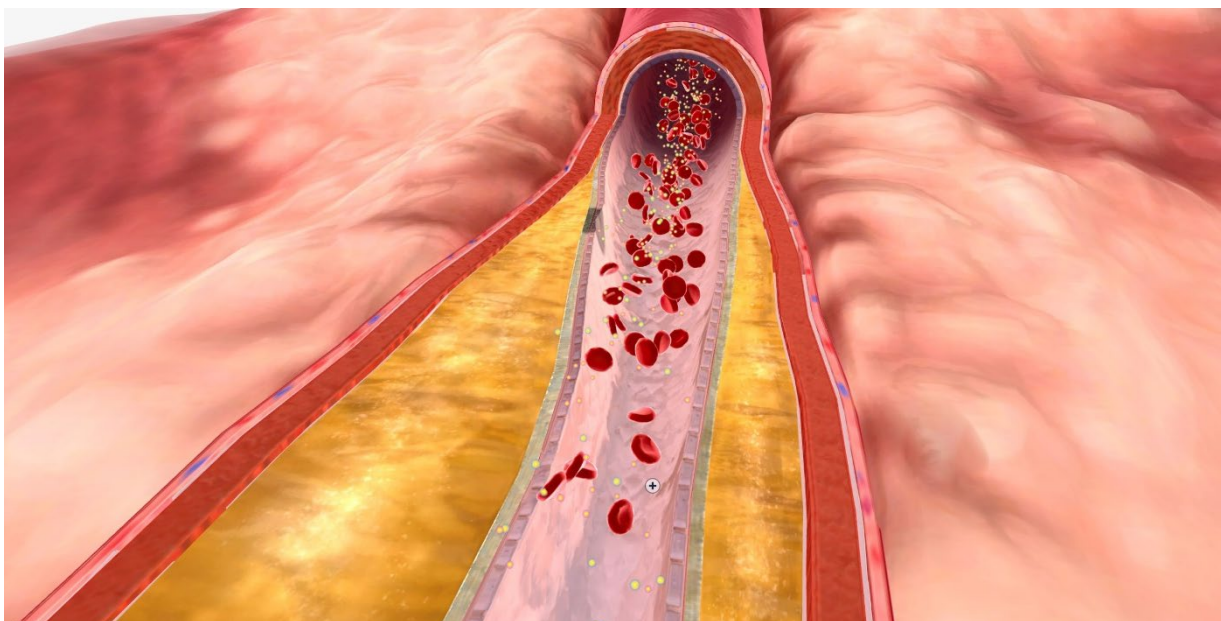


## Nové poznatky o prínose znižovania LDL-cholesterolu

Odborná redakcia KARDIO News

Posledné odporúčania *European Society of Cardiology (ESC)* a *European Atherosclerosis Society (EAS)* pod názvom *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk* zdôraznili dôležitosť znižovania hladiny LDL-cholesterolu z hľadiska zníženia rizika aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO). V odporúčaníach z roku 2019 vidíme výrazný posun oproti predchádzajúcej verzii z roku 2016 s dôrazom na oveľa „agresívnejšie“ farmakologické znižovanie LDL-cholesterolu (Mach et al., 2020).

1



Za vyše tridsať rokov preukázali klinické štúdie so statínmi v primárnej alebo sekundárnej prevencii, že zníženie LDL-cholesterolu vedie ku zníženiu rizika aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení o 30 – 40 %. **Napriek tomu zostáva veľká skupina pacientov aj pri účinnej liečbe statínmi stále v pásme ohrozenia aterosklerotickými kardiovaskulárnymi ochoreniami.** Uvedené „zvyškové“ riziko ASKVO neustále motivuje k hľadaniu nových liečebných postupov (Wong & Shapiro, 2019).

