

# ESC Congress 2017

26. – 30. august 2017, Barcelona, Španielsko

Ján Murín

I. interná klinika LF UK a UNB, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

✉ prof. MUDr. Ján Murín, CSc. | jan.murin@gmail.com | www.unb.sk

Doručené do redakcie / Doručeno do redakce / Received 6. 9. 2017

Tohtoročný kongres Európskej kardiologickej spoločnosti sa uskutočnil v nádhernom kongresovom centre katalánskej metropoly Barcelony a bol ako už zvyčajne dobre organizovaný. Zúčastnilo sa ho asi 30 000 odborníkov z rôznych krajín.

Pre čitateľov vyberám niektoré informácie, ktoré zazneli v prednáškach v jednotlivých sekciách a ktoré považujem za zaujímavé pre lipidológov a obezitológov.

## Inhibícia PCSK9 – redukcia sérovej hladiny cholesterolu a čo ešte možno očakávať z tejto liečby?

### Globálny pohľad na redukciiu sérových hladín LDL-C (Nissen SE, Cleveland, USA)

Asi od 50. rokov minulého storočia vieme, že „celkový cholesterol“ (neskôr zistené, že vlastne sérový LDL-C) je významným rizikovým KV-faktorom. V roku 1975 zverejnili štúdiu LCR (vstupne bola u zaradených zistená veľmi vysoká hodnota celkového cholesterolu:  $\geq 200$  mg/dl v amerických jednotkách), v priebehu ktorej došlo k redukcii sérového LDL-C asi o 10 %, následkom čoho bola zaznamenaná 19% redukcia výskytu infarktov myokardu. Asi o 20 rokov neskôr zverejnili výsledky štúdie CARE (1998): došlo k významnej redukcii KV-príhod u všetkých chorých s poklesom LDL-C. V roku 2004 publikovali štúdiu REVERSAL (dve ramená liečby: atorvastatínom vs pravastatínom): preukázali asociáciu medzi redukciiu LDL-C v sére a redukciiu KV-príhod (čím nižší LDL-C v sére, tým lepšia prognóza chorého). V tom istom roku publikovali štúdiu PROVE-IT a preukázali podobné skutočnosti: 16% pokles KV-mortality/infarktov myokardu/cievnych mozgových príhod v ramene liečby atorvastatínom (80 mg/d) oproti ramenu liečby pravastatínom 40 mg/d (opäť prognóza chorého je lepšia, ak sa u neho dosiahne nižší sérový LDL-C). O rok neskôr (2005) publikovali výsledky štúdie TNT a potvrdili predošlé skutočnosti s relatívnou redukciiu KV-príhod o 22 % v ramene liečby s nižšou úrovňou sérového LDL-C. Podobné výsledky prezentovali ešte i štúdie: HPS, JUPITER a ASTEROID (v ktorých už preukázali regresiu koronárnej aterosklerózy prostredníctvom vyšetrenia IVUS). Tu sa už dostali k úrovni sérového LDL-C na 60 mg/dl (asi 1,7 mmol/l). Je to ohromu-

júci vývoj: od štúdie LCR (vstupne LDL-C okolo 200 mg/dl) po štúdiu ASTEROID (v ktorej mali najlepšie liečení hladinu sérového LDL-C okolo 60 mg/dl, t.j. pokles na úroveň už len 1/3 sérovej hladiny LDL-C v štúdiu LCR z roku 1975). My však dnes chceme „ešte ďalej“ a preukázali sme, že to ide: (a) Štúdia GLAGOV (JAMA 2016) preukázala, že v ramene liečby „stanín + evolokumab [PCSK9 inhibítor]“ oproti ramenu liečby „len statínom“ došlo k významnej regresii koronárnej aterosklerózy (merané vyšetrením IVUS). (b) Štúdia FOURIER preukázala, že sa u niektorých osôb vieme dostať až na úroveň sérového LDL-C 30 mg/dl (teda pokles o 50 % voči už predtým spomínanej úrovni 60 mg/dl). A s tým išla „ruku v ruku“ aj redukcia KV-príhod (mortalita, infarkty myokardu a cievne mozgové príhody až o 20%, štatisticky významne). Ešte ďalším dôležitým poznáním štúdie bola tá skutočnosť, že v prvom roku štúdie bola redukcia KV-príhod „len“ o 16 % (aj keď významná), ale v 2. roku (a v ďalších nasledujúcich rokoch) bola oveľa vyššia – okolo 25 %. Aký je teda odkaz do klinickej praxe týchto ďalších nedávnych, zistení? Nuž treba chorých s KV-ochorením (najmä ICHS) liečiť razantne, čo sa ich hladiny LDL-C týka (teda s hladinou „isť veľmi intenzívne dole“), ale pridávame k tomu aj ďalšiu skutočnosť – čím dlhšie dosiahneme v živote chorých takúto nízku sérovú hladinu LDL-C, tým je to pre nich (ich prognózu) lepšie. Novými cieľmi liečebného prístupu je teda konštatovanie – čím nižšie so sérovým LDL-C a čím dlhšie ho mať v tejto úrovni – tým lepšie pre KV-prognózu pacientov.

