

Aj krátke obdobie veľmi nízkych hladín LDL-C ($< 0,39$ mmol/l) môže viesť k predĺženému zníženiu kardiovaskulárneho rizika

Odborná redakcia KARDIO News

Vo väčšine štúdií zameraných na vyhodnotenie efektu liečby znižujúcej hladinu LDL-cholesterolu sa klinický prínos vyvíja v priebehu času s menším znížením rizika kardiovaskulárnych príhod počas prvého roka liečby v porovnaní s nasledujúcimi rokmi.¹ **Efekt liečby však môže byť dlhotrvajúci, ako poukazujú klinické štúdie so statínmi, kde sa pozorovalo pretrvávajúce zníženie kardiovaskulárnej mortality v niektorých prípadoch aj vyše 10 rokov^{2,3} po ukončení niekoľko rokov trvajúcej randomizovanej liečby statínmi v porovnaní s placebom, a to dokonca aj vtedy, keď väčšina pacientov po ukončení sledovania už nepokračovala v liečbe statínmi.⁴ Tento efekt je známy ako „*legacy effect*“.**

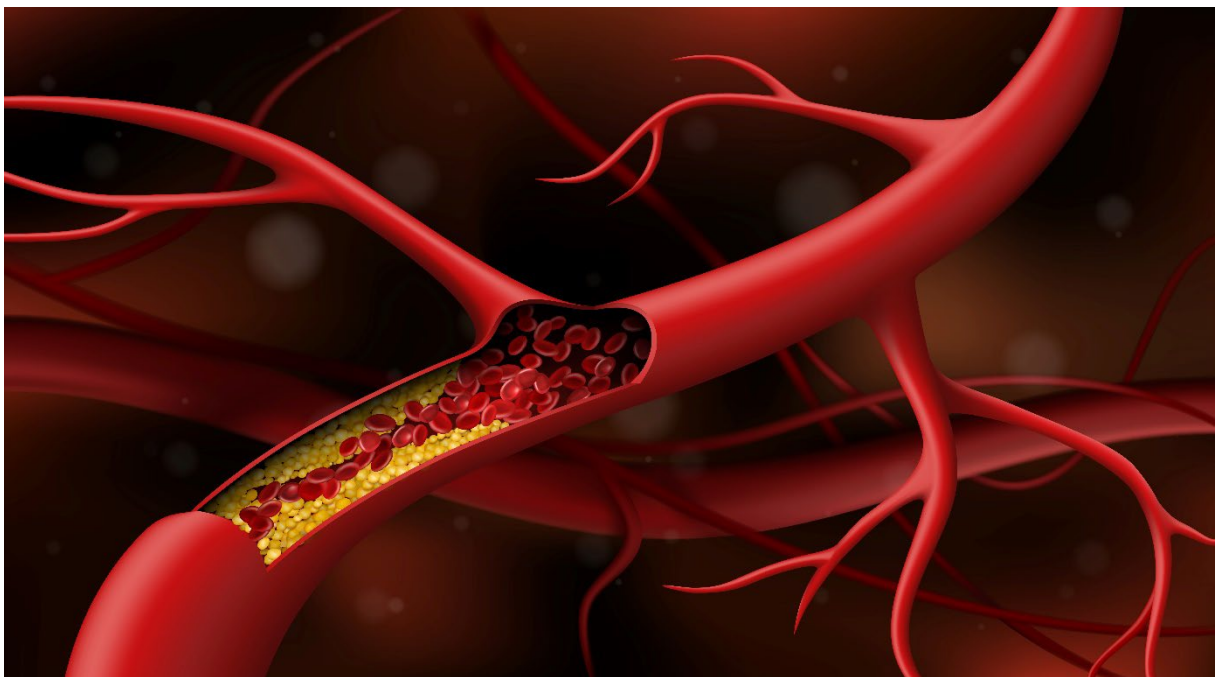
1

Inhibítory PCSK9 pridané k liečbe statínmi majú potenciál dosiahnuť zníženie LDL-cholesterolu za hranice dosiahnuteľné samotnými statínmi. Kardiovaskulárny benefit tejto liečby bol preukázaný vo dvoch veľkých placebom kontrolovaných štúdiách, FOURIER⁵ a ODYSSEY OUTCOMES.⁶

