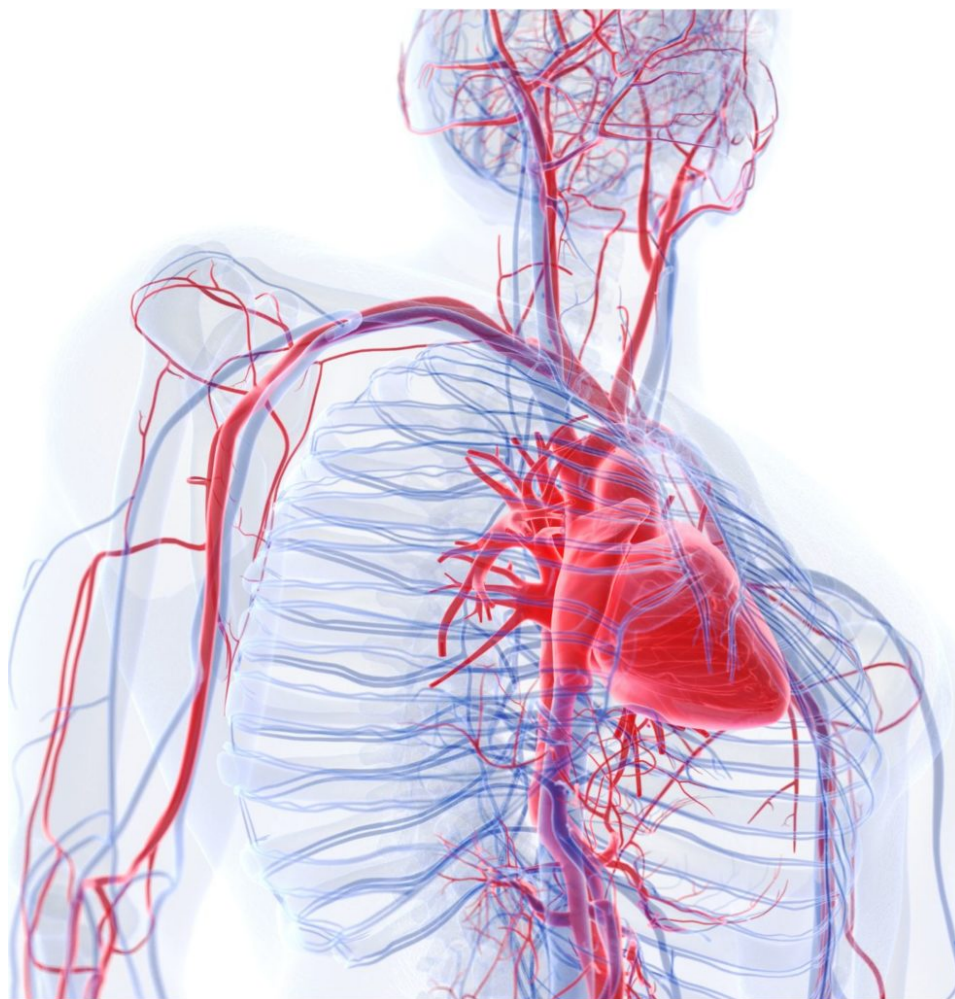


Vplyv alirokumabu na zníženie počtu hospitalizácií u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom

Odborná redakcia KARDIO News

Akútny koronárny syndróm (AKS) predstavuje veľkú výzvu pre súčasnú medicínu.

Epidemiologicko-štatistické údaje sú však vzhľadom na genetiku, vplyvy vonkajšieho prostredia, životný štýl, rozdiely v metodike hlásení a neúplnosť údajov veľmi rôznorodé. Incidencia AKS sú približne 3 prípady na 1 000 obyvateľov za rok. **Hospitalizačná mortalita sa pohybuje na úrovni 5 %, v prípade infarktu myokardu s eleváciou segmentov ST (STEMI) okolo 7 %, AKS bez elevácie segmentov ST (NSTEMI-AKS) na úrovni 3 - 5 %. Po 6 mesiacoch sa však mortalita vyšplhá až na 12 % u STEMI a 13 % u NSTEMI-AKS.** Dlhodobé štúdie ukazujú 2 x vyššiu mortalitu v prípade NSTEMI-AKS v dôsledku prítomnosti viacerých rizikových faktorov, ako je vyšší vek, viac komorbidít, hlavne diabetes a obličkové zlyhanie (Ošťádal & Mates, 2013 a 2018).



