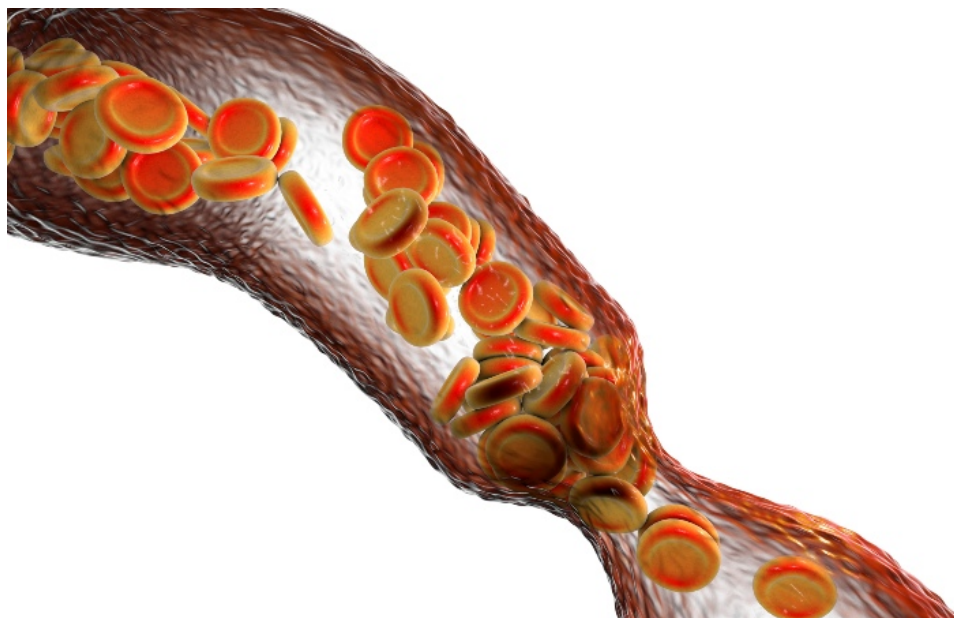


Postavenie alirokumabu v liečbe ischemickej cievnej mozgovej príhody

Odborná redakcia KARDIO News

Cievna mozgová príhoda (CMP) predstavuje veľkú výzvu pre súčasnú medicínu. **Napriek významnému pokroku v diagnostike a liečbe zostáva CMP celosvetovo 2. najčastejšou príčinou úmrtia (11,6 % zo všetkých úmrtí) a 3. najčastejšou príčinou invalidity/zneschopnenia (5,7 % zo všetkých prípadov) podľa údajov z roku 2019.** V uvedenom roku bola celosvetovo incidencia CMP 12,2 milióna a prevalencia 101 miliónov. Ischemická CMP predstavovala 62,4 %, intracerebrálna hemoragická CMP 27,9 % a subarachnoidálna hemoragická CMP 9,7 % z celkového počtu CMP (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021). Podľa iných údajov jednotlivé subtypy majú podiel ~ 85 % prípadov ischemická CMP a ~ 15 % prípadov intracerebrálna hemoragická CMP (Zerna et al., 2018). Možným vysvetlením uvedených rozdielov môže byť vysoká variabilita vo výskyte hemoragickej CMP medzi krajinami (GBD 2019 Stroke Collaborators, 2021).



Na Slovensku bolo v roku 2020 v registri cievnych mozgových príhod evidovaných 11 485 pacientov s CMP (CMP, dg. I60 - I64) vrátane prechodnej ischemie mozgu (TIA, dg. G45). Z tohto počtu bolo 10 393 pacientov s ischemickou CMP (90,5 %) a 1 070 pacientov s hemoragickou CMP (9,3 %) (Národné centrum zdravotníckych informácií, 2021).

Úloha LDL cholesterolu ako rizikového faktoru vzniku CMP je dnes všeobecne uznávaná. Preto znižovanie hodnôt LDL-cholesterolu hrá dôležitú úlohu v primárnej a sekundárnej prevencii CMP. Uvedené konštatovanie podporujú aj výsledky metaanalýzy 23 klinických štúdií (222 149 pacientov) zameraných na znižovanie hodnôt LDL-cholesterolu. Každé zníženie hodnoty LDL-cholesterolu o 1 mmol/l je spojené s 23,5 % znížením rizika CMP. Táto skutočnosť platí aj pre pacientov s diabetom. Tento pozitívny účinok znižovania hodnôt LDL-cholesterolu bol konzistentný a nezávislý od dosiahnutých cieľových hodnôt. Navyše sa nepotvrdili obavy, že pri nízkych hodnotách LDL-cholesterolu sa zvyšuje riziko hemoragickej CMP (Shin et al., 2021).