Legacy efekt s PCSK9 inhibítorom evolokumabom bol pozorovaný u pacientov zo štúdie FOURIER, keď pacienti z oboch ramien pokračovali v otvorenom predĺženom sledovaní na liečbe evolokumabom nasledujúcich päť rokov. Pacienti pôvodne zaradení do ramena s evolokumabom, ktorí pokračovali v predĺženom sledovaní na liečbe evolokuma-

bom, zaznamenali menej kardiovaskulárnych úmrtí v porovnaní s pacientmi, ktorí boli v prvotnom sledovaní na placebe a až v predĺženom otvorenom sledovaní boli prevedení na evolokumab.⁷

Pretrvávajúci klinický prínos liečby znižujúcej cholesterol aj v predĺženom období je teda preukázaný. Doteraz však nebolo známe, či aj krátke obdobie vysokointenzívnej hypolipidemickej liečby môže mať pretrvávajúci klinický prínos.



Placebom kontrolovaná klinická štúdia ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom, ktorá preukázala zníženie KV príhod a úmrtí, bola dizajnovaná tak, že kým pacienti s alirokumabom dosiahli dvakrát za sebou hranicu LDL-C < 0,39 mmol/l, boli v zaslepenom režime prevedení na placebo, na ktorom pokračovali až do konca sledovania, keďže v tom čase nebolo známe, či sú dlhodobé veľmi nízke hladiny LDL-C bezpečné. V tomto roku bola publikovaná veľmi zaujímavá subanalýza zo štúdie ODYSSEY OUTCOMES s použitím štatistickej metódy vzájomného spárovania na základe zhody skóre (tzv. *propensity score matching*) práve u týchto pacientov, ktorí na prechodnú dobu dosiahli veľmi nízke hladiny LDL-C.⁸ Primárnym cieľom

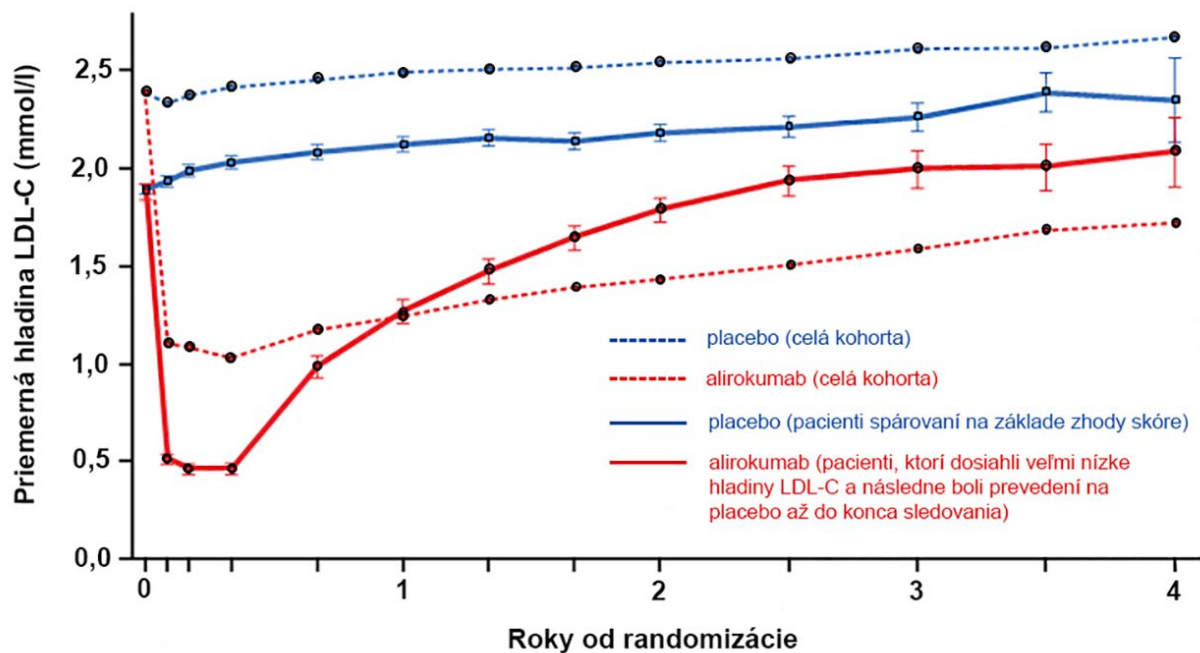
subanalýzy bolo porovnanie incidencie úmrtí zo všetkých príčin a koronárnych revaskularizácií z dôvodu ischémie u pacientov, ktorí na alirokumabe dosiahli hladiny LDL-C < 0,39 mmol/l a potom boli prevedení na placebo (n = 730) v porovnaní s pacientmi, ktorí boli od začiatku na placebe a boli spárovaní v pomere 1:2 na základe zhody východiskových charakteristík (n = 1460). Na určenie skóre zhody (angl. „propensity score“) sa použilo osem charakteristík. Boli to východiskové hodnoty LDL-C, lipoproteín(a), index telesnej hmotnosti, systolický krvný tlak, geografická oblasť, pohlavie, liečba statínmi s vysokou intenzitou a adherencia k sledovanej medikácii – počet dávok počas 61-dňového obdobia pred štvrtým mesiacom hodnotenia LDL-C; plná adherencia zodpovedala priemerne 4,3 dávky (*tabuľka 1*).

