

Je možná regresia aterosklerotického plaku u asymptomatických osôb s familiárnou hypercholesterolémiou? Výsledky klinickej štúdie ARCHITECT

Odborná redakcia KARDIO News

1 Familiárna hypercholesterolémia (FH) je geneticky podmienené ochorenie, ktoré už od narodenia vedie k zvýšeným hladinám LDL-C, s čím súvisí celoživotná zvýšená expozícia LDL-C s predčasným aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (ASKVO). Napriek liečbe statínmi a inými hypolipidemikami majú pacienti s FH naďalej vysokú prevalenciu ASKVO.¹ Inhibítory PCSK9 (inhibítory konvertázy proproteín subtilizín/kexín typu 9) preukázali významné zníženie hladín lipidov u týchto pacientov.^{2,3} Doteraz však nebola publikovaná žiadna štúdia, ktorá by preukázala regresiu aterosklerotického plaku ako dôsledok hypolipidemickej liečby u týchto pacientov.

Cieľom štúdie ARCHITECT (*Effect of Alirocumab on Atherosclerotic Plaque Volume, Architecture and Composition*) bolo posúdiť zmeny v tepnách celého koronárneho systému, ktorý zabezpečuje prekrvenie srdcového svala a pomocou neinvazívnej koronárnej počítačovej tomografickej angiografie kvantitatívne a kvalitatívne vyhodnotiť účinok liečby alirokumubom pridaným k intenzívnej liečbe statínmi s ezetimibom alebo bez neho u asymptomatických osôb s familiárnou hypercholesterolémiou.⁴

Ide o otvorenú multicentrickú jednoramennú klinickú štúdiu, ktorá sa uskutočnila v 18 centrách v Španielsku. Účastníci podstúpili úvodnú koronárnu počítačovú tomografickú angiografiu na začiatku a ďalšiu v 78. týždni. Každý pacient dostal k vysokointenzívnej statínovej terapii subkutánne 150 mg alirokumabu v intervale raz za 14 dní. **Primárnym cieľom bola zmena záťaže koronárnym plakom. Tá bola kvalitatívne a kvantitatívne vyhodnotená v celom koronárnom systéme, ktorý zabezpečuje prekrvenie srdcového svalu pomocou koronárnej počítačovej tomografickej angiografie.**⁴

Tradičné metódy analýzy steny koronárnej tepny umožňujú veľmi presné vyhodnotenie, ide však o invazívne metódy, ktoré nie sú úplne bez rizika, navyše umožňujú analýzu len malého arteriálneho segmentu. Počítačová tomografická angiografia (CTA) umožňuje používanie automatických nástrojov, ktoré poskytujú celkové hodnotenie charakteristík koronárnej steny. Poloautomatizovaná charakterizácia plakov (SAPC) je diagnostický nástroj, ktorý zahŕňa lekárske algoritmy na spracovanie obrazu pre automatické hodnotenie koronárneho systému. Môže poskytnúť informácie týkajúce sa koronárnej steny vrátane plakov a jeho charakterizáciu na základe koronárnej CTA.⁵

2

Lekári zodpovední za analýzu koronárnej CTA nepoznali klinické charakteristiky jednotlivých pacientov. Koronárne CTA snímky boli prijaté v hlavnom laboratóriu a boli anonymizované. Plaky boli po analýze zaradené do 4 kategórií: vláknité, fibrolipidové, nekrotické a kalcifikované.

Do štúdie bolo zaradených 110 pacientov, vyhodnotených bolo 104 pacientov, z toho 54 predstavovali ženy (52 %). Medián veku bol 53,3 roka. Všetci pacienti boli liečení statínmi, z toho 92,3 % vo vysokých dávkach. Medián LDL-C na začiatku sledovania bol 1,6 mmol/l, na konci sledovania 0,51 mmol/l, čo predstavuje zníženie LDL-C o 67,6 % ($p < 0,001$) pri liečbe vysokointenzívnym statínom + alirokumabom 150 mg aplikovaným subkutánne každých 14 dní po dobu 78 týždňov (*obr. 1*).

Obr. 1: Pokles LDL-C (medián) počas sledovania (mmol/l) (Upravené podľa 4)

Zaťaženie koronárnymi plakmi sa zmenilo z 34,6 % (32,5 % – 36,8 %) na začiatku sledovania na 30,4 % (27,4 % – 33,4 %) po 78 týždňoch ($p < 0,001$) bez rozdielov medzi mužmi a ženami ($p = 0,34$).

Obr. 2.: Pokles zaťaženia koronárnymi plakmi (medián) na začiatku a pri ukončení sledovania (%) (Upravené podľa 4)

Bola tiež zistená významná zmena charakteristík koronárnej aterosklerózy, a to zvýšenie podielu kalcifikovaného (+0,3 %; $p < 0,001$) a hlavne vláknitého (+ 6,2 %; $p < 0,001$) plaku sprevádzané poklesom percenta fibrolipidového (-3,9 %; $p < 0,001$) a nekrotického plaku (-0,6 %; $p < 0,001$). **Regresia aterosklerotického plaku bola preukázaná u 87,5 % účastníkov štúdie. (obr. 3)**

3

Obr. 3.: Počet osôb s regresiou a bez nej koronárneho plaku na konci sledovania (%) (Upravené podľa 4)

Nežiaduce účinky boli hlásené u 14 % účastníkov štúdie. U šiestich pacientov sa vyskytla mierna a prechodná myalgia, u piatich pacientov sa vyskytli mierne a prechodné alergické reakcie, dvaja pacienti hlásili reakcie v mieste podania injekcie a dvaja pacienti hlásili syndróm podobný chrípke. Žiadna z týchto nežiaducich udalostí nebola klasifikovaná ako závažná a nevedla k vysadeniu liečby ani ukončeniu sledovania.