Podľa údajov z Ministerstva zdravotníctva SR – *Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment pacienta s akútnym koronárnym syndrómom*, ktorý je platný od 1. mája 2020, **na základe registra SLOVAKS a kvalifikovaného odhadu je na Slovensku hospitalizovaných približne 70 pacientov na 100-tisíc obyvateľov za rok so STE-AKS (STEMI), čo predstavuje približne 3 850 pacientov za rok.** Autori **pri zohľadnení tzv. „prechodných“ STEMI a náhlych**

úmrtí na STEMI, ktoré sa nedostanú do nemocnice, urobili kvalifikovaný odhad, že počet hospitalizovaných a nehospitalizovaných STEMI na Slovensku môže predstavovať až 9 300 prípadov ročne.

Na základe štatistík z európskych krajín je incidencia NSTE-AKS v Európe približne 3-tisíc prípadov na 100-tisíc obyvateľov za rok. Aj v tomto prípade hodnoty publikované pre rôzne krajiny ležia v širokom intervale. **Na Slovensku je podľa odhadu autorov 16 500 prípadov NSTE-AKS za rok** (Studenčan & Kamenský, 2020).

Nedávno publikované údaje z Nemecka za roky 2005 – 2015 zistili **hodnoty nemocničnej mortality v prípade AKS 6,5 %, najvyššie hodnoty v prípade STEMI 12,0 %, NSTEMI 6,6 % a najnižšie u nestabilnej angíny pectoris 0,6 %**. Vďaka pokroku v liečbe poklesla nemocničná mortalita z 65,1 prípadov na 1 000 pacient-rokov v roku 2005 na 62,3 prípadov na 1 000 pacient-rokov v roku 2015 po adjustovaní na vek, pohlavie, dyslipidémiu, diabetes, hypertenziu a obličkové zlyhanie (Neumann et al., 2020).

Podľa vyššie uvedených skutočností je zrejmé, že **nové liečebné postupy, ktoré vedú k zníženiu počtu hospitalizácií a úmrtí, znamenajú významný pokrok v liečbe AKS. Zaujímavé výsledky priniesla multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená a placebom kontrolovaná štúdia ODYSSEY OUTCOMES zameraná 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. Dĺžka sledovania – medián bola 2,8 rokov od randomizácie. Detaily štúdie sú popísané v literatúre (Schwartz et al., 2018).

PCSK9 inhibítor alirokumab po pridaní k intenzívnej liečbe statínmi u pacientov s nedávnym AKS v porovnaní s placebom v časovom horizonte - medián 2,8 roka:

1. **znížil výskyt zloženého primárneho cieľa štúdie** zahŕňajúceho úmrtie v dôsledku koronárnej choroby srdca, nefatálny infarkt myokardu, fatálnu alebo nefatálnu ischemickú cievnu mozgovú príhodu, hospitalizáciu v dôsledku nestabilnej angíny pectoris (Hazard Ratio HR = 0,85 (95 % CI, 0,78 – 0,93), $p < 0,001$) (Schwartz et al., 2018),
2. **znížil celkový výskyt nefatálnych kardiovaskulárnych príhod** definovaných spoločne ako: infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, koronárna revaskularizácia v liečbe chronickej ischemickej choroby, hospitalizácia v dôsledku nestabilnej angíny pectoris a srdcové zlyhanie (subanalýza) (Hazard Ratio HR = 0,87 (95 % CI, 0,82 – 0,93), $p < 0,0001$) (Szarek et al., 2019).

Dôležitou skutočnosťou je aj zníženie nefatálnych kardiovaskulárnych príhod. S každou opakujúcou sa nefatálnou príhodou rastie riziko úmrtia v dôsledku ďalšej opakujúcej sa príhody (Szarek et al., 2019).