Tabuľka 1: Preddefinované charakteristiky porovnávaných súborov pacientov (Upravené podľa 8)

Charakteristika	Alirokumab, veľmi nízke hladiny LDL-C a následný switch na placebo (n = 730)	Placebo, spárovanie na základe zhody skóre („propensity score matching“)(n = 1 460)
Vek (roky)	58 (51, 65)	58 (52, 65)
Ženy (%)	15,6	15,8
Región (%)		
Európa	29,5	29,5
Amerika	38,4	38,3
Ázia	26,7	26,6
Diabetes (%)	34,9	32,9
Anamnéza srdcového zlyhania (%)	12,1	11,6
Vysoko intenzívny statín (%)	91,6	92,2
LDL-C (mmol/l)	71 (58, 83)	72 (62, 84)
Lipoproteín (a), mg/dl	9,9 (2,0, 24,8)	9,4 (2,0, 22,6)
Adherencia počas sledovania (%)	96,4	96,2

Prvý graf ukazuje priemerné hladiny LDL-C v priebehu času. Ako sa očakávalo, po substitúcii alirokumabu placebom sa hladina LDL-C zvýšila a na konci sledovania dosiahla úroveň, ktorá sa významne nelíšila od úrovne pacientov zo skupiny s placebom (p > 0,05).

Graf 1: Priemerné hladiny LDL-C v priebehu času (Upravené podľa 8)