Podľa odporúčaní European Society of Cardiology (ESC) a European Atherosclerosis Society (EAS) z roku 2019 môže **vysoko intenzívna liečba statínmi v monoterapii viesť k zníženiu LDL-cholesterolu v priemere okolo 50 % a v kombinácii s ezetimibom okolo 65 %, liečba PCSK-9 inhibítorom na báze monoklonálnej protilátky v monoterapii v priemere okolo 60 %, v kombinácii s vysoko intenzívnou liečbou statínmi v priemere okolo 75 % a v trojkombinácii s vysoko intenzívnou liečbou statínmi a ezetimibom okolo 85 %**. Liečba inklisiranom a kyselinou bempedoovou nebola hodnotená vzhľadom na skutočnosť, že v tom čase ešte neboli uvedené na trh (Mach et al., 2020).

Dôraz na nízke hodnoty LDL-cholesterolu viedol zákonite k otázke, do akej miery môžu mať nízke hodnoty LDL-cholesterolu potenciálne negatívny vplyv na zdravotný stav jedinca. Odpoveď na uvedenú otázku nám dala metaanalýza desiatich klinických štúdií trvajúcich  $\geq 3$  mesiace, medián 28,8 mesiaca. V troch z uvedených klinických štúdií bola použitá intervencia so statínmi s vysokou intenzitou účinku, v jednej štúdií bol skúmaný simvastatín + ezetimib, v šiestich štúdiách to boli PCSK-9 inhibítory na báze monoklonálnych protilátok (PCSK-9 inhibítory mAb) a v jednej štúdií CETP (angl. Cholesteryl Ester Transfer Protein) inhibítor. Sedem štúdií bolo zameraných na sekundárnu prevenciu u jedincov s kardiovaskulárnymi ochoreniami, dve štúdie boli zamerané na primárnu prevenciu kardiovaskulárnych ochorení a jedna štúdia bola zmiešaná – primárna a sekundárna prevencia (Patti et al., 2023).

Metaanalýza porovnávala skupinu jedincov s dosiahnutými hodnotami LDL-cholesterolu  $< 1,03$  mmol/l ( $< 40$  mg/dl) (38 427 jedincov) so skupinou s dosiahnutými hodnotami LDL-cholesterolu  $> 1,03$  mmol/l (kontrolná skupina 70 668 jedincov). Výskyt bezpečnostných rizík liečby v závislosti na dosiahnutých hodnotách LDL-cholesterolu bol v oboch skupinách porovnateľný (nedosiahol štatistickú významnosť) – vyjadrené ako pomer šancí OR (angl. *Odds Ratio*) (Patti et al., 2023).

Z pohľadu klinickej praxe je určite zaujímavý poznatok, že v skupine jedincov s dosiahnutými hodnotami LDL-cholesterolu  $< 1,03$  mmol/l došlo k zníženiu zloženého primárneho cieľa hodnotiaceho účinnosť príslušnej liečby (definovaného v každej klinickej

štúdií) v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dosiahla hodnoty LDL-cholesterolu > 1,03 mmol/l (OR = 0,84, 95 % CI = 0,75 – 0,95, p = 0,004). V troch analyzovaných štúdiách bol definovaný zložený primárny cieľ MACE (angl. *Major Adverse Cardiovascular Events*) ako úmrtie z kardiovaskulárnych príčin, infarkt myokardu, cievna mozgová príhoda, koronárna revaskularizácia alebo nutnosť hospitalizácie v dôsledku nestabilnej angíny pectoris a v jednej štúdií ako úmrtie v dôsledku koronárnej príhody, infarkt myokardu alebo koronárna revaskularizácia. Pri hodnotení týchto štyroch štúdií sa opäť potvrdilo, že k zníženiu MACE došlo v skupine jedincov, ktorí dosiahli hodnoty LDL-cholesterolu < 1,03 mmol/l v porovnaní s kontrolnou skupinou, ktorá dosiahla hodnoty LDL-cholesterolu > 1,03 mmol/l (OR = 0,82, 95 % CI = 0,72 – 0,94, p = 0,005) (Patti et al., 2023).