Metaanalýza 11 klinických štúdií so statínmi ± ďalšia hypolipidemická liečba s celkovým počtom 20 163 zaradených pacientov po CMP (priemerný vek $64,9 \pm 3,7$ rokov, priemerná dĺžka sledovania 4 roky) hodnotila efekt zníženia hodnôt LDL-cholesterolu vo vzťahu k riziku rekurentnej CMP. **Intenzívna liečba statínmi ± ďalšia hypolipidemická liečba**

v porovnaní s menej intenzívnou liečbou statínmi viedla k zníženiu rizika rekurentnej CMP (Relative Risk RR = 0,88; 95 % CI = 0,80 - 0,96; p = 0,04). Uvedené zistenie platilo len u pacientov s klinicky manifestovanou aterosklerózou (Lee et al., 2022). **Podľa názoru odborníkov zavedenie PCSK9 inhibítorov do klinickej praxe, ktoré znižujú hodnoty LDL-cholesterolu za hranice dané statínmi, prináša ďalšie možnosti zníženia rizika CMP** (Castilla-Guerra et al., 2019; Katsanos & Hart, 2020; Seo et al., 2020).

Postavenie PCSK9 inhibítora alirokumabu vo vzťahu k riziku CMP hodnotila subanalýza výsledkov klinickej štúdie ODYSSEY OUTCOMES. 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. Počas doby sledovania (medián) 2,8 roku sa v sledovanom súbore vyskytlo 263 ischemických a 33 hemoragických CMP. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018).

Subanalýza štúdie ODYSSEY OUTCOMES potvrdila, že pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k intenzívnej liečbe statínmi v porovnaní s kontrolnou skupinou - intenzívna liečba statínmi a placebo:

1. **znižuje incidencia CMP všeobecne o 28 %** (Hazard Ratio [HR] = 0,72; 95 % CI, 0,57-0,91; p = 0,005),
2. **znižuje incidencia ischemickej CMP o 27 %** (Hazard Ratio [HR] = 0,73; 95 % CI, 0,57 - 0,93; p = 0,01),
3. **nezvyšuje incidencia hemoragickej CMP** (Hazard Ratio [HR] = 0,83; 95 % CI, 0,42 -1,65; p = 0,59),
4. **vplyv PCSK-9 inhibítora alirokumabu na incidencia CMP bol rovnaký v skupine pacientov s predchádzajúcim cerebrovaskulárnym ochorením v porovnaní so skupinou bez predchádzajúceho cerebrovaskulárneho ochorenia** (Jukema et al., 2019).

Krivky popisujúce kumulatívnu incidencia CMP všeobecne, ako aj incidencia ischemickej CMP (Kaplan-Meierove krivky), veľmi jasne oddeľujú skupinu pacientov liečených alirokumabom od skupiny pacientov na placebe a v časovom intervale 0 - 4 roky od randomizácie sa vzdávajú. Uvedené zistenie môže viesť k predpokladu, že úžitok liečby alirokumabom môže u rizikových pacientov narastať s trvaním liečby (Michos & Martin, 2019).

V literatúre sa diskutuje už dlhšiu dobu o súvislosti medzi nízkymi hodnotami LDL-cholesterolu a zvýšenou incidenciou hemoragickej CMP, čo vedie niektorých klinických pracovníkov k istým obavám, do akej miery znižovať LDL-cholesterol (Michos & Martin, 2019). **Štúdia Odyssey Outcomes potvrdila, že zníženie koncentrácie LDL-cholesterolu nevedlo k zvýšeniu incidence hemoragickej CMP. Platí to aj pre zníženie LDL-cholesterolu v dôsledku liečby alirokumabom za hranice intenzívnej liečby statínmi** (Michos & Martin, 2019).

Poznatky z humánnej genetiky taktiež nepodporujú možný vzťah medzi nízkymi hodnotami LDL-cholesterolu a rizikom hemoragickej CMP. Odpoveď nám dáva analýza urobená na súbore 337 536 osôb s variantom rs11591147 génu (T alela) kódujúceho PCSK9 proteín, ktoré majú prirodzene nízke hodnoty LDL-cholesterolu v dôsledku nízkej koncentrácie PCSK9 proteínu. Osoby s uvedeným variantom PCSK9 génu majú nižšie riziko hypercholesterolémie, ischemickej choroby srdca a ischemickej CMP. Na druhej strane tieto osoby nemajú zvýšené riziko hemoragickej CMP. Autori štúdie konštatujú, že ich výsledky podporujú protektívne vlastnosti PCSK9 inhibítorov v prevencii ischemickej CMP (Rao et al., 2018; Michos & Martin, 2019).

