statínmi a ezetimibom okolo 85 % (Mach et al., 2020).

Zaujímavé výsledky ohľadne vplyvu zníženia LDL-cholesterolu u osôb s CABG priniesla subanalýza výsledkov multicentrickej, randomizovanej (1:1), dvojito zaslepenej a placebom kontrolovanej štúdie *ODYSSEY OUTCOMES* zameranej na sledovanie účinku PCSK9 inhibítora alirokumabu pridaného k intenzívnej liečbe statínmi. Do štúdie bolo zaradených 18 924 pacientov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) (83 % infarkt myokardu a 17 % vysoko riziková nestabilná angína pectoris) 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 bola 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.** Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018).

V rámci subanalýzy boli pacienti rozdelení do troch skupín (Goodman et al., 2019):

1. osoby bez CABG (16 896 osôb),
2. osoby s CABG v čase po AKS, ale pred samotnou randomizáciou (1 025 osôb),
3. osoby s CABG v čase pred AKS (1 003 osôb).

Pacienti, ktorí mali koronárny bypas (CABG) v čase pred akútnym kardiovaskulárnym syndrómom (skupina c), v porovnaní so zvyšnými skupinami (skupiny a, b) mali vyšší vek, prevládali muži, mali častejší výskyt diabetu, periférneho artériového ochorenia dolných končatín, hypertenzie a rovnako častejší výskyt infarktu myokardu a cievnej mozgovej príhody v minulosti (Goodman et al., 2019).

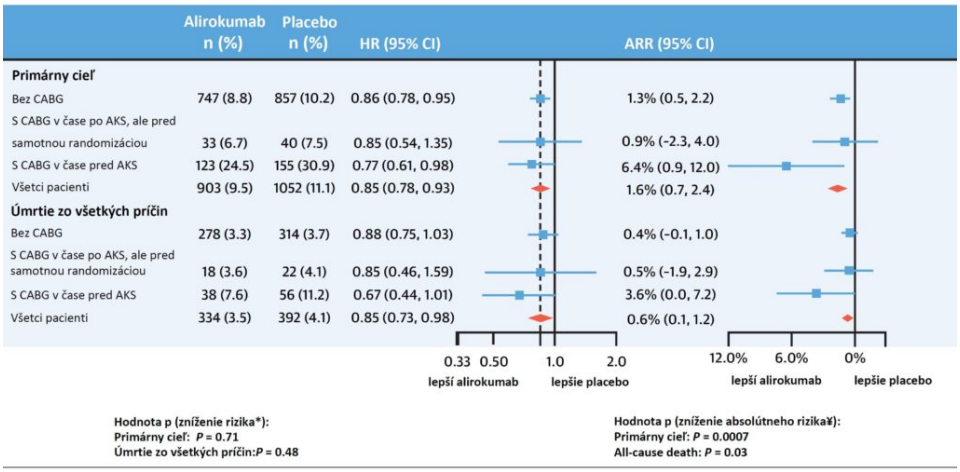
Výsledky subanalýzy môžeme zhrnúť takto (Hazard Ratio (HR) a 95 % CI) (Goodman et al., 2019):

Liečba PCSK9 inhibítorom alirokumabom z hľadiska zníženia rizika MACE mala najväčší benefit pre pacientov, ktorí mali koronárny bypas (CABG) v čase pred akútnym kardiovskulárnym syndrómom, kde došlo k zníženiu rizika MACE o 23 %, čo je vyše 1,5-násobne viac v porovnaní so skupinou bez CABG, kde bolo zníženie rizika MACE o 14 % (Goodman et al., 2019).

Takisto zníženie rizika úmrtia zo všetkých príčin bolo numericky najväčšie v analyzovanej skupine pacientov s CABG pred AKS – zníženie o 33 % v porovnaní s pacientmi zaradenými do skupiny bez CABG, ktorí dosiahli zníženie o 12 % (Goodman et al., 2019).