**Tab. 1:** Výskyt hodnotených bezpečnostných rizík v skupine jedincov s dosiahnutými hodnotami LDL-cholesterolu < 1,03 mmol/l v porovnaní s kontrolnou skupinou s hodnotou LDL-cholesterolu > 1,03 mmol/l ( Upravené podľa Patti et al., 2023)

3

Hodnotený parameter	Hodnota OR	95 % CI	Hodnota p
Úmrtie z iných príčin než sú kardiovaskulárne	1,13	0,87 – 1,45	0,36
Akýkoľvek nežiaduci účinok	1	0,90 – 1,11	0,94
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu farmakoterapie	1	0,87 – 1,15	0,99
Onkologické ochorenia	1,02	0,95 – 1,10	0,57
Hemoragická cievna mozgová príhoda	0,89	0,66 – 1,20	0,44
Novodiagnostikovaný diabetes	1,16	0,91 – 1,47	0,23
Neurokognitívne poruchy	0,97	0,91 – 1,04	0,41
Hepatobiliárne ochorenia	0,99	0,83 – 1,18	0,93
Svalové ochorenia	0,94	0,77 – 1,13	0,49
Katarakta	1,28	0,78 – 2,10	0,34

Autori metaanalýzy v rámci analýzy senzitivity porovnávali výskyt nežiaducich účinkov v skupine jedincov s dosiahnutými hodnotami LDL-cholesterolu < 1,03 mmol/l v porovnaní

s kontrolnou skupinou s dosiahnutou hodnotou LDL-cholesterolu > 1,03 mmol/l za rôznych podmienok. Výsledky ukázali, že ani v jednom prípade nebol zistený štatisticky významný rozdiel výskytu nežiaducich účinkov (Patti et al., 2023).

*Tab. 2: Výskyt nežiaducich účinkov v skupine jedincov s dosiahnutými hodnotami LDL-cholesterolu < 1,03 mmol/l v porovnaní s kontrolnou skupinou s hodnotou LDL-cholesterolu > 1,03 mmol/l za rôznych podmienok (Upravené podľa Patti et al., 2023)*

Hodnotený parameter	Hodnota OR	95 % CI	Hodnota p
Primárna prevencia	1,01	0,82 – 1,23	0,96
Sekundárna prevencia	0,95	0,86 – 1,04	0,26
Nežiaduce účinky v primárnej prevencii vedúce k prerušeniu liečby	0,33	0,01 – 8,19	0,5
Nežiaduce účinky v sekundárnej prevencii vedúce k prerušeniu liečby	0,96	0,71 – 1,13	0,61
Nežiaduce účinky v prípade liečby so statínmi	1,06	0,88 – 1,28	0,52
Nežiaduce účinky v prípade liečby s PCSK-9 inhibítorm	0,96	0,80 – 1,16	0,68
Nežiaduce účinky v prípade liečby s CETP inhibítorm	1	0,90 – 1,11	0,94
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby v prípade liečby so statínmi	1,06	0,87 – 1,30	0,56
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby v prípade liečby s PCSK-9 inhibítorm	0,92	0,66 – 1,27	0,6
Nežiaduce účinky vedúce k prerušeniu liečby v prípade liečby s CETP inhibítorm	0,99	0,90 – 1,10	0,9

Na základe výsledkov metaanalýzy autori konštatujú, že veľmi nízke hodnoty LDL-cholesterolu (< 1,03 mmol/l) v rámci intenzívnej hypolipidemickej terapie vedú k trvalému zníženiu kardiovaskulárnych príhod a zároveň nie sú spojené s vyšším výskytom nežiaducich účinkov (Patti et al., 2023).