Podobne aj metaanalýza 8 štúdií s celkovým počtom 122 802 pacientov nepotvrdila vzťah medzi nízkymi hodnotami LDL-cholesterolu a rizikom hemoragickej CMP. Pacienti s hodnotami LDL-cholesterolu < 1,42 mmol/l nemali zvýšené riziko hemoragickej CMP v porovnaní s pacientmi s

hodnotami LDL-cholesterolu 31,42 mmol/l (Masson et al., 2021).

Niektorí autori zdôrazňujú skutočnosť, že PCSK9 inhibítory by mohli znižovať riziko CMP aj znižovaním hodnôt lipoproteínu (a) (Lp(a)) na rozdiel od statínov. Údaje z klinickej praxe ukázali na vzťah medzi rizikom ischemickej CMP a hodnotami Lp(a). Tento vzťah by mohol platiť aj v prípade rekurentnej ischemickej CMP. Epidemiologické štúdie, prospektívne observačné štúdie a metaanalýzy potvrdzujú uvedené skutočnosti. Lp(a) sa dnes považuje za nezávislý rizikový faktor ischemickej CMP zvlášť v prípade mladších pacientov. Úloha Lp(a) je pravdepodobne oveľa širšia, napríklad v rozvoji intrakraniálnej aterosklerózy alebo kryptogénnej ischemickej CMP v mladšej a strednej vekovej skupine dospelých (Katsanos & Hart, 2020).

V štúdií *Odyssey Outcomes* znížila liečba alirokumabom hodnotu (medián) Lp(a) o 23,5 % a na porovnanie LDL-cholesterolu o 70,6 % (Schwartz et al., 2020). Každé zníženie hodnoty Lp(a) o 5 mg/dl v štúdií znížilo relatívne riziko kardiovaskulárnych príhod o 2,5 % nezávisle od LDL-cholesterolu. Kardiovaskulárne príhody v tejto sekundárnej analýze štúdie *ODYSSEY OUTCOMES* boli definované ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, fatálna a nefatálna cievna mozgová príhoda, hospitalizácia v dôsledku nestabilnej angíny pectoris alebo srdcového zlyhania, koronárna revaskularizácia v dôsledku ischémie, príhody v dôsledku periférneho artériového ochorenia dolných končatín a venózne tromboembolizmus (Szarek et al., 2020).

Na záver môžeme zhrnúť, že PCSK9 inhibítor alirokumab znižuje riziko ischemickej CMP bez zvýšenia rizika hemoragickej CMP, a to bez ohľadu na existujúce cerebrovaskulárne ochorenia a východiskové hodnoty LDL-cholesterolu (Jukema et al., 2019a).

Literatúra

1. Castilla-Guerra, L. et al. (2019): *Curr. Treat. Options. Neurol.*, 21, 22
2. GBD 2019 Stroke Collaborators (2021): *Lancet Neurol.*, 20, 795–820
3. Jukema, J.W. et al. (2019): *Circulation*, 140, 2054–2062
4. Jukema, J.W. et al. (2019a): *Circulation*, 140 (Suppl. 1), 11149
5. Katsanos, A.H., Hart, R.G. (2020): *JAMA Neurol.*, 77, 1308–1317
6. Lee, M. et al. (2022): *JAMA Neurol.*, doi:10.1001/jamaneurol.2021.5578
7. Masson, W. et al. (2021): *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 30, 105655
8. Michos, E.D., Martin, S.S. (2019): *Circulation*, 140, 2063–2066
9. Národné centrum zdravotníckych informácií (2021): *Zdravotnícka ročenka Slovenskej republiky 2020*, NCZI, Bratislava, 53
10. Rao, A.S. et al. (2018): *Circulation: Genom. Precis. Med.*, 1, e002162
11. Seo, W.-K. et al. (2020): *Precis. Futur. Med.*, 4, 9–20
12. Schwartz, G.G. et al. (2018): *New Eng. J. Med.*, 379, 2097–2107
13. Schwartz, G.G. et al. (2020): *Circulation*, 141, 1608–1617
14. Shin, J et al. (2021): *Eur. J. Prevent. Cardiol.*, 392, 1269–1278
15. Szarek, M. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 4245–4255
16. Zerna, C. et al. (2018): *Lancet*, 392, 1247–1256