



Kolchicín ako prvý protizápalový liek schválený FDA pre zníženie kardiovaskulárneho rizika

Autori:

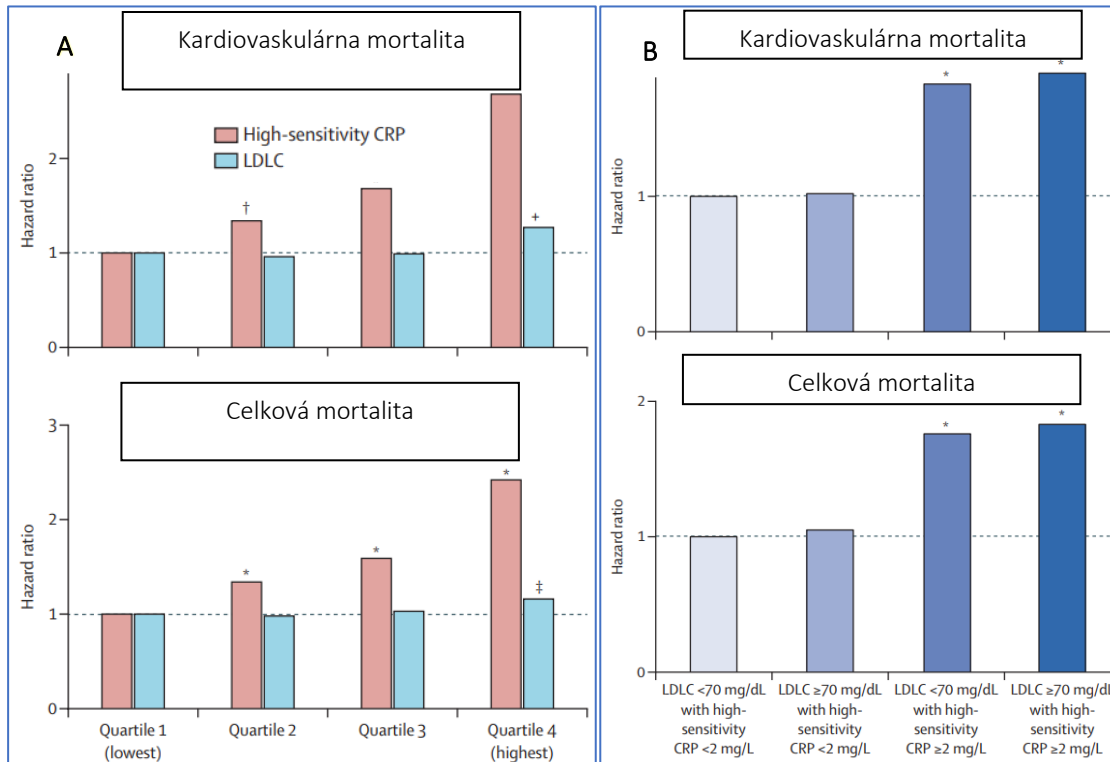
-  MUDr. Michaela Dišeková
Klinika angiológie LFUK a NÚSCH, a.s., Bratislava
- doc. MUDr. Juraj Maďarič, PhD., MPH
Klinika angiológie LFUK a NÚSCH, a.s., Bratislava

V polovici minulého roka schválila **U.S. Food and Drug Administration (FDA)** užívanie **kolchicínu v dávke 0,5 mg u dospelých pacientov s aterosklerotickým ochorením alebo s vysokým kardiovaskulárnym rizikom v sekundárnej prevencii vzniku infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody a úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny**. Jedná sa tak o prvý protizápalový liek schválený v tejto indikácii (1).

Pacienti s aterosklerotickým ochorením, alebo s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom majú byť podľa aktuálnych odporúčaní European Society of Cardiology (ESC) v prvom rade poučení o nutnosti zmeny životného štýlu (napr. primeraná a pravidelná fyzická aktivita, úprava stravovania, redukcia telesnej hmotnosti alebo ukončenie fajčenia). V sekundárnej prevencii kardiovaskulárných príhod je odporúčaná úprava farmakoterapie, pretože pridaním vhodnej skupiny liečiv je možné potlačiť proces aterosklerózy. Je potrebné znížiť hladiny cholesterolu (najmä LDL cholesterolu), dosiahnuť optimálne hodnoty tlaku krvi a u pacientov s *diabetes mellitus* aj hladiny glykovaného hemoglobínu, odporúčané je aj zaradenie antiagregačného lieku. Ateroskleróza je však veľmi komplexný proces a okrem mnohých už vyššie spomínaných nepriaznivých faktorov sa na nej významne podieľa aj zápal, čím sa otvára možnosť ďalšieho terapeutického ovplyvnenia tohto chronického zápalového ochorenia (2).