Výsledky subanalýzy

Primárny cieľ a úmrtie zo všetkých príčin vzhľadom k predchádzajúcemu CABG (upravené podľa Goodman et al., 2019)



Klinický efekt zníženia hodnôt LDL-cholesterolu v dôsledku liečby PCSK9 inhibítorom alirokumabom na zníženie rizika MACE a takisto na zníženie rizika úmrtia zo všetkých príčin sa najvýraznejšie prejavil v skupine osôb s CABG v čase pred AKS, teda u najrizikovejšej skupiny (Goodman et al., 2019).

Podľa autorov subanalýzy neukázali predchádzajúce štúdie zamerané na pacientov s AKS a predchádzajúcim CABG sledujúce vplyv pridania ezetimibu alebo placeba k statínu (simvastatín) alebo porovnávajúce vysoko intenzívnu liečbu statínom s nízko intenzívnou liečbou statínom neukázali na rozdiel v mortalite medzi sledovanými skupinami (Brilakis et al., 2008; Eisen et al., 2016; Goodman et al., 2019). V protiklade k nim výsledky subanalýzy naznačujú, že liečba PCSK9 inhibítorom alirokumabom je spojená so znížením výskytu úmrtí v dôsledku koronárnej choroby srdca, úmrtia v dôsledku kardiovaskulárnych ochorení a úmrtia zo všetkých príčin. Autori predpokladajú, že ide o výraznejšie zníženie hodnôt LDL-cholesterolu v dôsledku liečby PCSK9 inhibítorom alirokumabom až za hranice liečby so statínom ± ezetimib (Goodman et al., 2019).

Bezpečnosť použitia PCSK9 inhibítora alirokumabu u pacientov s revaskularizáciou hodnotila súhrnná analýza 8 klinických štúdií v rámci programu *ODYSSEY*. **Výsledky potvrdili podobný bezpečnostný profil PCSK9 inhibítoru alirokumabu u pacientov s revaskularizáciou a bez revaskularizácie** (Kereiakes et al., 2018).

Komentár k subanalýze oceňuje jej zameranie na veľmi vysoko rizikovú skupinu osôb s CABG. **Štúdia potvrdila, že pacienti s najväčším kardiovaskulárnym rizikom majú aj najväčší úžitok zo zníženia LDL-cholesterolu**. Autori uvedeného komentára zvlášť zdôraznili signifikantné zníženie mortality v súvislosti so znížením hodnôt LDL-cholesterolu v dôsledku liečby PCSK9 inhibítorom alirokumabom, ktoré, ako zdôrazňujú, už nemôže byť ďalej ignorované (Genest et al., 2019).

Na základe výsledkov subanalýzy autori konštatovali významný prínos liečby PCSK9 inhibítorom alirokumabom u osôb s AKS a predchádzajúcim CABG z hľadiska zníženia rizika veľkých kardiovaskulárnych príhod (úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda alebo hospitalizácia v dôsledku nestabilnej angíny pectoris) a úmrtia zo všetkých príčin (Goodman et al., 2019).

Literatúra

1. Brilakis, E.S. et al. (2008): Am. J. Cardiol., 102, 552–558
2. Campeau, L. et al. (1984): New Engl. J. Med., 311, 1329-1332
3. Eisen, A. et al. (2016): Eur. Heart J., 37, 3576–3584
4. Genest, J. et al. (2019): JACC, 74, 1187-1189
5. Goodman, S.G. et al. (2019): JACC, 74, 1177-1186
6. Kereiakes, D.J. et al. (2018): Atherosclerosis, 277, 211-218
7. Lan, N.S.R. et al. (2022): J. Lipid. Atheroscler., 11, 187-196
8. Leviner, D.B. et al. (2021): Thorac. Cardiovasc. Surg., 69, 592-598
9. Mach, F. et al. (2020): Eur. Heart J., 41, 111-188
10. Schwartz, G.G. et al. (2018): New Engl. J. Med., 379, 2097-2107