

Účinok alirokumabu u diabetikov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom

Odborná redakcia DIA News

Aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenia sú najčastejšou príčinou úmrtia u diabetikov. Zvyčajne sa manifestujú o desať rokov skôr ako u nediabetikov (Raaij & Mohamed, 2019). Pacienti s diabetom majú 2,3-krát vyššie riziko úmrtia na vaskulárne ochorenia v porovnaní s nediabetikmi. Preto je primárna a sekundárna prevencia kardiovaskulárnych ochorení jedným z hlavných cieľov v liečbe diabetikov (Oktay & Şenocak, 2021).



Zníženie LDL-cholesterolu statínmi a/alebo ezetimibom na hodnoty 1,4 – 1,8 mmol/l znižuje výskyt ischemických kardiovaskulárnych príhod u diabetikov s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) (Ray et al.,

2019). Napriek vysoko intenzívnej liečbe statínmi zostáva vo veľkej skupine pacientov reziduálne kardiovaskulárne riziko viazané na LDL-cholesterol (Raal & Mohamed, 2019). **Uvedenie PCSK9 inhibítorov posúva hranice znižovania LDL-cholesterolu aj za hranice určené statínmi a/alebo ezetimibom.** Vzniká otázka, do akej miery prináša úžitok ďalšie znižovanie LDL-cholesterolu týmto pacientom.

Odpoveď priniesla analýza výsledkov **multicentrickej, randomizovanej, 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, hospitalizovaných v období 1 – 12 mesiacov pred samotnou randomizáciou a zvýšenou koncentráciou aterogénnych lipoproteínov napriek intenzívnej liečbe statínmi. **Alirokumab bol titrovaný na cieľovú hodnotu LDL-cholesterolu 0,65 – 1,30 mmol/l.** Dĺžka sledovania – medián bola 2,8 rokov od randomizácie, pričom 8 242 pacientov bolo sledovaných 3 – 5 rokov. Primárny zložený cieľ štúdie bol definovaný ako úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická cievna mozgová príhoda, hospitalizácie v dôsledku nestabilnej angíny pectoris. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018).

Výsledky štúdie boli separátne analyzované u diabetikov (DM 1 alebo DM 2), osôb s prediabetom a normoglykémiou. Do štúdie bolo zaradených 5 444 (28,8 %) pacientov s diabetom (z toho 37 s DM 1), 8 246 (43,6 %) s prediabetom a 5 234 (27,7 %) s normoglykémiou v čase randomizácie. Vysoký počet účastníkov štúdie (18 924) umožnil dosiahnuť dostatočný počet jedincov vo všetkých troch preddefinovaných skupinách, vo vetve liečenej alirokumabom alebo placebom. **Východisková charakteristika pacientov vo všetkých troch skupinách (diabetes, prediabetes a normoglykémia) bola približne rovnaká vrátane mediánu LDL-cholesterolu 2,20 – 2,28 mmol/l. Po štyroch mesiacoch liečby alirokumabom bol medián koncentrácie LDL-cholesterolu 0,80 mmol/l a vo vetve s placebom 2,25 – 2,28 mmol/l v každej sledovanej skupine** (Ray et al., 2019).

Incidenca primárneho zloženého cieľa po 2,8 roku bola vo vetve s placebom u diabetikov 16,4 %, osôb s prediabetom 9,2 % a normoglykémiou 8,5 %. Vo vetve liečenej alirokumabom bolo dosiahnuté podobné relatívne zníženie incidencie primárneho zloženého cieľa v každej z troch skupín – pacienti s diabetom (Hazard Ratio HR = 0,84, 95 % CI 0,74 – 0,97), pacienti s prediabetom (HR = 0,86, 95 % CI 0,74 – 1,00) a s normoglykémiou (HR = 0,85, 95 % CI 0,70 – 1,03) (Ray et al., 2019).

