Klinická štúdia PACMAN-AMI – nové poznatky o pozitívnych účinkoch alirokumabu u pacientov po infarkte myokardu

Odborná redakcia KARDIO News

Podľa epidemiologických údajov je približne v 75 % všetkých prípadov akútneho koronárneho syndrómu príčinou ruptúra alebo fisúra tzv. nestabilného alebo vulnerabilného plátu v koronárnych tepnách (Schuurman et al., 2018).



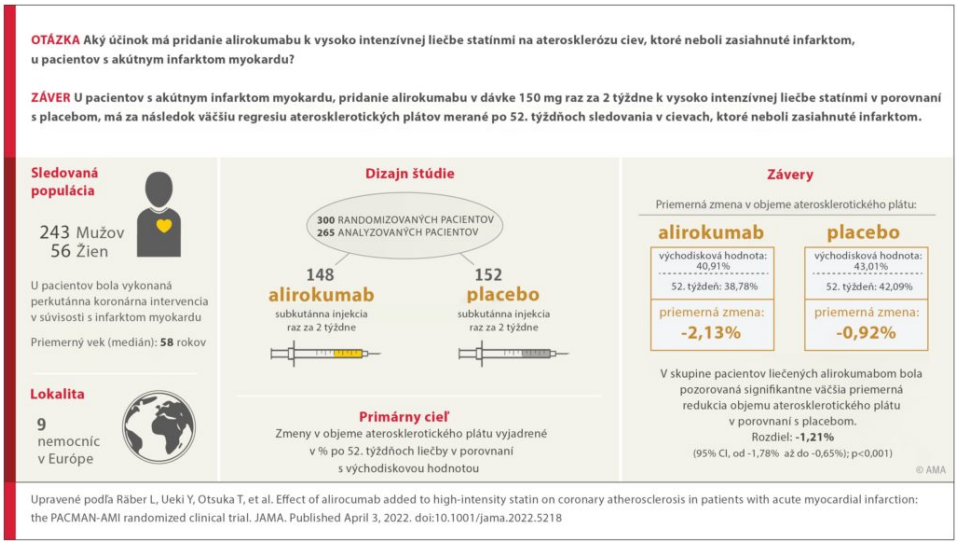
Štúdia DA VINCI ukázala, že len 54 % (95 % CI 52 % – 56 %) pacientov dosahuje hodnoty LDL-cholesterolu na základe stanovených cieľov podľa odporúčaní pre manažment dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti (ESC) a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (EAS) z roku 2016. Pri prepočítaní na najnovšie (prísnejšie) odporúčania z roku 2019 klesol podiel pacientov dosahujúcich cieľové hodnoty LDL-cholesterolu na 33 % (95 % CI 32 % – 35 %). Išlo o prierezovú štúdiu 18 európskymi krajinami realizovanú od júna 2017 do novembra 2018. Do štúdie bolo zahrnutých celkovo 5 888 pacientov (vek ≥18 rokov), z toho 3-tisíc v primárnej a 2 888 v sekundárnej prevencii (Ray et al., 2021). V rámci hypolipidemickej liečby bolo 84 % pacientov liečených statínmi v monoterapii, 9 % kombináciou statín + ezetimib a 1 % kombináciou statín + PCSK9 inhibítor ± ezetimib (Stock, 2020).

Z vyššie uvedených dôvodov sa vynára naliehavá potreba širšieho použitia farmakologickej liečby umožňujúcej zníženie hodnôt LDL-cholesterolu aj za hranicami určenými statínmi, a tak zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod (Räber et al., 2022).

Randomizovaná klinická štúdia *PACMAN-AMI* (*Effects of the PCSK9 Antibody Alirocumab on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction*) hodnotila vplyv PCSK9 inhibítora alirokumabu na aterosklerotické zmeny koronárnych tepien. Do štúdie bolo zaradených 300 pacientov (priemerný vek 58,5 ± 9,7 roka, 18,7 % ženy, priemerná hodnota LDL-cholesterolu 3,94 ± 0,87 mmol/l v čase zaradenia do štúdie) po perkutánnej koronárnej intervencii (PKI) v dôsledku infarktu myokardu. Randomizácia sa uskutočnila do vetvy s alirokumabom v dávke 150 mg každé 2 týždne pridaným k vysoko intenzívnej liečbe statínom a vetvy s placebom pridaným k vysoko intenzívnej liečbe statínom. **Nastavenie na alirokumab alebo placebo sa uskutočnilo do 24 hodín od vykonania perkutánnej koronárnej intervencie (PKI).** Počas celého trvania štúdie nedošlo k zmene dávky alirokumabu. Štúdia trvala 52 týždňov. **Na konci štúdie u pacientov vo vetve s alirokumabom došlo k poklesu hodnôt LDL-cholesterolu o –84,8 % a vo vetve s placebom –50,7 %.** Štúdia hodnotila zmeny vybraných ukazovateľov v 52. týždni oproti východiskovým hodnotám s použitím intravaskulárnych zobrazovacích metód (Zanchin et al., 2021; Räber et al., 2022).