Príchod nových molekúl s novým mechanizmom účinku do danej therapeutickej oblasti sa vždy očakáva so zvýšeným záujmom. Inklusiran predstavuje dvojláknovú, malú interferujúcu ribonukleovú kyselinu ovplyvňujúcu v hepatocytoch tvorbu proproteínovej konvertázy subtilizínu/kexínu typu 9 (PCSK-9) (Carugo et al., 2023). Účinok inklusiranu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu nebol zatiaľ stanovený (Lloyd-Jones et al., 2022; ŠÚKL, 2024). Výsledky veľkých štúdií hodnotiacich účinok inklusiranu na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu sa očakávajú v roku 2026. Primárnymi nestatínovými terapiami zameranými na znižovanie LDL-cholesterolu preto zostávajú PCSK-9 inhibítory na báze monoklonálnych protilátok a ezetimib (Cowart et al., 2023). Odporúčania *2022 American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk* kladú inklusiran do druhej línie pre jedincov, ktorí z nejakej príčiny nemôžu byť liečení PCSK-9 inhibítormi mAb (Lloyd-Jones et al., 2022).

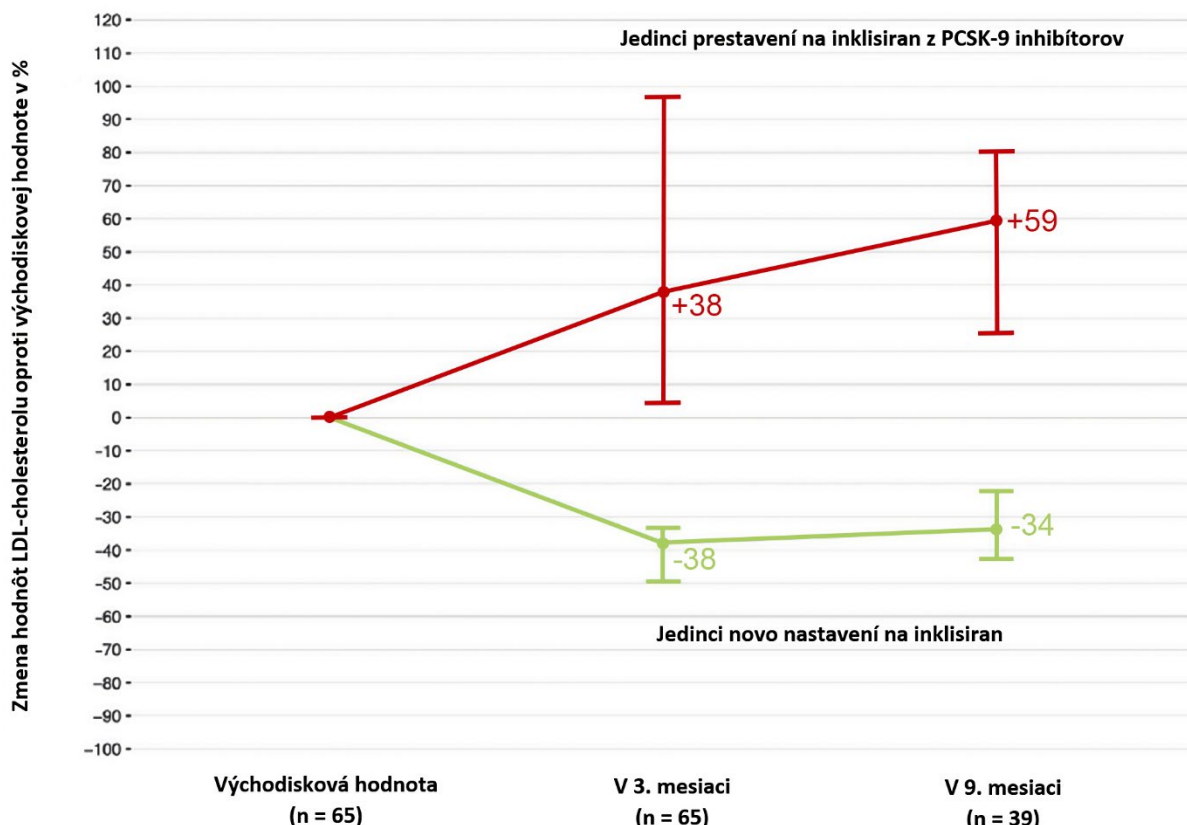
5

Minulý rok boli publikované výsledky s inklusiranom z reálnej klinickej praxe z pracoviska špecializovaného na liečbu dyslipidemií v Holandsku (Erasmus MC University hospital outpatient lipid clinic in Rotterdam, the Netherlands). Ide o otvorený, prospektívny, patientsky register zahŕňajúci 65 pacientov (55 % ženy, vek 54 – 68 rokov, medián 63 rokov) s dĺžkou sledovania 88 dní (medián). Väčšina pacientov (62 %) mala diagnózu familiárna hypercholesterolémia, 57 % zaradených jedincov malo aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie preukázané v minulosti, a to najčastejšie koronárnu chorobu srdca. Len 37 % jedincov užívalo statín v kombinácii s ďalšou hypolipidemickou liečbou a 23 % jedincov bolo na vysoko intenzívnej liečbe statínmi. U zvyšných jedincov neužívajúcich statíny bola zistená statínová intolerancia. Všetci jedinci v registri užívali ezetimib (Mulder et al., 2023).

