

# Co zaznělo na kongresu AHA 2016 v New Orleans

L. Špinarová<sup>1</sup>, J. Špinar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> I. interní kardiologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně

<sup>2</sup> 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 inhibitech 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.

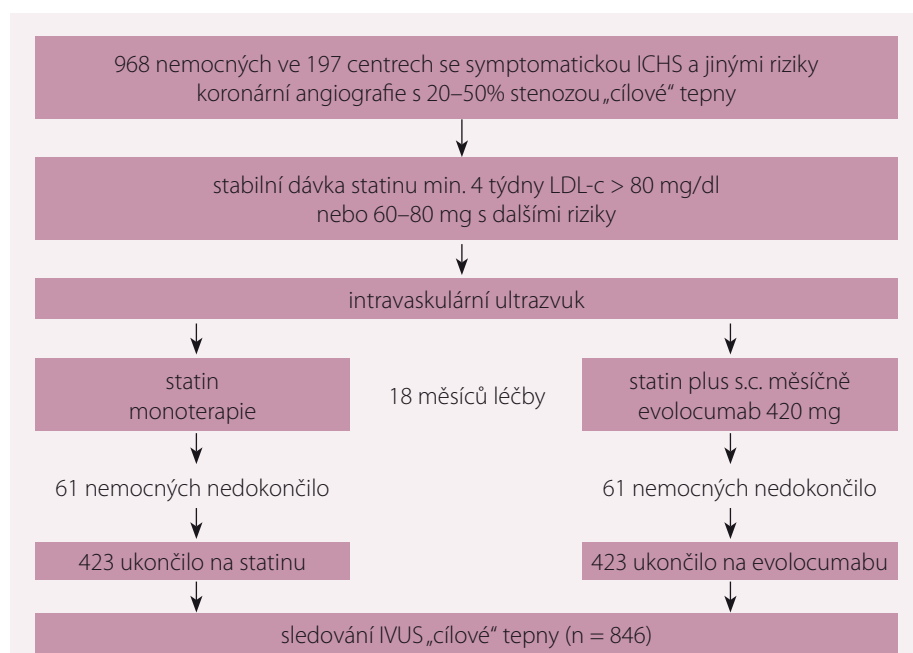
Od 90. let 20. století do současnosti významně stoupala indikace statinů v celé Evropě. Ve studii EUROASPIRE IV (tj. v letech

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 nejlépe sledovaná skupina 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



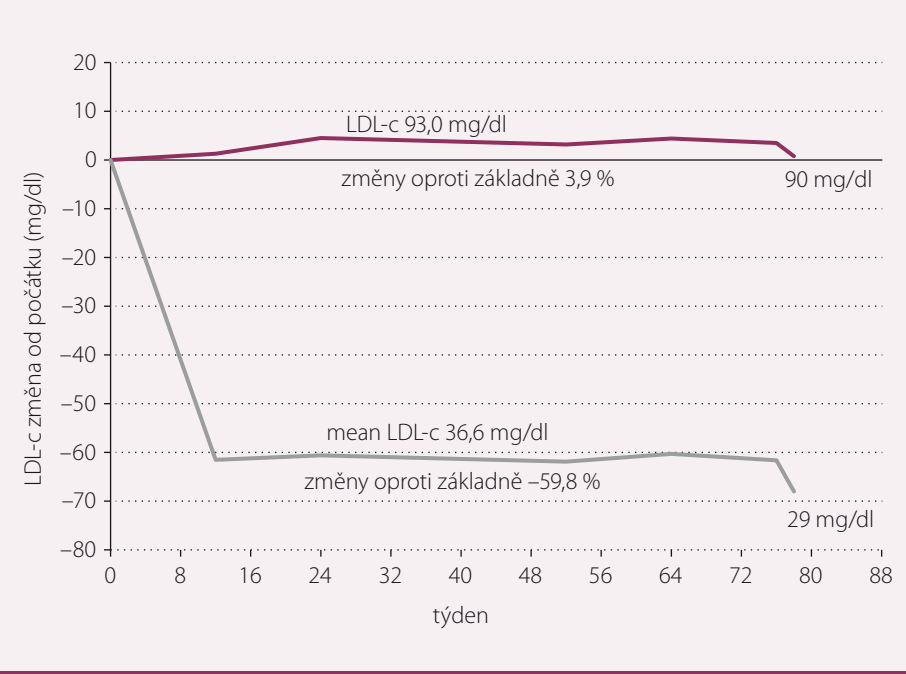
Obr. 1. Autoři článku před kongresovou halou v New Orleans.