### Cholesterolový metabolizmus a úloha proteínu PCSK9 (Nicholls SJ, Adelaide, Austrália)

V roku 2003 vo Francúzsku preukázali, že jestvujú isté rodiny, v ktorých v dôsledku mutácie génu v oblasti pre proteínu PCSK9 dôjde k autosomálne dominantnému ochoreniu s vysokou hladinou sérového cholesterolu. Kardiovaskulárna prognóza týchto osôb nie je dobrá. Neskôr (2006) Cohen et al preukázali, že v oblasti tohoto génu je aj „opačná“ mutácia (tzv. loss of function v lokuse), pri ktorej majú osoby veľmi nízku sérovú hladinu LDL-C, nuž a preto veľmi redukovaný výskyt KV-príhod (u afroameričanov až o 88 %, u belochov asi o 50 %). Iste je to preto, že redukovaná sérová hladina LDL-C je tu vlastne dlhodobá (od na-

rodenia). Tieto skutočnosti viedli k ohromnému novému prístupu pri liečbe hypercholesterolémie. Ak v experimente s myšim modelom odstránime „lokus pre PCSK9“ (tzv. knock-out mice), tiež tu dosiahneme veľmi zníženú sérovú hladinu LDL-C. Iné práce (na humánnych modeloch) preukázali asociáciu „aterosklerózy s expresiou génového lokusu pre PCSK9“. Tiež skúsenosti s liečbou statínmi preukázali, že tieto lieky upregulujú expresiu PCSK9. Pozoruhodným produktom neskoršieho klinického výskumu bolo poznanie, že inhibítory PCSK9 (evolokumab, alirokumab) vedú redukovať asi o 30% aj sérovú hladinu Lp(a), pričom dávno vieme o asociácii zvýšenej sérovej hladiny Lp(a) so zvýšeným KV-rizikom; výskum preukázal, že PCSK9 zvyšuje sekréciu apoproteínu „a“ z hepatocytov (a inhibítory PCSK9 toto vedú blokovať) – nuž i toto je veľmi dôležité poznanie pre liečbu PCSK9-inhibítormi.

### Ukáž mi údaje o klinickej účinnosti, bezpečnosti a o indikácii pre liečbu PCSK9-inhibítormi (Jukema JW, Leiden, Holandsko)

História poznania aterosklerózy ide k ruskému doktorovi N. Aničkovi, ktorý experimentoval v Petrohrade asi pred 100 rokmi s králikmi, ktoré kŕmil diétou bohatou na cholesterol (tuky), a na pitvách preukázal, že bez cholesterolu nie je ateroskleróza.

A asi 50–60 posledných rokov je výskumné i klinické úsilie venované redukcii (čím viac tým lepšie; čím dlhšie, tým lepšie) sérového LDL-C s cieľom redukovať vývoj kardiovaskulárnych ochorení u liečených pacientov. Dnes sa tu vo vývoji vyskytuje niekoľko možností: redukcia (blokovanie) proteínu PCSK9 protilátkami (už aj vo veľkých klinických štúdiách), vakcinácia „proti cholesterolu“, antisense prístupy, využitie malých (nano?) molekúl pre blokovanie PCSK9-proteínov, iné ďalšie prístupy.

Štúdium doby inhibície proteínu PCSK9 (protilátkami):

(a) Alirokumab i evolokumab redukujú sérový LDL-C asi o 60 % – 65 % (v štúdiách).