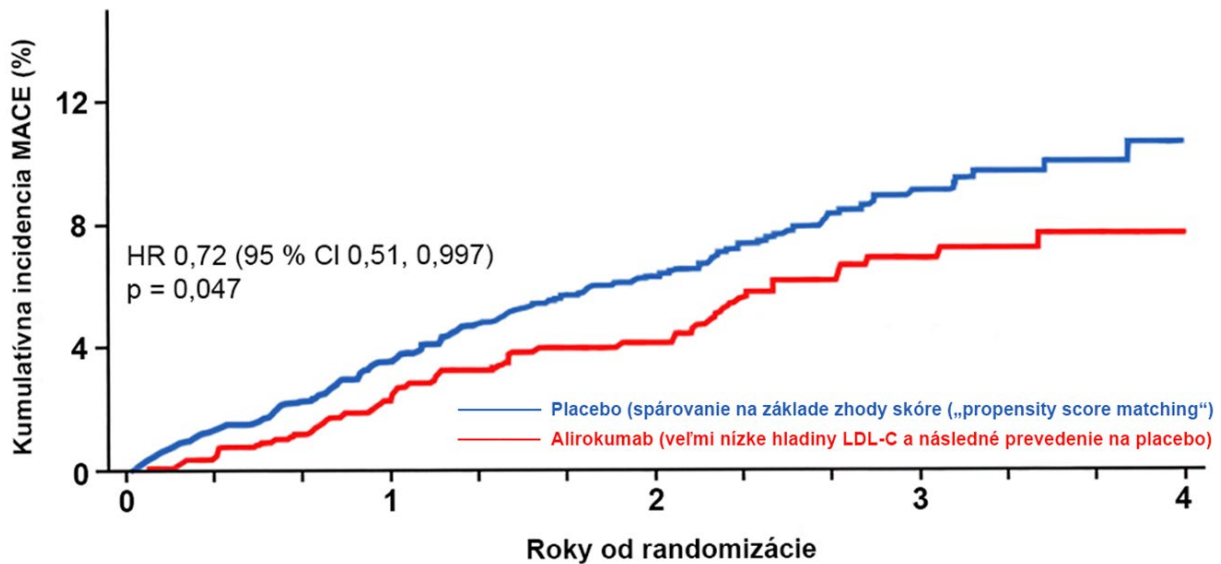
Pre celú kohortu štúdie bol medián sledovania 2,8 roka. Základná liečba vysokými dávkami atorvastatínu alebo rosuvastatínu bola v priemere u 88,8 % pacientov, východiskový LDL-C bol 1,89 – 2,69 mmol/l. Alirokumab znižoval riziko primárneho koncového ukazovateľa MACE (HR 0,85; 95 % IS 0,78, 0,93; $p < 0,001$) a bol spojený s nižším rizikom úmrtí (HR 0,85; 95 % IS 0,73, 0,98; $p = 0,03$) a nižším rizikom koronárnej revaskularizácie podmienenej ischémiou (HR 0,88; 95 % CI 0,79 – 0,97; $p = 0,01$).

V *post hoc* analýze podskupín z randomizovanej štúdie ODYSSEY OUTCOMES malo 730 pacientov liečených statínom a alirokumabom, ktorí dosiahli dvakrát za sebou hladiny LDL-C $< 0,39$ mmol/l a boli potom prevedení na placebo, nižšie riziko kardiovaskulárnych príhod ako 1 460 zodpovedajúcich pacientov liečených statínom a placebom počas celého obdobia sledovania (graf 2).

Ukazuje sa, že aj obmedzené obdobie kombinovanej liečby vysoko intenzívnym alebo maximálne tolerovaným atorvastatínom alebo rosuvastatínom plus PCSK9 inhibítorom alirokumabom, čo má za následok dočasné, veľmi nízke hladiny LDL-C, po ktorom nasleduje pokračujúca liečba statínom a placebom, je spojené s predĺženým znížením rizika MACE

v porovnaní s liečbou statínom a placebom počas celého obdobia pozorovania, pričom žiadne bezpečnostné riziká spojené s veľmi nízkymi hladinami LDL-C sa nepotvrdili.⁸

Graf 2: Kumulatívna incidencia MACE (Upravené podľa 8)



5 Tieto zistenia naznačujú, že aj krátke obdobie veľmi intenzívnej liečby na zníženie LDL-cholesterolu, ktorá vedie k veľmi nízkym hladinám LDL-C, môže byť spojené s predĺženým znížením kardiovaskulárneho rizika, ktoré presahuje obdobie liečby.⁸

Literatúra

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278.
2. Nayak A, Hayen A, Zhu L, McGeechan K, Glasziou P, Irwig L, et al. Legacy effects of statins on cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open* 2018;8: e020584.
3. Packard CJ, Ford I. Long-term follow-up of lipid-lowering trials. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26:572–579.
4. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long-term safety and efficacy of lowering low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy: 20-year follow-up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation* 2016;133:1073–1080.
5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722.
6. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379: 2097–2107.

7. O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2022;146:1109–1119. 8
8. Schwartz GG et al. Transiently achieved very low low-density lipoprotein cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *European Heart Journal* (2023) 00, 1–10. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad144>