Výsledky štúdie ODYSSEY OUTCOMES boli hodnotené aj metrikou viac orientovanou na pacienta - počet hospitalizácií zo všetkých príčin a počet úmrtí zo všetkých príčin. V poslednej dobe ide o jeden z ďalších spôsobov hodnotenia klinických štúdií, ktorým je používanie metriky orientovanej na pacienta, nielen štatistických veličín. Použitie „všeobecnejšie“ definovaných kritérií hodnotenia štúdií, napr. počet hospitalizácií zo všetkých príčin, mortalita zo všetkých príčin, umožňuje identifikovať poznatky zo štúdií aj mimo preddefinovaných cieľov štúdie, a tak poskytnúť oveľa komplexnejší obraz o študovanom lieku. Môžu sa tak identifikovať ďalšie poznatky o účinnosti danej liečby či už v pozitívnom alebo negatívnom zmysle (Szarek et al., 2019).

Počas trvania štúdie bolo zaznamenaných 16 629 hospitalizácií zo všetkých príčin (nielen viazaných na sledované ochorenia preddefinované v zloženom primárnom ciele štúdie) a 726 úmrtí zo všetkých príčin.

Vo vetve liečenej alirokumabom bolo o 31 menej hospitalizácií a 58 úmrtí v porovnaní s vetvou s placebom. Môžeme zhrnúť, že liečba alirokumabom zabránila 15,6 celkových hospitalizácií alebo úmrtí zo všetkých príčin na 1 000 pacient-rokov (Szarek et al., 2019a)

Alirokumab po pridaní k intenzívnej liečbe statínmi u pacientov s nedávnym AKS v porovnaní s placebom v časovom horizonte - medián 2,8 roka:

1. **znížil počet hospitalizácií zo všetkých príčin** (Hazard Ratio HR = 0,96 (95 % CI, 0,92 - 1,00), p = 0,04)
2. **znížil počet hospitalizácií spojených s definovaným primárnym cieľom štúdie** (HR = 0,89; (95 % CI, 0,84 - 0,95), p = 0,0005),
3. **znížil počet úmrtí zo všetkých príčin** (HR = 0,83 (95 % CI, 0,71 - 0,97), p = 0,02),
4. **znížil počet úmrtí spojených s definovaným primárnym cieľom štúdie** (HR = 0,83 (95 % CI, 0,71 - 0,97), p = 0,02),
5. **pacienti randomizovaní na liečbu alirokumabom mali väčšiu pravdepodobnosť, že sa dožijú konca štúdie bez hospitalizácie** (Odds Ratio OR = 1,06 (95 % CI, 1,00 - 1,13), p = 0,03) (Szarek et al., 2019a).

Pretože počet hospitalizácií zo všetkých príčin nebol priamo naviazaný len na sledované ochorenia definované v primárnom celi štúdie, nie je prekvapením, že hodnoty štatistických parametrov (HR, OR) sa blížila k hodnote jeden (Szarek et al., 2019a).

Analýza výsledkov štúdia *ODYSSEY OUTCOMES* s využitím metriky orientovanej na pacienta ukázala, že **liečba alirokumabom po pridaní k intenzívnej liečbe statínmi u pacientov s nedávnym AKS v porovnaní s placebom v časovom horizonte - medián 2,8 roka znižuje počet hospitalizácií zo všetkých príčin a znižuje mortalitu zo všetkých príčin. Alirokumab prináša pacientom ďalšie potenciálne výhody už k spomenutému zníženiu fatálnych a nefatálnych kardiovaskulárnych príhod definovaných v cieľoch štúdie** (Szarek et al., 2019a).

Literatúra

1. Neumann, J.T. et al. (2020): *Clin. Res. Cardiol.*, 109, 1186-1192
2. Ošťádal, P., Mates, M. (2013): *Akutní koronární syndrom, průvodce ošetřujícího lékaře. Farmakoterapie pro praxi č. 57, Praha, Maxdorf Jessenius, 13*
3. Ošťádal, P., Mates, M. (2018): *Akutní infarkt myokardu. Farmakoterapie pro praxi č. 77, Praha, Maxdorf Jessenius, 11*
4. Schwartz, G.G. et al. (2018): *New Eng. J. Med.*, 379, 2097-2107
5. Studenčan, M., Kamenský, M. (2020): *Štandardný diagnostický a terapeutický postup na komplexný manažment pacienta s akútnym koronárnym syndrómom. Platný od 1. 5. 2020, MZ SR, časť Epidemiológia*
6. Szarek, M. et al. (2019): *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73, 387-396
7. Szarek, M. et al. (2019a): *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 12, e005858