(b) Štúdiá GLAGOV (IVUS vyšetrenie: analyzovanie objemov plaku v koronárnej artérii pri liečbe evolokumabom preukázalo veľkú redukciu volumnu plakov v ramene liečby evolokumabom so statínom, ale nie v ramene liečby len silným statínom). Regresia či progresia veľkosti plakov bola u rôznych pacientov rôzna, ale v ramene „spomínanej kombinovanej liečby“ bolo si 65 % pacientov hodnotených ako regresori a 35 % chorých ako progresori z pohľadu vývoja aterosklerózy. Teda i pri tejto razantnej liečbe nie u všetkých chorých vieme vývoj aterosklerózy ovplyvniť.

(c) V štúdiu FOURIER (> 27 000 pacientov) znížil evolokumab sérový LDL-C o 60 % a výskyt KV-mortality a nefatálnych infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod až o 20 % (teda významne) voči ramenu liečby len statínom (silným, vysoké dávky). Prekvapením bolo neovplyvnenie mortality (iste hlavne preto, že štúdiu predčasne ukončili pre výborný benefit, a tak nebolo dost času k poznaniu že dochádza aj k ovplyvneniu KV-mortality).

(d) Veľmi dôležitým poznaním je i tá skutočnosť, že čím dlhšie liečba evolokumabom so statínom trvala, tým väčší KV-benefit priniesla (v 1. roku liečby a sledovania bola redukcia už spomínaných KV-príhod len 16%, ale v 2. roku a v ďalších rokoch už bola redukcia výskytu KV-príhod 25%).

(e) Rovnako dôležitým poznaním je skutočnosť, že liečba PCSK9-inhibítormi je (a bola) bezpečná.

Istým problémom klinickej praxe je cena liečby. V prvom slede by ju mali dostať kardiovaskulárne najrizikovejšie: osoby s familiárnou hypercholesterolémiou, osoby vo veľmi vysokom KV-riziku a osoby s postihnutím viacerých vaskulárnych systémov (dolné končatiny, srdcové cievy, mozgové cievy a pod).

### PCSK9 inhibítory alirokumab u diabetikov

Ide o modernú liečbu dyslipidémie (hlavne LDL-C) v posledných asi 2 rokoch. Čakáme na výsledok klinickej štúdie ODYSSEY OUTCOME (alirokumab) u chorých s akútnym koronárnym syndrómom (výsledky sa očakávajú asi v r. 2018 (jar ACC kongres ?, alebo leto ESC kongres), keďže štúdiu má v pláne byť ukončená asi v decembri 2017).

Tu boli prezentované výsledky 2 štúdií u diabetikov 2. typu. Do tejto štúdie zahrnuli 413 pacientov s diabetom 2. typu a zmiešanou dyslipidémiou, ktorí mali vysoké kardiovaskulárne riziko – a u ktorých neboli dobre kontrolované sérové lipidy i pri maximálne tolerovaných dávkach silných statínov.

Aj v tejto štúdiu boli pacienti randomizovaní v pomere 2 : 1 k liečbe buď alirokumabom, alebo placebom, čo bola tzv. obvyklá liečba (statín, ezetimib, fenofibrát).

Primárnym cieľom (end-pointom) štúdie bola redukcia sérového non-HDL-C na 24. týždeň liečby. Výsledky boli nasledovné: 1) non HDL-C v sére poklesol o 37,3 % v ramene liečby alirokumabom versus o 4,7 % v placebovom ramene liečby, teda rozdiel v poklese sérového non HDL-C bol nakoniec 32,5 % – štatisticky významný rozdiel 2) sérový LDL-C poklesol o 43,3 % v ramene liečby alirokumabom a narástol o 0,3 % v ramene placebovom – rozdiel opäť štatisticky významný. Nežiaduce účinky liečby neboli časté a boli podobné v oboch ramenách liečby – išlo hlavne o močové infekcie, hnačku a nazofaryngitídu. Dôležitým zistením aj tu bola skutočnosť, že hladiny glykémie nalačno a ani hladiny HbA<sub>1c</sub> liečbou alirokumabom neboli ovplyvnené.

Iste v oboch prípadoch štúdií sa preukázal efekt alirokumabu i jeho bezpečnosť liečby. Krátke trvanie štúdií (len 24 týždňov) nemohlo obsiahnuť sledovanie výskytu KV-príhod – toto potrebujeme, hlavne u diabetikov, ktorí sú vždy z hľadiska kardiovaskulárneho vážnejšie riziková ako nediabetici.

