proLékaře.cz | 4.5.2024

Co zaznělo na kongresu AHA 2016 v New Orleans

L. Špinarová[1], J. Špinar[2]

[1] I. interní kardioangiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[2] Interní kardiologická klinika LF MU a FN Brno

Ve dnech 12.–16. 11. 2016 se v New Orleans uskutečnil kongres Americké kardiologické společnosti (AHA) za účasti 18 000 kardiologů z celého světa (obr. 1). Zazněly především dvě zásadní zprávy – pozitivní byla data o inhibitorech PCSK9, naopak zklamání přinesly informace z vazodilatační léčby akutního srdečního selhání (SS) natriuretickými peptidy.

Studie GLAGOV

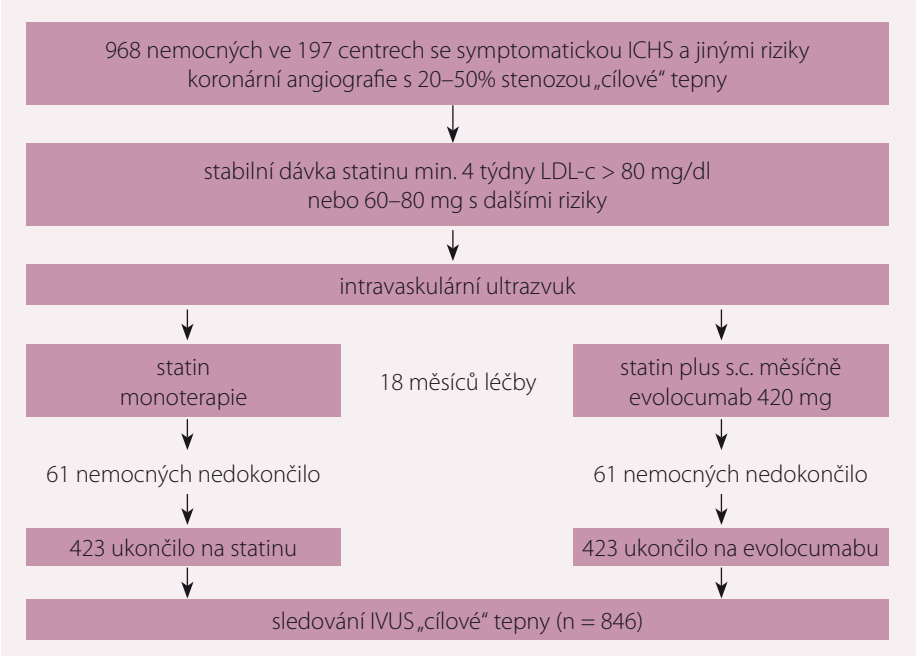
Evolocumab

První americké kardiovaskulární (KV) epidemiologické studie (Framinghamská studie a Multifactorial Risk Factors Interventional Trial – MRFIT) prokázaly, že vysoká hladina cholesterolu v krvi, arteriální hypertenze a kouření představují tři nejvýznamnější kauzální rizikové faktory pro infarkt myokardu. Pozdější epidemiologické a intervenční studie se statiny jasně dokázaly, že čím většího snížení cholesterolu, resp. LDL cholesterolu (LDL-c), se dosáhne, tím je nižší výskyt infarktu myokardu a dalších aterosklerotických příhod a nižší celková mortalita. Léčba hypercholesterolemie zůstává do současnosti jedním z hlavních přístupů v sekundární i primární prevenci KV onemocnění. Snížení koncentrace LDL-c o 1 mmol/l sníží výskyt ischemických KV příhod téměř o 25 %, jak prokázala metaanalýza statinových studií.

Od 90. let 20. století do současnosti významně stoupala indikace statinů v celé Evropě. Ve studii EUROASPIRE IV (tj. v letech 2012–2013) užívalo statiny 90,4 % pacientů propouštěných z nemocnice po akutním koronárním syndromu a zařazených do této studie (n = 6 648 pacientů ve 24 zemích), pouze 76 % z nich ale dosahuje cílových hodnot LDL-c.