Liečba alirokumabom spolu s vysokointenzívnou statínovou terapiou u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou bez klinického aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia viedla k signifikantnej regresii záťaže koronárnym plakom a stabilizácii plaku, čo bolo potvrdené pomocou koronárnej počítačovej tomografie po 78 týždňoch sledovania.

Klinická štúdia ARCHITECT (*Effect of Alirocumab on Atherosclerotic Plaque Volume, Architecture and Composition*) tak nadväzuje a môže vysvetľovať výsledky štúdie ODYSSEY OUTCOMES (*Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab*).⁴

Klinická štúdia ARCHITECT ako prvá priniesla dôkazy o regresii koronárnych plakov u osôb s familiárnou hypercholesterolémiou bez predchádzajúcich srdcových príhod po intenzívnej hypolipidemickej liečbe. Ďalšie prvenstvo spočíva v tom, že štúdia ARCHITECT podrobila analýze pomocou neinvazívnej koronárnej počítačovej tomografickej angiografie celý koronárny systém, ktorý zabezpečuje prekrvenie srdcového svalu, nielen jeho časť ako predchádzajúce štúdie. Prínos štúdie ARCHITECT spočíva aj v skúmanej populácii – ide o pacientov s geneticky dokázanou FH, u ktorých sa ešte klinicky neprejavilo aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie. Táto populácia je veľmi odlišná od populácií z iných štúdií, do ktorých boli vo všeobecnosti zahrnutí pacienti v sekundárnej, nie primárnej prevencii, väčšinou starší pacienti. Pacienti s FH sú špecifickí v tom, že majú zvýšenú hladinu LDL-C už od narodenia. Nakoniec stojí za povšimnutie aj skutočnosť, že polovica pacientov zahrnutých do štúdie ARCHITECT boli ženy na rozdiel od väčšiny štúdií, v ktorých prevažujú muži.

4

Hlavným obmedzením štúdie ARCHITECT je, že skutočnosť, že nejde o randomizovanú klinickú štúdiu, ale o otvorenú štúdiu, v ktorej bol každý pacient hodnotený individuálne pred a po a terapeutickú intervenciu; chýba teda porovnávaciu skupinu.

Klinický prínos štúdie ARCHITECT spočíva v nasledujúcich zisteniach:

- U pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou môže liečba alirokumabom spolu s intenzívnou statínovou terapiou vyvolať regresiu koronárneho plaku a jeho stabilizáciu
- Výsledky štúdie ARCHITECT, ktorá analyzovala účinok alirokumabu na objem, štruktúru a zloženie aterosklerotického plaku, ukazujú na možné mechanické

vysvetlenie účinku intenzívnej hypolipidemickej liečby a jeho prepojenie s klinickým efektom

- Regresia a stabilizácia aterosklerotického plaku môže znížiť výskyt kardiovaskulárnych klinických príhod u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou.⁴

Štúdia ARCHITECT naznačuje, že intenzívnou hypolipidemickou liečbou u pacientov s FH sa môžu nestabilné aterosklerotické plaky regredovať a stabilizovať. To je veľmi silný odkaz a motivácia pre pacientov s FH aj zdravotníckych pracovníkov, aby sa usilovali

o skorú implementáciu najúčinnějších režimov na zníženie lipidov, a tým zabezpečili zníženie vysokého rizika kardiovaskulárnych príhod v budúcnosti.⁴

Literatúra

5

1. Watts GF, Gidding SS, Mata P, Pang J, Sullivan DR, Yamashita S, Raal FJ, Santos RD, Ray KK. *Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. Nat Rev Cardiol.* 2020;17:360–377. doi:10.1038/s41569-019-0325-8
2. Kastelein JJP, Ginsberg HN, Langslet G, Kees Hovingh G, Ceska R, Dufour R, Blom D, Civeira F, Krempf M, Lorenzato C, et al. *ODYSSEY FH i and FH II: 78 week results with alirocumab treatment in 735 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. Eur Heart J.* 2015;36:2996–3003. doi:10.1093/eurheartj/ehv370
3. Alonso R, Muñoz-Grijalvo O, Díaz-Díaz JL, Zambón D, de Andrés R, Arroyo-Olivares R, Fuentes-Jimenez F, Muñoz-Torrero JS, Cepeda J, Aguado R, et al; SAFEHEART investigators. *Efficacy of PCSK9 inhibitors in the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia: A clinical practice experience. J Clin Lipidol.* 2021;15:584–592. doi:10.1016/j.jacl.2021.04.011
4. De Isla LP et al. *Alirocumab and Coronary Atherosclerosis in Asymptomatic Patients with Familial Hypercholesterolemia: The ARCHITECT Study. Circulation.* 2023;147:1436–1443. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062557
5. Pérez de Isla LP et al. *Coronary plaque burden, plaque characterization and their prognostic implications in familial hypercholesterolemia: a computed tomographic angiography study. Atherosclerosis.* 2021;317:52–58. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2020.11.012