### Ateroskleróza a sekundárna kardiovaskulárna prevencia

#### Ateroskleróza a kardiovaskulárne kontinuum (Libby P, Boston, USA)

Ateroskleróza je aj „zápalovým ochorením“, pričom „zápal“ vytvára a aj poháňa proces aterosklerózy (vývoja atero-

sklerózy) a intenzita zápalu vie zrýchliť a zintenzívniť tento proces. Kardiovaskulárne (KV) ochorenie nie je „individuálnym“ ochorením, ale je „klastrom“ (skupinou) patologických stavov, ktoré sa posúvajú na mape podľa tzv. kardiovaskulárneho kontinua. Zápal proces vzniku aterosklerózy spúšťa, zápal podporuje aterogenézu i aterotrombózu a tento zápalový proces tiež moduluje isté genetické pozadie „chorého“. Aby sme chorému vedeli pomôcť, tak by sme mali dobre analyzovať všetky súčasti procesu aterogenézy – a tu sa už potom dostávame k tzv. precision medicine (dovedávna si mnohí experti mysleli, že je to ďaleká budúcnosť, vidíte nie je). Profesor Libby prezentoval aj istú hypotézu, že „po prekonanom akútnom infarkte myokardu“ sa aktivuje (nervové dráhy?, humorálne dráhy?) proces aterogenézy aj v periférnych cievach – a sám predpokladá, že akútny koronárny syndróm akceleruje vývoj aterosklerózy v celom arteriálnom riečisku (predpokladá tu veľkú úlohu ďalšej (re)aktivácii zápalu. Postuloval aj koncept „kardio-splenickej“ aktivácie zápalových procesov, pri ktorom sa aktivácia zápalu v slezine prenesie k vasculárnym štruktúram). Zápal tiež umožňuje jednotlivým rizikovým KV-faktorom (hypertenzia, dyslipidémia, diabetes, fajčenie a pod) invadovať do arteriálnej steny, a poškodzovať ju.

### Čo chýba v sekundárnej kardiovaskulárnej prevencii? (Steg GP, Paríž, Francija)

Ischemická choroba srdca (ICHS) je dnes vedúcou príčinou mortality vo svete (má túto vedúcu pozíciu asi od roku 1990, tiež v roku 2010 a predpokladá sa to i pre rok 2030 – podľa epidemiologickej štatistiky a prognózy Svetovej zdravotníckej organizácie). Každý pacient, ktorý prekonal akútny infarkt myokardu je v veľmi zvýšenom riziku pre KV-morbiditu (reinfarkt, srdcové zlyhanie, arytmie) ale i mortalitu (napr. pre náhle srdcové úmrtie). Podľa údajov registra GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) z roku 2010 zomiera v priebehu 5 rokov po prekonaní akútneho infarktu myokardu asi 20 % chorých. Najčastejšou formou ICHS v klinickej praxi je stabilná angína pectoris, ale aj títo pacienti majú vysoký výskyt KV-príhod pri tomto ochorení (dotýka sa to z nich asi 65 %-70 % chorých). Stabilná angína pectoris predstavuje veľmi heterogénnu skupinu pacientov: (a) „veľmi vysoké KV-riziko“ majú osoby, ktoré nedávno prekonal akútny koronárny syndróm, a tiež chorí, ktorí majú významné koronárne postihnutie – i bez prekonaného AKS (b) „stredné riziko“ majú chorí s „tichou“ myokardiálnou ischémiou a pacienti s klinickými prejavmi myokardiálnej ischémie (c) „najľahšiu skupinu“ predstavujú osoby po revaskularizácii alebo osoby pár rokov po AKS. Obvykle v klinickej praxi nepoužívame u týchto pacientov „riziková stratifikáciu“ (skórovanie). Autor prednášky pripomenul tzv. „REACH – kalkulátor“ (podľa registra štúdie REACH). K parametrom rizika tu patria: vek, fajčenie, diabetes, počet chorých koronárnych ciev, prekonaná KV-príhoda a srdcové zlyhá-

vanie – naopak opačný (priaznivý) vplyv má prítomnosť liečby aspirínom a statínom – pričom kalkulátor „predvída“ aj blízkosť výskytu koronárnej príhody či cerebrovaskulárnej príhody. Rozsah ischemickej choroby srdca sa vyjadruje termínmi – postihnutie jednej cievy koronárnej (obvykle menej významné) alebo postihnutie všetkých koronárnych ciev. V klinickej praxi sa však ukázalo, že riešenie koronárnej choroby revaskularizačným zákrokom pre dlhodobú dobrú prognózu nestačí – t.j. existujú osoby s miernou koronárnou obštrukciou (alebo bez obštrukcie), a predsa mávajú vysoký výskyt KV-príhod. Čo týmto chorým treba preto poskytnúť? Nuž dobrú farmakoterapiu (sekundárna prevencia) podľa Odporúčaní.