Od roku 2015 je schválena i nová léková skupina, tzv. PCSK9 (inhibitory proprotein-konvertázy subtilizin kexin 9). Protilátky proti proteinu PCSK9 jsou v současnosti asi nejsledovanější lékovou skupinou v kardiologii. Prokázaly, že snižují LDL-c na hodnoty, které jsou statiny prakticky nedosažitelné. Představena již také byla první data ukazující na to, že takto dosažené masivní snížení koncentrace LDL-c se transformuje do toho, co je vlastním cílem hypolipidemické léčby – tedy do redukce KV rizika. Monoklonální protilátky proti

Obr. 1. Autoři článku před kongresovou halou v New Orleans.

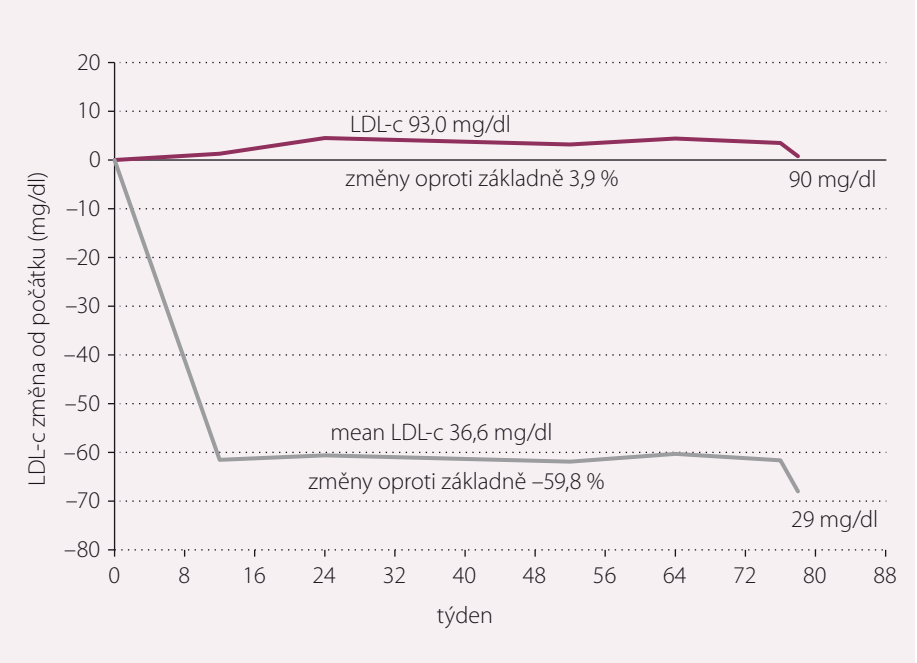


Obr. 2. Design studie GLAGOV.

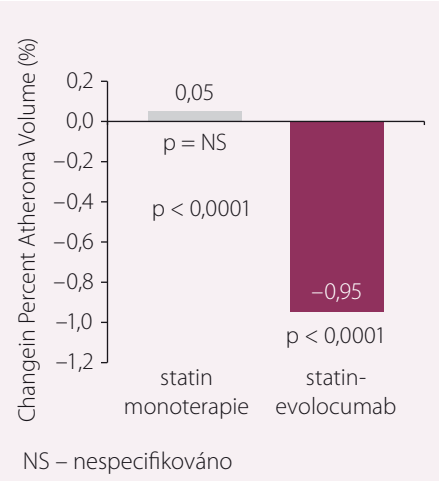
proLékaře.cz | 4.5.2024

Tab. 1. Vstupní charakteristika studie GLAGOV.

