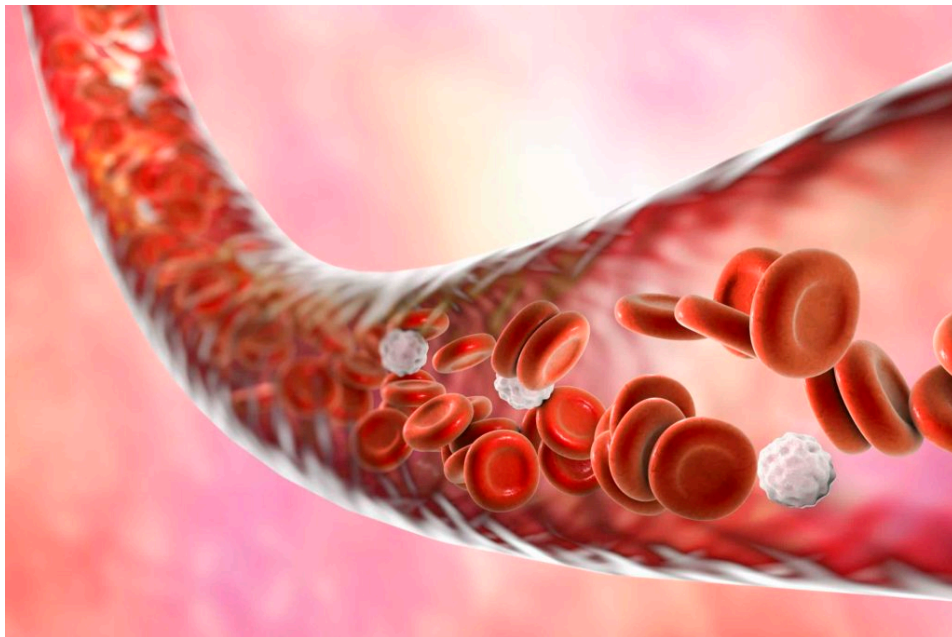


Účinok liečby alirokumabom na periférne artériové ochorenie dolných končatín

Odborná redakcia KARDIO News

Periférne artériové ochorenie dolných končatín je spojené so zvýšeným rizikom kardiovaskulárnych príhod, významne znižuje kvalitu života pacientov a zvyšuje náklady na zdravotnú starostlivosť (Schwartz et al., 2020). Medzi hlavné rizikové faktory patrí hyperlipidémia, hypertenzia, diabetes mellitus, chronické ochorenie obličiek a fajčenie. Prítomnosť jedného z uvedených rizikových faktorov zvyšuje riziko periférneho artériového ochorenia dolných končatín 1,5-krát a prítomnosť 3 a viac z uvedených rizikových faktorov vyše 10-krát. Prevalencia taktiež dramaticky rastie s vekom (Firnhaber & Powell, 2019). **Podľa najnovších odporúčaní pre manažment dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu patria pacienti s periférnym artériovým ochorením dolných končatín do vysoko rizikovej skupiny z hľadiska kardiovaskulárnych ochorení.** Periférne artériové ochorenie dolných končatín taktiež patrí medzi nezávislé rizikové faktory infarktu myokardu a kardiovaskulárnej smrti (Mach et al., 2020).



Pacienti s akútnym koronárnym syndrómom majú vysoké riziko periférneho artériového ochorenia dolných končatín. Subanalýza pacientov zo štúdie *ODYSSEY OUTCOMES* hľadala odpoveď na otázku, či liečba s PCSK9 inhibítorom alirokumabom môže znižovať riziko príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín v tejto skupine pacientov (Schwartz et., 2020). **Štúdia *ODYSSEY OUTCOMES* (18 924 pacientov) hodnotila pridanie PCSK9 inhibítora alirokumabu k intenzívnej liečbe statínmi u pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom.** Dĺžka sledovania (medián) bola 2,8 roka. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et., 2018). **Výsledky štúdie potvrdili konzistentné zníženie relatívneho rizika zloženého primárneho cieľa MACE (angl. *Major Adverse Cardiovascular Event*, úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálna alebo nefatálna ischemická cievná mozgová príhoda, hospitalizácie v**

dôsledku nestabilnej angíny pectoris) a úmrtia zo všetkých príčin (Schwartz et al., 2018; Sinnaeve et al., 2020). Liečba aliokumabom znížila hodnoty (medián) lipoproteínu (a) (Lp(a)) o 23,5 % a LDL-cholesterolu o 70,5 % (Schwartz et al., 2020).