V tejto sekundárnej prevencii sú dôležité hlavne 4 farmakoterapeutické prístupy: (1) betablokátory – dôležitá je i dávka sledovaná podľa srdcovej frekvencie – podľa iných informácií z kongresu sem treba priradiť aj ivabradín (2) blokátory RAAS: ACE-inhibítory alebo sartan (možno aj ARNI by sa o miesto mohol uchádzať?) (3) spustenie liečby statínom – liečba k cieľu, u vysoko rizikových osôb s cieľom dostať sa k hodnote LDL-C okolo 1,8 mmol/l (ale dnes chceme s cholesterolem nižšie a sú už k dispozícii aj PCSK9-inhibítory) a (4) liečba antiagregačná – obvykle je to aspirín alebo klopido-grel, niekedy v prechodnej dobe, napr. po implantácii stentu je to podanie aspirínu a klopido-grelu súčasne (štúdia COMPASS naznačuje, že kombinácia aspirín a rivaroxaban je účinnejšia). Nuž niektoré štúdie na ESC kongrese 2017 v Barcelone sa mi javili ako prelomové – iste ovplyvnia Odporúčania aj v sekundárnej KV-prevencii a (5) možno onedlho pribudne aj liečba protizápalová (štúdia CANTOS).

Áké máme možnosti zlepšiť sekundárnu KV-prevenciu? (a) Zvýšiť užívanie antiagregačnej liečby a/alebo anti-koagulačnej liečby. Štúdia COMPAS na tomto kongrese preukázala výbornú efektivitu kombinácie „rivaroxabanu v nízkej dávke s aspirínom“ (i toto možná budúca liečba) (b) Zvýšiť intenzitu hypolipidemickú liečby, napr. liečbou PCSK9-inhibítormi – s cieľom dostať sa dlhodobo u chorých k nízkym sérovým hladinám LDL-C (<1,8 mmol/l). Možno pribudnú i ďalšie hypolipidemické prístupy (c) Treba riešiť problém zápalu pri ateroskleróze (na kongrese publikovali štúdiu CANTOS a preukázala benefit liečby kanakinumabom). Čo možno odporúčať pre klinickú prax? Nuž zlepšiť povedomie o tom, že stabilná angína pectoris nie je benigne ochorenie. Ale treba opakovane pripomínať, že farmakoterapia ochorenia (liečba rizikových KV-faktorov princípom „liečby na cieľ“) je veľmi dôležitá, je menej využívaná – ale vie ohromne zlepšiť prognózu chorých.

### Kardiovaskulárne reziduálne riziko: treba ho rozpoznať a riešiť (König W, Mníchov, Nemecko)

Väčšina pacientov so stabilnou angínou pectoris má isté kardiovaskulárne reziduálne riziko, obvykle býva dosť vysoké (ohrozuje chorého). Mnohé štúdie to potvrdili. KV-riziko chorého je dané rizikovými faktormi pacien-

tov: (1) dyslipidémia – dominantne ide o hladinu sérového LDL-C. Po akútnom koronárnom syndróme chceme mať hladinu sérového LDL-C < 1,8 mmol/l (treba na to silný statín a jeho vysokú dávku, napr. atorvastatín 80 mg/d alebo rosuvastatín 40 mg/d). Vieme však už siahnuť aj po PCSK9-inhibítora, a dostať sa tak na veľmi nízku sérovú hladinu LDL-C (okolo 0,9-1,0 mmol/l), ktorá ohromne zlepšuje prognózu chorých: v 1. roku liečby redukuje výskyt KV-príhod asi o 16 %, ale v ďalších rokoch až o 25 % (2) Zápal v cievnom arteriálnom systéme sa má riešiť a dá sa riešiť: výsledky štúdie CANTOS to preukázali, ako sa potvrdilo aj na tomto kongrese – liekom je kanakinumab. Táto liečba redukuje intenzitu aterosogenézy, stabilizuje plaky, upravuje endotelovú dysfunkciu a redukuje výskyt KV-príhod. Merať sa tento efekt liečby dá kontrolou (monitorovaním) hladiny biomarkeru hsCRP a jeho hladinu možno už dnes výrazne redukovať.