Výsledky analýzy publikovanej minulý rok v časopise *The Lancet* na vyše 30.000 pacientoch poukázali na skutočnosť, že u pacientov užívajúcich statíny v rámci prevencie kardiovaskulárných aterosklerotických ochorení bol **zápal (hodnotený pomocou hs-CRP) silnejším prediktorom rizika kardiovaskulárných príhod ako hladina LDL-cholesterolu** (Obr.1). Výsledky tejto štúdie naznačujú, že pokiaľ by sa terapeuticky ovplyvnil aj zápalový proces, dosiahla by sa účinnejšia redukcia kardiovaskulárneho rizika (3).

Obr.1: Reziduálne zápalové riziko stanovené podľa vysoko senzitivného CRP a reziduálne cholesterolové riziko stanovené podľa LDL ako prediktory kardiovaskulárnych príhod a mortality (A); hsCRP a LDL ako prediktory kardiovaskulárnych príhod a mortality (3)



CRP=C-reaktívny proteín; LDL=low-density lipoprotein cholesterol; * $p < 0.05$ resp. * $p < 0.01$

Bezpečnosť a účinnosť kolchicínu

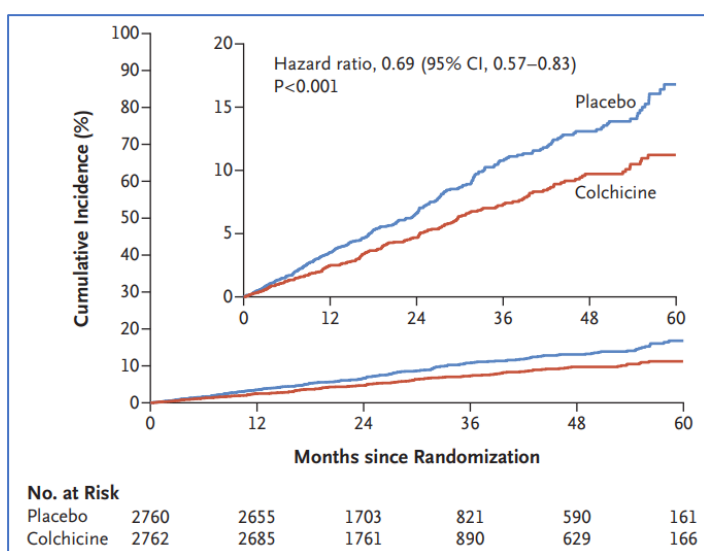
Viacere štúdie v minulosti skúmali možnosti využitia protizápalových liečiv v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych chorôb, avšak nepreukázali požadované kritériá pre zaradenie do každodennej terapie pacientov, či už z dôvodu bezpečnosti alebo nedostatočného efektu. **Randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojito zaslepená štúdia LoDoCo2 z roku 2020 potvrdila bezpečnosť a účinnosť užívania kolchicínu v tejto indikácii.** Do tejto štúdie bolo zahrnutých 5 522 pacientov s chronickým koronárnym syndrómom. Pacienti, ktorí užívali 0,5 mg kolchicínu, mali počas mediánu 28,6 mesačného sledovania nižší výskyt úmrtia z kardiovaskulárnej príčiny, infarktu myokardu, náhlej cievnej mozgovej príhody a nutnosti revaskularizácie pre ischemizujúcu léziu na koronárných artériách ako pacienti liečení placebom (6.8% vs. 9.6%; HR 0.69; 95% CI 0.57-0.83) (Obr.2). Takmer všetci analyzovaní pacienti (99.7%) užívali antiagregačnú alebo antikoagulačnú liečbu, 96.6% hypolipidemiká, 62% BB a 72% niektorý z inhibítorov renín-angiotenzín-aldosterónového systému (4).

Rovnako metaanalýza z roku 2021 (Obr.3) zahŕňajúca výsledky 5 štúdií (spolu 11 816 pacientov s chronickým koronárnym syndrómom) zistila **zníženie** už vyššie spomínaných **kardiovaskulárnych príhod o 25%** [RR 0.75, 95% CI 0.61–0.92; $p = 0.005$] pri užívaní kolchicínu. Naopak, nekardiálna mortalita bola mierne vyššia s skupine pacientov liečených kolchicínom. Nebol rozdiel vo výskyte onkologických ochorení, infekcií, pneumónie, alebo vo výskyte gastrointestinálnych komplikácií.