Podľa autorov ide o prvú štúdiu, ktorá využila kombináciu troch intravaskulárnych zobrazovacích metód na vytvorenie komplexného obrazu aterosklerotického plátu z hľadiska jeho veľkosti, zloženia a morfológie (ACC, 2022).

Pacienti zaradení do štúdie mali hodnotené dve rôzne infarktom nepostihnuté časti koronárnych artérii s využitím zobrazovacích metód – intravaskulárnej ultrazvukovej sonografie (IVUS), blízkej infračervenej spektroskopie (NIS) a optickej koherentnej tomografie (OCT). IVUS metóda hodnotila zmenu objemu aterosklerotického plátu. Z predchádzajúcich štúdií vieme, že výsledky získané IVUS majú prediktívnu hodnotu z hľadiska odhadu rizika ďalšej kardiovaskulárnej príhody. NIS metóda slúžila na určenie maxLCBI4mm indexu (angl. *maximum lipid core burden index within 4mm segment*), ktorý popisuje obsah cholesterolu v aterosklerotickom pláte. Parametre získané NIS metódou vysoko korelujú s histopatologickými nálezmi. Minimálna hrúbka fibróznej čiapočky bola stanovená pomocou OCT metódy. Na základe doterajších poznatkov vieme, že u pacientov po infarkte myokardu objem aterosklerotického plátu meraný IVUS, hodnota maxLCBI4mm indexu meraná NIS a inverzne aj hrúbka fibróznej čiapočky meraná OCT je spojená so zvýšeným rizikom nasledujúcej kardiovaskulárnej príhody (Zanchin et al., 2021; Räber et al., 2022).



Výsledky štúdie ukázali, že pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k vysoko intenzívnej liečbe statínom v porovnaní s placebom + vysoko intenzívna liečba statínom mala štatisticky významný pozitívny účinok vo všetkých troch cieľoch klinickej štúdie (Räber et al., 2022):

1. **Zníženie objemu aterosklerotického plátu (primárny cieľ štúdie): priemerná zmena alirokumab –2,13 % vs placebo –0,92 % (rozdiel –1,21 %; 95 % CI = (–1,78 %) – (–0,65 %); p < 0,001),**
2. **Pokles hodnoty maxLCBI4mm indexu (sekundárny cieľ štúdie) – parameter, ktorý popisuje obsah cholesterolu v aterosklerotickom pláte: priemerná zmena alirokumab –79,42 vs placebo –37,60 (rozdiel –41,24 %; 95 % CI = (–70,71) – (–11,77); p = 0,006),**
3. **Nárast minimálnej hrúbky fibróznej čiapočky (sekundárny cieľ štúdie): priemerná zmena alirokumab 62,67 mm vs placebo 33,19 mm (rozdiel 29,64 mm; 95 % CI = 11,75 – 47,55); p = 0,001).Za povšimnutie stojí aj signifikantné zníženie nutnosti revaskularizácie častí koronárnych tepien nepostihnutých infarktom v dôsledku ischémie u pacientov liečených alirokumabom v porovnaní s placebom, 8,2 % vs 18,5 %** (Räber et al., 2022).

Na základe výsledkov štúdie *PACMAN-AMI* autori konštatujú, že pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k vysoko intenzívnej liečbe statínom v porovnaní s placebom vedie k väčšej regresii koronárneho aterosklerotického plátu v častiach koronárnych tepien, ktoré neboli postihnuté infarktom myokardu (Räber et al., 2022).

Uvedené závery zo štúdie sú v súlade s ďalšími štúdiami s alirokumabom s využitím niektorej z intravaskulárnych zobrazovacích metód (Otake et al., 2019; Sugizaki et al., 2020; Gao et al., 2021; Lepor et al., 2021).

Výskyt nežiaducich účinkov bol porovnateľný v obidvoch ramenách a bol v súlade s poznatkami z predchádzajúcich štúdií s alirokumabom. Zvlášť treba zdôrazniť, že v tejto štúdii bola liečba alirokumabom nasadená veľmi krátko po akútnom infarkte myokardu do 24 hodín od vykonania perkutánnej koronárnej intervencie. Pacienti zaradení do štúdie boli rizikovejší, ako bývajú bežne zaradení pacienti v iných klinických štúdiách zameraných na hypolipidemickú liečbu (Räber et al., 2022).