### Sekcia horúcich štúdií (Hot line trials) : prelomové klinické štúdie

**Štúdia COMPASS: kardiovaskulárna prognóza pacientov s aterosklerotickým ochorením pri použití antikoagulačnej liečby (Eikelboom JW, Hamilton, Kanada)**

Štúdia sa dotkla antitrombotickej liečby u pacientov s aterosklerotickým KV-ochorením, t.j. u chorých s ICHS, s cerebrovaskulárnym, ale iste tiež periférnym vaskulárnym ochorením. Štúdia COMPASS (Cardiovascular Outcomes for People using Anticoagulation Strategies) je dvojito-slepu a randomizovanou klinickou štúdiou hlavne zameranou na chorých s ICHS, ktorí boli randomizovaní do 3 ramien liečby: liečba kombináciou rivaroxaban v dávke 2,5 mg 2-krát denne + aspirín v dávke 100 mg denne (9 125 chorých) versus liečba rivaroxabanom v dávke 5 mg 2-krát denne (9 117 chorých) versus liečba len aspirínom v dávke 100 mg denne (9 126 pacientov). Spolu bolo v tejto štúdii zaradených 27 395 pacientov s aterosklerotickým KV-ochorením, hlavne s ICHS (33 krajín a 602 centier). Cieľom štúdie bolo porovnať výskyt KV-mortality, výskyt infarktov myokardu, výskyt cievnych mozgových príhod, ale i výskyt krvácaní pri tejto liečbe (vážnych i menej významných krvácaní) v 3 ramenách liečby. Aspirín je osvedčenou antiagregačnou liečbou u týchto chorých, užíva sa obvykle v sekundárnej KV-prevencii. Aj warfarín (antikoagulans) u podobných pacientov preukázal benefit a rivaroxaban (nízka dávka) redukoval mortalitu u pacientov po prekonanom akútnom koronárnom syndróme – a tak neprekvapuje „porovnanie“ aspirínu s rivaroxabanom aj u širokej škály chorých s KV-ochoreniami. Títo pacienti mali štandardnú „guidelínovú“ liečbu KV-ochorenia. Vek zaradených bol 68 rokov, pätina (22 %) boli ženy, až 90 % chorých užívalo statíny, 91 % pacientov trpelo ICHS a 27 % aj periférnym aterosklerotickým ochorením. Sledovanie pacientov v štúdii bolo v priemere 23 mesiacov. Teleso (DSMB: Data Safety Monitoring Board), dbajúce nad štúdiou, predčasne túto štúdiu ukončilo pre

významný benefit kombinácie rivaroxaban v dávke 2,5 mg 2-krát denne + aspirín – pre redukcii KV-príhod. Výsledky: (1) primárny end-point – KV-mortalita, výskyt nefatálnych infarktov myokardu a cievnych mozgových príhod – sa udial u 379 pacientov (4,1 %) v ramene liečby rivaroxaban + aspirín, u 448 pacientov (4,9 %) liečených len rivaroxabanom v dávke 5 mg 2-krát denne a u 496 pacientov (5,4%) liečených len aspirínom v dávke 100 mg/denno samotne. Štatisticky významný rozdiel v redukcii príhod bol v prospech kombinovaného liečebného ramena liečby s  $p < 0,0001$  (2) Aj druhotné end-pointy podobne (a štatisticky významne) uspeli – ischemická CMP, infarkt myokardu, akútna ischemia dolnej končatiny, úmrtie na ICHS (3) Krvácanie: (a) veľké krvácanie sa udialo v 288 prípadoch (3,1 %) v kombinovanom ramene liečby, v 170 prípadoch (1,9 %) liečby len aspirínom a v 255 prípadoch (2,8 %) liečby len rivaroxabanom – t.j. štatisticky významne viac v kombinovanom ramene liečby. Avšak – neboli významné rozdiely vo výskyte intrakraniálneho a fatálneho krvácania v týchto ramenách liečby (b) Menšie krvácanie sa udialo v podobných proporciách v každom ramene liečby (4) Netto benefit (zohľadňujúci efekt liečby aj krvácanie) sa udial nasledovne: kombinované rameno liečby (431 pacientov, 4,7 %), aspirínové rameno liečby (536 pacientov, 5,9 %) – rozdiel významný s RR: 0,80 (pokles o 20 %). Záver: štúdia je ohromným krokom vpred v oblasti trombo-kardiologie (ako v diskusii vystúpil prof. E. Braunwald), nakoľko ukazuje, že v sekundárnej KV-prevencii uspejeme ešte lepšie, ak k aspirínu v dávke 100 mg denne pridáme aj rivaroxaban v dávke 2,5 mg 2-krát denne. Táto štúdia iste zmení Guidelíny KV-prevencie.