V 3. mesiaci od nastavenia na inklusiran došlo u jedincov bez sprievodnej statínovej liečby k zníženiu LDL-cholesterolu o -38 % (medián) (-49 % – (-33)%). U jedincov so sprievodnou statínovou liečbou bol pokles LDL-cholesterolu výraznejší, a to -45 % (medián). Autori konštatujú, že došlo k menšiemu zníženiu hodnôt LDL-cholesterolu, než ako vykazujú klinické štúdie, pričom bezpečnostný profil bol podobný. **Avšak u jedincov prestavených**

z PCSK-9 inhibítorov mAb na inklisiran došlo k zvýšeniu hladiny LDL-cholesterolu o +38 % (medián) (4 % – 97 %). Uvedená skutočnosť je v súlade so známym faktom, že PCSK-inhibítory na báze monoklonálnych protilátok majú silnejší účinok na zníženie LDL-cholesterolu ako inklisiran (Mulder et al., 2023).

**Graf 1:** Percentuálna zmena hodnôt LDL-cholesterolu oproti východiskovej hodnote – medián (25. percentil, 75. percentil) (Upravené podľa Mulder et al., 2023)



Autori uvedeného registra sa pri porovnávaní účinku inklisiranu a PCSK-9 mAb odvolávajú na svoju predchádzajúcu analýzu účinku PCSK-9 inhibítorov mAb na koncentráciu LDL-cholesterolu. Ide opäť o rovnaký register (Erasmus MC University hospital outpatient lipid clinic in Rotterdam, the Netherlands). Podľa analýzy údajov z uvedeného registra PCSK-9 mAb znižujú LDL-cholesterol o  $55 \pm 22$  %, čo je porovnateľné s klinickými štúdiami (Galema-Boers et al., 2023; Mulder et al., 2023).

PCSK-9 inhibítory na báze monoklonálnych protilátok s preukázanými účinkami na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu a ezetimib si zachovávajú svoje kľúčové

postavenie v nestatínovej farmakoterapii na znižovanie LDL-cholesterolu (Cowart et al., 2023, Lloyd-Jones, D. M. et al. 2022).

#### Literatúra

1. Carugo, S. et al. (2023): *Curr. Atherosclerosis Rep.*, 25, 805–817
2. Cowart, K. et al. (2023): *Clin. Ther.*, 45, 1099–1104
3. Galema-Boers, A.M.H. et al. (2023): *Atherosclerosis*, 384, 117108
4. Lloyd-Jones, D.M. et al. (2022): *JACC*, 80, 1366–1418
5. Mach, F. et al. (2020): *Eur. Heart J.*, 41, 111–188
6. Mulder, J.W.C.M. et al. (2023): *J. Clin. Lipidol.*, 17, 818–827
7. Patti, G. et al. (2023): *Eur. Heart J. – Cardiovascular. Pharmacotherapy*, 9, 138–147
8. ŠÚKL (2024): SmPC lieku Leqvio, dostupné na [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)
9. Wong, N.D., Shapiro, M.D. (2019): *Front. Cardiovasc. Med.*, 6, 14