Štúdia PACMAN-AMI bola prezentovaná v rámci odborného podujatia *American College of Cardiology's 71st Scientific Sessions*, ktorá sa konala v dňoch 2. – 4. apríla 2022 vo Washingtone. **Samotná štúdia bola vysoko hodnotená ako mimoriadne významná z hľadiska pohľadu na optimálny manažment LDL-cholesterolu u vysoko rizikových pacientov po akútnom infarkte myokardu a perkutánnej koronárnej intervencii** (Abbasi, 2022).

Pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k liečbe statínmi okrem pozitívneho aditívneho efektu na zníženie hodnôt LDL-cholesterolu môže teda podporovať aj fenotyp stabilnejšieho aterosklerotického plátu (Gao et al., 2021).

Výsledky štúdie taktiež ukázali nutnosť včasného a častejšieho použitia PCSK9 inhibítorov u pacientov po infarkte myokardu (Abbasi, 2022). Klinicky významný účinok pridania PCSK9 inhibítora alirokumabu k vysoko intenzívnej liečbe statínom sa prejavil na úrovni progresie, zloženia a fenotypu aterosklerotického koronárneho plátu. Tieto závery sú významné aj vo svetle epidemiologických údajov, ktoré ukazujú, že 1 z 5 pacientov po infarkte myokardu je do piatich rokov hospitalizovaný v dôsledku druhej kardiovaskulárnej príhody (Fernández-Ruiz, 2022).

Na výsledky štúdie *PACMAN-AMI* treba pozerať aj na základe poznatkov z reálnej klinickej praxe. **Nedávno publikovaná štúdia zo Švajčiarska ukázala, že 51 % pacientov s akútnym koronárnym syndrómom sú vhodnými kandidátmi na liečbu PCSK9 inhibítormi, aby mohli dosiahnuť cieľové hodnoty LDL-cholesterolu podľa najnovších odporúčaní ESC/EAS pre manažment dyslipidémií.** Uvedená analýza zohľadnila potenciálne možnosti liečby statínmi a ezetimibom v dosiahnutí odporúčaných hodnôt LDL-cholesterolu. Z celkovej skupiny 2 521 pacientov
s akútnym koronárnym syndrómom len 37,5 % dosahovalo hodnoty LDL-cholesterolu £ 1,8 mmol/l a 15,7 % hodnoty LDL-cholesterolu £ 1,4 mmol/l v časovom intervale 1 rok od príhody (Koskinas et al., 2021).

Podľa názoru autorov štúdie, ale aj iných odborníkov je možné využiť výsledky štúdie *PACMAN-AMI* aj v diskusii s pacientmi ohľadne ich motivácie so zreteľom na stratégiu liečby a poukázať na možnosť stabilizácie aterosklerotického plátu a tiež jeho regresiu ako súčasti komplexnej starostlivosti (Neale, 2022).

Literatúra

1. *Abbasi, J. (2022): JAMA, 327, 1745-1747ACC (2022): American College of Cardiology's 71st Annual Scientific Session (ACC22), ACC News Story, PACMAN-AMI: Adding Alirocumab to High-Intensity Statin Therapy Significantly Reduces High-Risk Plaques*
2. *Fernández-Ruiz, I. (2022): Nat. Rev. Cardiol., 19, 350*
3. *Gao, F. et al. (2021): Lipids Health Dis., 20, 106*
4. *Koskinas, K.C. et al. (2021): Eur. J. Prevent. Cardiol., 28, 59-65*
5. *Lepor, N.E. et al. (2021): Atherosclerosis, 327, 31-38*

6. *Neale, T. (2022): TCTMD Conference News, 3. apríl 2022*
7. *Otake, H. et al. (2019): J. Cardiol., 73, 228-232*
8. *Räber, L. et al. (2022): JAMA, 327, 1771-1781*
9. *Ray, K.K. et al. (2021): Eur. J. Prevent. Cardiol., 28, 1279–1289*
10. *Schuurman, A.-S. et al. (2018): Eur. Heart J., 39, 295–302*
11. *Stock, J.K. (2020): Atherosclerosis, 314, 74-76*
12. *Sugizaki, Y. et al. (2020): JACC Cardiovasc. Imaging, 13, 1438-1459*
13. *Zanchin, Ch. et al. (2021): Am. Heart J., 238, 33–44*