### Štúdia CANTOS: the CANakinumab antiinflammatory Thrombosis Outcomes Study (Ridker PM, Boston, USA)

Asi 15-20 rokov sa uvažuje o tom, že ateroskleróza (stojaca v pozadí väčšiny vážnych KV-ochorení) je zápalovým ochorením. Autor prednášky sa touto problematikou zapodieva väčšinu svojho profesionálneho života. Použitie liečivo v tejto štúdii, kanakinumab je protilátka blokujúca činnosť interleukínu 1 beta (IL1), ktorý podporuje v arteriálnom systéme zápalovú aktivitu, a tým progresiu aterosklerózy. Aj „ďalšia súčasť“ aterosogenézy, tzv. trombogenéza, je podporovaná zápalom v arteriálnej stene. Štúdia si predšavzala otestovať účinnosť „zápalovej hypotézy aterosklerózy“ a jej úspešné ukončenie prispieje aj k úvahe o pridaní protizápalovej liečby u KV-ochorení s aterosklerotickým pozadím. Do štúdie CANTOS bolo zahrnutých 10 061 pacientov z 39 krajín. CANTOS bola dvojito zaslepená randomizovaná klinická štúdia u chorých so stabilnou ICHS (stabilná angína pectoris, SAP), ktorí v minulosti prekonali akútny infarkt myokardu a ktorí mali súčasne vstupne sérovú hladinu hsCRP  $\geq 2$  mg/l. V štúdii sa porovnávali 3 dávky monoklonálnej protilátky kanakinumabu (podávanie s.c. v dávkach: 50 mg

u 2 170 pacientov, 150 mg u 2 289 pacientov a 300 mg u 2263 pacientov podávanú raz za 3 mesiace) s podávaním placebo (3 344 pacientov). Pacienti boli vo veku okolo 60 rokov, všetci užívali statíny v dobrej dávke, a tiež inhibítory RAAS a ďalšiu liečbu podľa guidelínov. Štúdia mala tieto charakteristiky: priemerný vek 61 rokov, 26% bolo žien, 40% zaradených trpelo diabetom, všetci mali dobrú liečbu KV-ochorenia, sérový cholesterol bol nízky (okolo 1,8–2,0 mmol/l), sledovania trvalo 48 mesiacov v priemere (medián 3,7 rokov). Autor prednášky v úvode pripomenul, že nízka prozápalová systémová aktivita predchádza dlhodobu vznik KV-príhod u pacientov. Sérové hladiny hsCRP a IL6 významne asociujú s výskytom prvej ale i ďalšej KV-príhody u chorého, a to nezávisle od sérových hladín lipidov. Statíny vykonávajú jednak hypolipidemický efekt ale i protizápalový efekt – najlepšie je však ich benefit u chorých, u ktorých sa pri statínovej liečbe upraví sérová hladina LDL-C, ale u ktorých poklesne aj zápalová aktivita (hsCRP < 2 mg/l). Toto potvrdila štúdia JUPITER, ktorej hlavným investigátorom bol prof. Ridker. A tak skúsení klinickí pracovníci rozlišujú v sekundárnej KV-prevencii, či má chorý zvýšené reziduálne cholesterolové riziko, alebo má zvýšené reziduálne zápalové riziko. Otázkou štúdie CANTOS bolo odpovedať na otázku, či bude redukcia vaskulárneho zápalu pri absencii ďalšieho poklesu sérovej hladiny LDL-C ovplyvňovať výskyt (redukciu) KV-príhod. Primárnym end-pointom bol výskyt KV-mortality a nefatálnych prípadov infarktu myokardu a cievnych mozgových príhod: v placebom ramene bolo 4,5 príhod na 100 osobo-rokov, v kanakinumabových ramenách to bolo 4,1 príhod/100 pacientovo-rokov (50mg dávka), 3,9 príhod (150mg dávka) a 3,9 príhod (300mg dávka), a tak pokles RR (relatívneho rizika) voči placebovému ramenu liečby bol 0,85 (150mg dávka) a 0,86 (300mg dávka) a rozdiel výskytu spomenutých príhod v ramenách kanakinumabových (voči placebovému ramenu liečby) bol štatisticky významný ( $p = 0,020$ ). Hlavným sekundárnym end-pointom bol primárny end-point + nestabilná angína pectoris s potrebou revaskularizácie a výskyt týchto príhod bol 5,1 (placebo), 4,6 (50mg dávka kanakinumabu) a 4,3 (150mg a 300mg dávka kanakinumabu) vždy na 100 osobo-rokov, a opäť tu bola voči placebo významná redukcia príhod. Dávka 150 mg kanakinumabu bola najúspešnejšia v redukcii oboch spomenutých endpointov: preukázala 39% redukciu sérovej hladiny hsCRP, neovplyvnila sérový LDL-C, ale i tak viedla k 15% významnej redukcii primárneho a k 17% redukcii sekundárneho end-pointu. Takto profitovali z liečby všetky podskupiny pacientov. Bezpečnosť liečby bola dobrá a bude ešte ďalej sledovaná. Navyše sa v štúdiu ešte preukázalo, že kanakinumab významne redukoval i incidenciu pľúcnej rakoviny a jej mortality. Podskupina