Príhody periférneho artériového ochorenia boli definované v subanalýze ako kritická končatinová ischémia, revaskularizácia kriticky ischemickej končatiny alebo amputácia v dôsledku ischémie, neplánované v čase zaradenia do štúdie. Celkovo 4 % pacientov zaradených do štúdie mali diagnostikovanú príhodu periférneho artériového ochorenia už v minulosti. Avšak táto skupina sa podieľala až 46,7 % na celkovom výskyte príhod periférneho artériového ochorenia počas štúdie. V skupine liečenej aliokumabom sa vyskytlo počas celej štúdie 101 príhod periférneho artériového ochorenia a v skupine s placebom 145 príhod. **Autori štúdie zdôraznili skutočnosť, že pacienti s akútnym koronárnym syndrómom napriek intenzívnej liečbe statínmi a protidoštičkovou liečbou stále zostávajú v pásme zvýšeného rizika kardiovaskulárnych príhod a periférneho artériového ochorenia** (Schwartz et al., 2020).

Subanalýza potvrdila, že liečba s PCSK9 inhibítorom aliokumabom má pozitívny účinok na výskyt príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín u pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom minimálne v časovom horizonte trvania štúdie (medián 2,8 roka) (Schwartz et al., 2020):

1. **aliokumab znižuje riziko príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín o 30 %** (Hazard Ratio HR = 0,69; 95 % CI = 0,54 - 0,89; p = 0,004),
2. **v skupine pacientov s manifestovanou príhodou periférneho artériového ochorenia dolných končatín v minulosti došlo k zníženiu rizika príhod dokonca o 41 %** (Hazard Ratio HR = 0,59; 95 % CI = 0,40 - 0,86), čomu zodpovedá 8,6 % zníženie absolútneho rizika po 3 rokoch liečby
3. **existuje silná korelácia medzi hodnotami Lp(a) a rizikom príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín.**

Najväčší úžitok zo zníženia absolútneho rizika primárneho zloženého cieľa štúdie mali pacienti s vaskulárnymi ochoreniami – spolu koronárnymi, periférnymi vaskulárnymi a cerebrovaskulárnymi v porovnaní so skupinou s koronárnymi a periférnymi vaskulárnymi alebo cerebrovaskulárnymi ochoreniami a nakoniec „len“ s koronárnymi ochoreniami (13 % vs. 1,9 vs. 1,4 %) (Rymer et al., 2021).

Liečba PCSK9 inhibítorom znižuje nielen hodnoty LDL-cholesterolu, ale aj hodnoty ďalšieho rizikového faktoru z hľadiska kardiovaskulárneho ochorenia Lp(a), čo je aj v súlade s najnovšími odporúčaniami pre manažment dyslipidémií Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu (Mach et al., 2020; Schwartz et al., 2020). Zložka lipidového spektra Lp(a) predstavuje rizikový faktor nezávislý od LDL-cholesterolu. **Každé zníženie hodnoty Lp(a) o 5 mg/dl znižuje relatívne riziko kardiovaskulárnych príhod o 2,5 % nezávisle od LDL-cholesterolu.** Kardiovaskulárne príhody analyzované v štúdiu *ODYSSEY OUTCOMES* boli definované ako kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu, fatálna a nefatálna cievná mozgová príhoda, hospitalizácia v dôsledku nestabilnej angíny pectoris alebo srdcového zlyhania, koronárnej revaskularizácie v dôsledku ischémie, príhody periférneho artériového ochorenia a venózne tromboembolizmus (Szarek et al., 2020).