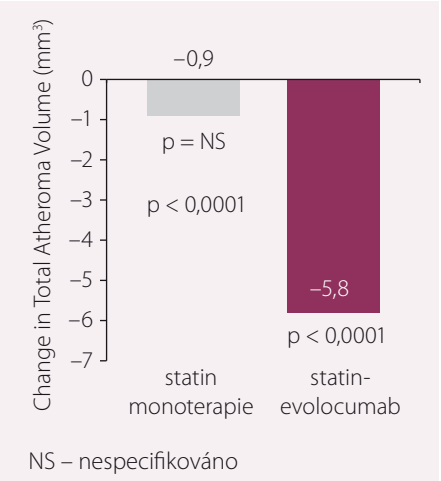
Charakteristika	Placebo (n = 484)	Evolocumab (n = 484)
věk	59,8	59,8
muži	72,30 %	72,10 %
BMI (kg/m^2)	29,5	29,4
diabetes	21,50 %	20,20 %
kouření	23,30 %	25,60 %
baseline užití statinů	98,30 %	98,80 %
vysoká dávka	59,90 %	57,90 %
střední dávka	38,20 %	40,50 %
nízká dávka	0,20 %	0,40 %
baseline LDL-c	92,4 mg/dl	92,6 mg/dl



Obr. 3. Pokles LDL cholesterolu.



Obr. 4. Změna aterosklerotického plátu v %.



Obr. 5. Změna aterosklerotického plátu v mm^3.

PCSK9 nebo také PSCK9 inhibitory mají několik zajímavých společných vlastností. Především jsou obecně velmi dobře tolerovány a výskyt nežádoucích účinků se zatím zdá být podobný jako v placebových větvích výše citovaných studií. Problémem není ani subkutánní forma podání, naopak se zdá, že řada pacientů by dokonce preferovala možnost aplikace v intervalu jednou za 14–30 dnů před každodenním podáváním tablet. PCSK9 inhibitory mají také pozoruhodně uniformní a výrazný účinek na snižování hladin LDL-c.

Na kongresu AHA byly poprvé prezentovány výsledky studie GLAGOV, která se zabývala podáním evolocumabu k intenzivní statinové léčbě. Sledovala, jak sníží LDL-c, ale především jak ovlivní aterosklerotické pláty v koronárním řečišti. Studie probíhala od května 2013 do ledna 2015 ve 197 centrech Severní i Jižní Ameriky, Evropy, Asie, Austrálie i jižní Afriky a zařadila 968 nemocných. Design studie ukazuje obr. 2 a základní charakteristiku souboru tab. 1. Pacienti museli mít angiograficky prokázanou významnou stenózu koronární větve a byli randomizováni na evolocumab (420 mg) nebo placebo podávané subkutánní injekcí jednou za 4 týdny. Všichni nemocní dostávali samozřejmě statiny, dávka je uvedena v tab. 1. Pro přepočet cholesterolu je třeba dávky v mg/dl násobit hodnotou 0,026. Dávka 60 mg/dl je tedy přibližně 1,5 mmol/l a 80 mg/dl je 2,1 mmol/l.

Pokles cholesterolu po 18 měsících byl impresivní a činil téměř 60 % (obr. 3). Primární cíl byl změna objemu ateromového plátu v procentech po 78 měsících léčby, měřeno opakovaným intrakoronárním ultrazvukem. Výsledky ukazuje obr. 4. Sekundární cíl – absolutní změny objemu ateromového plátu (mm^3) – ukazuje obr. 5. Z celkového počtu 968 nemocných mělo hodnotitelný IVUS 846 nemocných. Evolocumab dosáhl regrese plátu častěji než placebo (64,3 vs. 47,3 %; p < 0,001, absolutní rozdíl 18 %). Výskyt nežádoucích a vedlejších účinků byl srovnatelný v obou skupinách (tab. 2).