chorých s dávkou kanakinumabu 300 mg s.c. každé 3 mesiace mala až 51% redukciu rakoviny, až 77% redukciu fatálnej pľúcnej rakoviny a až 67% redukciu výskytu pľúcnej rakoviny – všetko ohromne štatisticky významné voči placebovej liečbe. Je tomu tak preto, že chronický zápal v organizme podporuje aj rozvoj (progresiu) onkologického ochorenia. Nuž ohromný efekt protizápalovej liečby. Príde aj do liečby onkologickej?

### Klinické účinky anacetrapibu u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením – štúdia REVEAL (Landray MJ, Oxford, V. Británia)

Štúdiu podporili dve britské odborné organizácie (British Foundation, a Medical Research Council), ale podporu jej dala aj americká farmaceutická spoločnosť MSD. Zúčastnilo sa jej 30 449 pacientov, sledovanie trvalo 4 roky, zaradení pacienti trpeli jasným KV-ochorením (okolo 90 % osôb malo prítomnú ICHS a museli mať viac ako 50 rokov). Všetci mali liečbu ochorenia podľa guidelínov, ale boli randomizovaní navyše aj k liečbe anacetrapibom 100 mg denne versus placebo. Anacetrapib je CETP-inhibitor, ktorý vie výrazne zvýšiť sérovú hladinu HDL-C, ale vie aj znížiť hladinu LDL-C. Sledovanie chorých v štúdiu trvalo 4 roky. Primárnym end-pointom bol výskyt „kardiovaskulárnej mortality, infarktov myokardu a revaskularizácii“ v dvoch už spomínaných ramenách liečby. Priemerný vek chorých bol 67 rokov, 84 % z nich boli muži, 52 % chorých bolo z Európy, ICHS trpelo asi 90 % osôb, diabetom 37 % osôb, všetci mali pri vstupe do štúdie veľmi dobre kontrolovaný celkový a LDL-cholesterol. Pacienti mali k liečbe dobrú adhérenciu. Výsledky: (a) sérové lipidy – v anacetrapibovom ramene stúpla koncentrácia sérového HDL-C o 1,1 mmol/l, koncentrácia apolipoproteínu AI o 0,4 mmol/l a sérová hladina LDL-C klesla o 0,7 mmol/l, hladina non-HDL-C klesla o 0,4 mmol/l (b) výskyt KV-príhod (primárneho end-pointu) bol v anacetrapibovom ramene nižší o 9 % (s RR 0,91); koronárna mortalita podobne o 10 % (RR 0,9), podobne revaskularizácie (RR 0,9). Výskyt KV-príhod (redukcia) významne asociovala s redukciou non HDL-C (c) Na priamke vzťahu redukcia LDL-C – redukcia KV príhod (statínové štúdie), sa štúdia REVEAL jasne a dobre umiestnila. V diskusii autor prednášky prízvukoval, že on a jeho kolegovia nepredpokladajú dôležitú úlohu pri redukcii KV-príhod nárastu sérového HDL-C, ale skôr predpokladajú, že úlohu hral súčasný pokles sérového LDL-C. Štúdia bola bezpečná (liečba anacetrapibom nevedla k vzostupu výskytu diabetu, neovplyvnila renálne a hepatálne funkcie, kogníciu) Autor tiež uviedol, že pacienti budú ďalej sledovaní ešte asi 2 roky. Zdá sa teda, že aj anacetrapib svoj efekt vzostupom HDL-C nepreukázal.