Zníženie rizika MACE bolo tiež spojené so znížením hodnôt Lp(a), a to nezávisle od hodnôt LDL-cholesterolu (Bittner et al., 2020). Zvýšenie rizika príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín v závislosti od východiskových hodnôt Lp(a) môžeme vysvetliť jeho aterogénnymi, prozápalovými a protrombotickými vlastnosťami. Zaujímavým zistením je štatisticky nevýznamný vplyv LDL-cholesterolu po algebraickej korekcii na cholesterol obsiahnutý v Lp(a) na riziko príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín. Treba dodať, že bol pozorovaný trend zvýšeného rizika príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín v závislosti od hodnôt LDL-cholesterolu. Ako už bolo spomenuté,

nedosiahol štatistickú významnosť. Ďalšie špecificky dizajnované štúdie (napríklad aj na rôznych skupinách pacientov) pomôžu upresniť vzťah medzi hodnotami LDL-cholesterolu a rizikom príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín (Schwartz et al., 2020).

Observačné štúdie so statínmi naznačujú, že by mohli znižovať výskyt závažných príhod periférneho artériového ochorenia dolných končatín (vrátane kritickej končatinovej ischémie, revaskularizácie kriticky ischemickej končatiny alebo amputácie v dôsledku ischémie). Na druhej strane je nedostatok údajov ohľadne statínov potvrdzujúcich tento účinok z randomizovaných placebom kontrolovaných klinických štúdií. Uvedené skutočnosti ešte zvýrazňujú význam zistených výsledkov zo štúdie *ODYSSEY OUTCOMES* (multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená placebom kontrolovaná klinická štúdia), aj keď táto nebola špeciálne dizajnovaná na sledovanie zníženia rizika príhod periférneho artériového ochorenia (Schwartz et al., 2020).

Uvedené zistenia sú v súlade so súčasným poznaním úlohy Lp(a) vo fyziologických procesoch. **Zvýšené hodnoty Lp(a) sú spojené so zvýšeným rizikom vzniku aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ACVO).** V prípade už existujúcich spomenutých ochorení ide o zvýšenie rizika vzniku kardiovaskulárnej príhody v závislosti od hodnôt Lp(a). **Najnovšie odporúčania pre manažment dyslipidémii Európskej kardiologickej spoločnosti a Európskej spoločnosti pre aterosklerózu uvádzajú, že hodnoty Lp(a) > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) môžu zvýšiť celoživotné riziko ACVO na úroveň rizika pri heterozygotnej forme familiárnej hypercholesterolémie.** Preto odporúčajú aspoň raz v živote dospelých jedincov zmerať hodnoty Lp(a). Meranie hodnôt Lp(a) môže pomôcť v klinicky významnom upresnení kardiovaskulárneho rizika. Zvlášť u pacientov, ktorí majú 10-ročné riziko ACVO na rozhraní vysokého a stredného rizika. **Perspektívnym riešením aj podľa uvedených odporúčaní sa ukazujú PCSK9 inhibítory, ktoré na rozdiel od statínov znižujú hodnoty Lp(a).** Niektoré staršie štúdie poukazovali aj na možný nárast hodnôt Lp(a) pri liečbe statínmi (Mach et al., 2020).

Uvedenie PCSK9 inhibítorov do klinickej praxe otvorilo podľa odborníkov nové možnosti v manažmente LDL-cholesterolu. Umožňujú dosahovať cieľové hodnoty LDL-cholesterolu, ktoré boli pred ich uvedením mimo dosahu klinickej praxe. V ich hodnotení sa tiež zdôrazňuje bezpečnosť použitia. Rovnako znižujú aj hodnoty Lp(a). To sú jedny z mnohých dôvodov, prečo boli **PCSK9 inhibítory zaradené podľa American Society for Preventive Cardiology medzi najvýznamnejšie pokroky v preventívnej kardiológii za posledné desaťročie** (Wong et al., 2021).

Literatúra:

1. Bittner, V.A. et al. (2020): *JACC*, 75, 133-144
2. Firnhaber, J.M., Powell, C.S. (2019): *Am. Fam. Phys.*, 99, 362-369
3. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111-188
4. Rymer, J.A. et al. (2021): *Curr. Cardiol. Rep.*, 23, 13
5. Schwartz, G.G. et al. (2018): *N. Engl. J. Med.*, 379, 2097-2107
6. Schwartz, G.G. et al. (2020): *Circulation*, 141, 1608-1617
7. Sinnaeve, P.R. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 2248-2258
8. Szarek, M. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 4245-4255
9. Wong, N.D. et al. (2021): *Trends Cardiovasc. Med.*, 31, 49-56