Studie GLAGOV je dalším jasným důkazem o velmi efektivním účinku evolocumabu na celkový i LDL-c a současně je v této chvíli největším důkazem, že toto ovlivnění lipidového spektra je doprovázeno i výraznou regresí aterosklerózy. Teď už zbývá jen počkat na výsledky první mortalitní studie s evolocumabem (FOURIER), které se očekávají na jaře 2017.

proLékaře.cz | 4.5.2024

Studie TRUE-AHF

Ularitid

Syntetická forma urodilatinu, hormonu, který je produkován v buňkách distálního ledvinného tubulu, se nazývá ularitid. Patří mezi natriuretické peptidy. Reguluje vaskulární a renální homeostázu, zvyšuje vazodilataci a exkreci sodíku, chloridu a snižuje neurohumorální vazokonstrikční aktivaci.

Ve studii SIRIUS I, která podávala ularitid u akutní dekompenzace SS, došlo po podání 24hod infuze ke snížení tlaku v zaklínění.

Studie SIRIUS II sledovala hemodynamické a klinické efekty ularitidu podaného pacientům s dekompenzací SS. Po šesti hodinách podávání došlo ve všech skupinách aktivní léčby ke statisticky významnému poklesu tlaku v zaklínění a zlepšení dušnosti oproti placebu.

Ularitid v dávce 15 a 30 ng/kg/min snížil systémovou vaskulární rezistenci a zvýšil srdeční index.

Na potvrzení účinku ularitidu na mortalitu byla navržena další randomizovaná studie, která byla prezentována na AHA 2016. Studie TRUE-AHF (Trial of Ularitide Efficacy in Patients with Acute Heart Failure) sledovala účinek 48hod kontinuální infuze ularitidu (15 ng/kg/min) vs. placebo na klinický stav pacientů s akutně dekompenzovaným SS. Vstupní kritéria byla: pacienti přijatí k neplánované hospitalizaci pro akutní dekompenzaci SS, které je definováno jako klidová dušnost, která se zhoršovala v průběhu minulých týdnů, RTG známky SS, brain natriuretic peptide (BNP) > 500 pg/ml nebo N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-pro BNP) > 2 000 pg/ml. V době randomizace byl požadovaný systolický krevní tlak ≥ 116 mm Hg a ≤ 180 mm Hg. Klidová dušnost musela přetrvávat navzdory terapii SS, která musela obsahovat intravenózní dávku furosemidu 40 mg nebo více.

1. Byly dva společné primární cíle:

- Zlepšení klinického stavu sestávající z těchto složek – hodnocení klinického stavu pacientem na sedmistupňové škále, perzistující zhoršení SS vyžadující intervenci (zahájení nebo intenzifikace intravenózní terapie, mechanická ventilační nebo oběhová podpora, chirurgická intervence, ultrafiltrace, hemofiltrace nebo dialýza) a úmrtí během prvních 48 hod. Hodnocení klinického složeného cíle probíhalo v 6, 24 a 48 hod po začátku infuze.
- KV mortalita, která byla sledována po celou dobu trvání sledování, tj. 90 dní.

2. Sekundární cíle byly:

- Změna NT-pro BNP 48 hod od počátku léčby ve srovnání se začátkem studie, délka hospitalizace, počet epizod zhoršení SS vyžadující intervenci v prvních 120 hod, změna kreatininu v prvních 72 hod, riziko rehospitalizace do 30 dnů od propuštění.
- Celková mortalita nebo KV rehospitalizace za 180 dnů.

Na podávání ularitidu bylo randomizováno 1 088 pacientů, 1 069 dostávalo standardní léčbu a placebo. Vstupní charakteristiku souboru ukazuje tab. 3.

Ularitid statisticky významněji snížil krevní tlak NT-proBNP po 48 hod. Došlo rovněž k významnému snížení intervencí pro zhoršení nebo nelepšení SS po 48 hod: ularitid 55 vs. 87 placebo.

Nedošlo však ke snížení KV mortality: ularitid 236 úmrtí vs. placebo 225; p = 0,75.