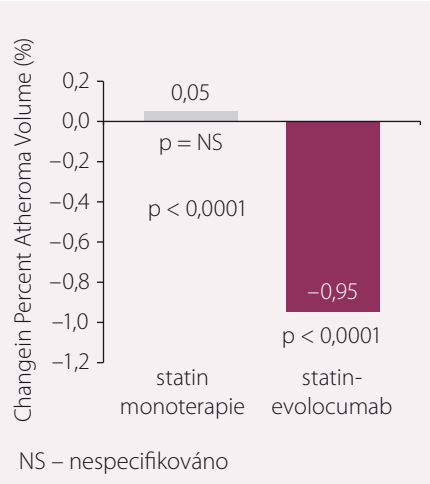
Obr. 2. Design studie GLAGOV.

Tab. 1. Vstupní charakteristika studie GLAGOV.

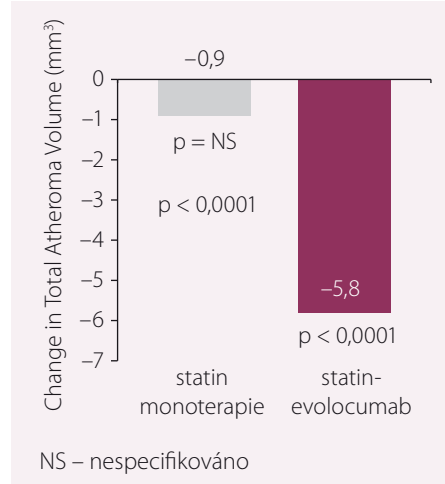
| Charakteristika          | Placebo (n = 484) | Evolocumab (n = 484) |
|--------------------------|-------------------|----------------------|
| věk                      | 59,8              | 59,8                 |
| muži                     | 72,30 %           | 72,10 %              |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 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<sup>3</sup>.

PCSK9 nebo také PSC9 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 přepočítání cholesterolu je třeba dávku 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 aterosklerotického plátu v procentech po 78 měsících léčby, měřeno opakovaným intrakoronárním ultrazvukem. Výsledky ukazuje obr. 4. Sekundární cíl – absolutní změna objemu aterosklerotického plátu (mm<sup>3</sup>) – 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.

## Studie TRUE-AHF

### Ularitid

Syntetická forma urodilatínu, hormonu, který je produkován v buňkách distálního ledvinového 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 placebo.

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  $\geq 116$  mm Hg a  $\leq 180$  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 ventilace 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.

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 %               |
| <b>první KV příhoda</b>        | <b>15,3 %</b>     | <b>12,2 %</b>        |
| místní reakce na injekci       | 0 %               | 0,4 %                |
| anti-evolocumab protilátky     | NA                | 0,2 %                |
| neutralizační protilátky       | NA                | 0 %                  |
| <b>neurokognitivní příhody</b> | <b>1,2 %</b>      | <b>1,4 %</b>         |
| <b>nový DM</b>                 | <b>3,7 %</b>      | <b>3,6 %</b>         |
| <b>myalgie</b>                 | <b>5,8 %</b>      | <b>7,0 %</b>         |

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

Tab. 3. Vstupní charakteristika nemocných ve studii 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

- 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 zlepšení 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 účinnů se vyskytlo významně více hypotenze u pacientů léčených ularitidem.

Podávání ularitidu u pacientů s akutním SS tak nespĺnilo 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 dávkou 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 zahrnuje 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 bezpečnost-

ních 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](http://www.fnbrno.cz)

[spinar.jindrich@fnbrno.cz](mailto:spinar.jindrich@fnbrno.cz)

[www.kardiologickarevue.cz](http://www.kardiologickarevue.cz)