Dôležitým zistením bola skutočnosť, že **v skupine liečenej alirokumabom došlo k absolútnemu zníženiu rizika incidencie primárneho zloženého cieľa v skupine diabetikov o 2,3 % (95 % CI 0,4 – 4,2), pacientov s prediabetom o 1,2 % (95 % CI 0,0 – 2,4) a normoglykémiou podobne o 1,2 % (95 % CI -0,3 – 2,7).** Uvedené rozdiely sú štatisticky signifikantné ($p_{\text{interakcia}} = 0,0019$). **K zníženiu absolútneho rizika pri liečbe alirokumabom došlo v podmienkach liečby AKS podľa súčasne platných odporúčaní** – intenzívna liečba statínmi, revaskularizácia, duálna protidoštičková liečba, použitie betablokátorov a inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému, dobrá glykemická kompenzácia u diabetikov (Ray et al., 2019).

Dosiahnutie hodnoty LDL-cholesterolu – medián 0,80 mmol/l vo vetve liečenej alirokumabom nemalo vplyv na hodnoty glykémie, glykozylovaného hemoglobínu HbA_{1c}, ani nedošlo ku zvýšeniu rizika manifestácie nových prípadov diabetu u 13 480 sledovaných pacientov bez diabetu v čase randomizácie vrátane 5 955 osôb sledovaných 3 – 5 rokov (Ray et al., 2019).

Uvedené poznatky zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES sú v súlade s *Odporúčaniami pre manažment dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu* z roku 2019 (Fras, 2020), ktoré zdôraznili význam použitia nových liekov ezetimibu a PCSK9 inhibítorov pri znižovaní LDL-cholesterolu či už v kombinácii s inou hypolipidemickou liečbou alebo samostatne, v znižovaní rizika aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení, čo korelovalo so znížením koncentrácie LDL-cholesterolu. Klinické štúdie tiež ukazujú, že **znižovanie LDL-cholesterolu vo vzťahu k znižovaniu rizika kardiovaskulárnych ochorení nemá „dolnú“ hranicu alebo efekt „J“-krivky.** Štúdie zamerané na

klinickú bezpečnosť nízkych hodnôt LDL-cholesterolu priniesli uspokojivé výsledky, aj keď v tejto oblasti pomôžu dlhodobé štúdie (Mach et al., 2019).

Podľa uvedených Odporúčaní v sekundárnej prevencii u vysoko rizikových pacientov, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-cholesterolu pri maximálnej tolerovateľnej dávke statínu a ezetimibu, je odporúčaná kombinácia s PCSK9 inhibítorom. **V skupine pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty LDL-cholesterolu v priebehu 4 - 6 týždňov napriek maximálnej tolerovateľnej dávke statínu a ezetimibu, je odporúčaná kombinácia s PCSK9 inhibítorom. Pridanie PCSK9 inhibítora sa odporúča čo najrýchlejšie po príhode, ak je to možné, už počas hospitalizácie** (Mach et al., 2020).

Výsledky štúdie ODYSSEY OUTCOMES ukázali, že liečba PCSK9 alirokumabom pri dosiahnutí cieľových hodnôt LDL-cholesterolu 0,65 - 1,30 mmol/l znižuje absolútne riziko kardiovaskulárnych príhod u pacientov s diabetom približne dvojnásobne v porovnaní s nediabetikmi. Liečba alirokumabom nezvyšuje riziko manifestácie nových prípadov diabetu (Ray et al., 2019).

Literatúra

1. Fras, Z. (2020): *The Effect of Alirocumab on Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome is Almost Double in Patients with Diabetes, Expert Analysis, American College of Cardiology*, 13. 7. 2020
2. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
3. Montastruc, F. et al. (2019): *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 33, 108-112
4. Oktay, A.A., Şenocak, H. (2021): *Trends Cardiol. Med.*, 31, 109-110
5. Raal, F.J., Mohamed, F. (2019): *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7, 587-588
6. Ray, K.K. et al. (2019) *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 7, 618-628
7. Schwartz, G.G. et al. (2018): *New Eng. J. Med.*, 379, 2097-2107