Nedošlo k žádnému ovlivnění dalších cílů: délky pobytu v nemocnici, epizody zhoršení SS v průběhu 120 hod od přijetí, rehospitalizace do 30 dnů od propuštění či kombinace celkové mortality a KV rehospitalizace. Z nežádoucích účinů se vyskytlo významně více hypotenze u pacientů léčených ularitidem.

Tab. 2. Nežádoucí účinky ve studii GLAGOV.

Příhoda	Placebo (n = 484)	Evolocumab (n = 484)
úmrtí	0,8 %	0,6 %
nefatální IM	2,9 %	2,1 %
nefatální CMP	0,6 %	0,4 %
hospitalizace pro NAP	0,8 %	0,6 %
koronární revaskularizace	13,6 %	10,3 %
první KV příhoda	**15,3 %**	**12,2 %**
místní reakce na injekci	0 %	0,4 %
anti-evolocumab protilátky	NA	0,2 %
neutralizační protilátky	NA	0 %
neurokognitivní příhody	**1,2 %**	**1,4 %**
nový DM	**3,7 %**	**3,6 %**
myalgie	**5,8 %**	**7,0 %**

IM – infakrt myokardu, CMP – cévní mozková příhoda, NAP – nestabilní angina pectoris, DM – diabetes mellitus, KV – kardiovaskulární

Tab. 3. Vstupní charakteristika nemocných ve studie TRUE-AHF.

Charakteristika	Placebo (n = 1 069)	Ularitid (n = 1 088)
věk (roky)	68,3 ± 11,3	68,7 + 11,4
muži/ženy	706/363	714/374
EF LK < 40 %, n (%)	449 (65,9)	445 (64,5)
doba do léčby < 6 hod, n (%)	528 (49,4)	533 (49,0)
ICHS, n (%)	549 (54,1)	556 (51,1)
diabetes mellitus, n (%)	429 (40,1)	414 (38,1)
předchozí SS, n (%)	806 (75,6)	825 (75,9)
systolický TK (mm Hg)	135,1 ± 17,9	134,2 ± 17,8
tepová frekvence	85,6 ± 19,1	85,4 ± 18,8
NT-pro BNP (pg/ml)	7 121	7 156

EF – ejekční frakce, LK – levá komora, ICHS – ischemická choroba srdeční, SS – srdeční selhání, TK – krevní tlak, NT-proBNP – N terminální-pro brain natriuretický peptid

proLékaře.cz | 4.5.2024

Podávání ularitidu u pacientů s akutním SS tak nesplnilo slibné začátky z dřívějších hemodynamických studií a nepotvrdilo naděje vkládané do této nové látky.

Studie AEGIS 1

Studie AEGIS 1 (The Apo A-1 Event Reduction in Ischemic Syndromes) srovnávala nízkou a vysokou dávku CSL-112 (humánního ApoA-1) oproti placebu u pacientů do sedmi dnů od akutního srdečního infarktu.

Látka CSL-112 je humánní ApoA-1, která je funkční komponentou HDL, který podporuje rychlé odstraňování cholesterolu z makrofágů přítomných v aterosklerotickém plátu. Studie zahrnula 1 244 pacientů, kteří byli sledováni po 112 dnů. Primárním cílem byla bezpečnost a tolerabilita vzhledem k ledvinným a jaterním funkcím. Sekundárním cílem byly KV příhody. Při hodnocení výsledků studie nebyl rozdíl mezi placebem a oběma dávkami sledovaného léku v definovaných bezpečnostních parametrech a nebyl také rozdíl v KV příhodách. Studie nehodnotila účinnost, nýbrž měla na prvním místě bezpečnost. Je proto žádoucí provedení studie fáze 3, která by měla sílu odpovědět i na tuto otázku.

prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc., FESC
www.fnbrno.cz
spinar.jindrich@fnbrno.cz

www.kardiologickarevue.cz