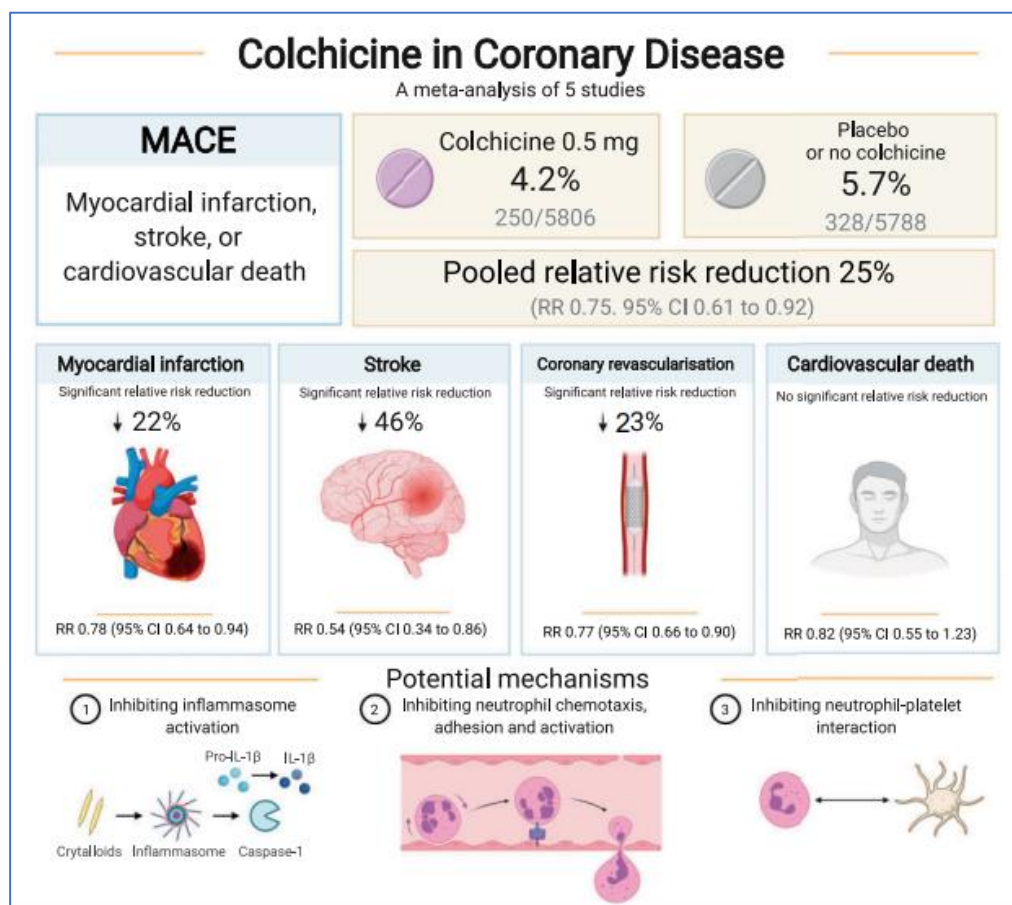
V skupine liečenej kolchicínom bol zaznamenaný vyšší výskyt myalgii (21.2% vs 18.5%) a nižší výskyt dny (1.4% vs 3.4%) (5).

Z ďalších štúdií možno spomenúť COLCHICINE-PCI štúdiu, kde kolchicín podávaný pred koronárnou intervenciou v inak neselektovanej populácii neredukoval výskyt periprocedurálneho poškodenia myokardu, avšak znížil zápalovú odpoveď. Prebiehajúca štúdia CLEAR-SYNERGY dá odpoveď na možný synergický účinok kolchicínu a spironolaktónu u pacientov s akútnym STEMI.

Obr.2: Kumulatívna incidencia primárneho cieľového parametra v štúdií LoDoCo2 – kardiovaskulárna mortality, infarkt myokardu, ischemická cievna mozgová príhoda, alebo koronárna revaskularizácia z dôvodu ischemie (4)



Obr.3: Výsledky metaanalýzy zameranej na účinnosť kolchicínu v prevencii kardiovaskulárnych príhod (Upravené podľa 5)



Záver

Viaceré klinické analýzy poukazujú na význam zápalu v patofyziológii aterosklerózy, ako aj v hodnotení predikcie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s aterosklerózou a na možné využitie hsCRP u týchto pacientov. Kolchicín je prvým protizápalovým liekom schváleným FDA, ktorý môže byť využitý u pacientov s koronárnou chorobou srdca, alebo s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Pridaním nízkej dávky kolchicínu do každodennej terapie, či už v rámci monoterapie, alebo ako doplnok k ostatným skupinám liekov, je možné znížiť riziko závažných kardio-vaskulárnych komplikácií vrátane kardio-vaskulárnej mortality.

Literatúra

- AGEPHA Pharma US. U.S. FDA approves first anti-inflammatory drug for cardiovascular disease. Agepha Pharma US. June 20, 2023. Accessed June 20, 2023. <https://us.agephapharma.com/blog/2023/06/20/us-fda-approves-first-anti-inflammatory-drug-for-cardiovascular-disease/>
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC a kol. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *Eur Heart J.* 2021;42:3227-3337.

3. Ridker PM, Bhatt DL, Pradhan AD, Glynn RJ, MacFadyen JG, Nissen SE. Inflammation and cholesterol as predictors of cardiovascular events among patients receiving statin therapy: a collaborative analysis of three randomised trials. *Lancet*. 2023;401:1293-1301.
4. Nidorf SM, Fiolet ATL, Mosterd A, Schut A, Opstal TSJ a kol. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1838-1847.

Fiolet ATL, Opstal TSJ, Mosterd A, Eikelboom JW, Jolly SS a kol. Efficacy and safety of low-dose colchicine in patients with coronary disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2021;42:2765-2775.