Ako zlepšiť compliance a adherenciu liečby alirokumabom u polymorbídnej pacientky s intoleranciou hypolipidemík

MUDr. Zuzana Katrenčíková
Oddelenie funkčnej diagnostiky, SÚCSCH a. s. Banská Bystrica

Súhrn

Kazuistika opisuje pacientku s potvrdenou koronárnou chorobou srdca, stenotickými zmenami na koronárnych artériách, s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s izolovanou hypercholesterolémiou, u ktorej kombinovaná liečba atorvastatínom a ezetimibom preukázala len minimálny efekt na zníženie hladiny cholesterolu. Po pridaní najnižšej dávky alirokumabu 75 mg subkutánne raz za 2 týždne sme už po trojmesačnej liečbe takmer dosiahli požadovanú cieľovú hodnotu LDL-cholesterolu bez výskytu nežiaducich účinkov. Po vynechaní statínu aj ezetimibu pre typické nežiaduce účinky z liečby pacientka dosiahla na dávke 150 mg alirokumabu efektívny pokles LDL-cholesterolu takmer o 50 %.

Kľúčové slová: alirokumab 300 mg, hyperlipidémia, izolovaná hypercholesterolémia,LDL-cholesterol, inhibítory PCSK9, kardiovaskulárne riziko



Úvod

Na kardiovaskulárne ochorenia v súčasnosti v Európe umierajú vyše 4 milióny ľudí ročne. Väčšie množstvo pacientov dnes prežíva svoju prvú kardiovaskulárnu príhodu a je vystavené vysokému riziku rekurencie. Preto je nutné dbať na prevenciu a minimalizáciu rizikových faktorov. Jedným z ovplyvniteľných rizikových faktorov je hyperlipidémia, ktorej možnosti liečby sa vďaka rozvoju medicíny rozširujú.[1]

Monoklonálne protilátky (alirokumab a evolokumab) pôsobia ako inhibítory proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9. Inhibíciou PCSK9 zabraňujú deštrukcii LDL-receptorov v cytoplazme hepatocytov a výrazne zvyšujú ich expresiu na povrchu bunky, následkom čoho dochádza k významnému poklesu LDL v krvi. Účinnosť inhibítorov PCSK9 pri znižovaní LDL-cholesterolu je v rozmedzí 50 – 70 % nezávisle od základnej terapie. Podľa *Odporúčaní ESC/EAS pre manažment dyslipidémie z roku 2019* sú odporúčané cieľové hodnoty LDL-cholesterolu u pacientov s nízkym kardiovaskulárnym rizikom < 3,0 mmol/l, u pacientov so stredným kardiovaskulárnym rizikom < 2,6 mmol/l. U vysokorizikových pacientov je odporúčané dosiahnutie hladiny LDL-cholesterolu < 1,8 mmol/l, u pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom < 1,4 mmol/l a u pacientov s opakovanou kardiovaskulárnou príhodou do dvoch rokov sa odporúča zníženie LDL-cholesterolu až pod 1,0 mmol/l. U posledných troch skupín sa súčasne

odporúča ≥ 50 % redukcia východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu.[2,3]

Klinickú účinnosť inhibítorov PCSK9 preukázali dve veľké prospektívne multicentrické, randomizované, placebom kontrolované štúdie – Fourier a Odyssey Outcomes. Prvá z nich skúmala účinok evolokumabu u pacientov s klinicky významnou aterosklerózou, v štúdii Odyssey Outcomes bol posudzovaný účinok alirokumabu u pacientov po akútnom koronárnom syndróme. V obidvoch štúdiách bolo potvrdené významné zníženie rizika kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s placebom, navyše liečba alirokumabom bola spojená aj s nižšou celkovou mortalitou.[3]

Alirokumab sa doposiaľ používal ako 75 mg či 150 mg subkutánna injekcia podávaná každé dva týždne. Najnovšie máme možnosť podávať alirokumab vo forme jednej 300 mg injekcie každé štyri týždne. Tento spôsob liečby je podporovaný klinickými štúdiami, ktoré hodnotili farmakodynamický profil, účinnosť a bezpečnosť a tiež technické aspekty novo vyvinutého autoinjekčného pera.[4]

Kazuistika

71-ročná pacientka, nefajčiarka, s BMI 25,71 kg/m², s pozitívnou rodinnou anamnézou kardiovaskulárnych ochorení (brat prekonal CMP) bola prvýkrát vyšetrená na našom pracovisku v marci roku 2014 pre pálčivé bolesti na hrudníku a palpitácie (anamnesticky údaj o bolestiach od 11/2013). Úvodné echokardiografické vyšetrenie bolo v norme, ergometria bez manifestácie akútnej ischémie, pri EKG-Holtri bola zachytená len nevýznamná supraventrikulárna extrasystólia. Do liečby bol nasadený bisoprolol v dávke 2,5 mg dvakrát denne. Pri uvedenej liečbe pacientka udávala zmiernenie palpitácií, avšak pretrvávanie dyskomfortu a pálčivých bolestí na hrudníku. Kontrolná ergometria vo februári 2015 bola tiež s negatívnym nálezom. Do liečby bol pridaný molsidomín a trimetazidín. Pacientka bola taktiež vyšetrená neurológom, ktorý pripustil možný spolupodiel vertebrogénnej etiológie bolestí. Po upravenej liečbe prechodne došlo k ústupu hrudných algií.

V auguste 2015 pacientka pociťovala bolesti a opuch ľavej hornej končatiny, ortopédom bol stav zhodnotený ako burzitída ľavého pleca, medikamentózne a rehabilitačne preliečená – s efektom. O tri mesiace neskôr pacientka opäť udávala recidivujúce tupé bolesti vpredu na hrudníku s vyžarovaním medzi lopatky zväčša v ranných hodinách. Realizované laboratórne vyšetrenie – s negatívnym troponínom, avšak v krvných testoch boli zistené vysoké hodnoty parametrov lipidového metabolizmu – celkový cholesterol 8,97 mmol/l, LDL-cholesterol 6,01 mmol/l, hladina HDL-cholesterolu a triacylglyceroly boli v norme. Vzhľadom na udávané bolesti na hrudníku pri veľkom podozrení na koronárnu chorobu srdca bola začatá antiagregačná liečba kyselinou acetylsalicylovou a nasadená hypolipidemická liečba atorvastatínom v dávke 40 mg denne. Zrealizované kontrolné echokardiografické vyšetrenie nepreukázalo poruchu kinetiky ľavej komory, záťažové vyšetrenie na bežeckom páse bolo znovu bez manifestácie akútnych ischemických zmien. Taktiež bolo doplnené GFS vyšetrenie s nálezom erozívnej gastritídy, preto bol do liečby pridaný inhibítor protónovej pumpy a kyselina acetylsalicylová ďalej podávaná v gastrorezistentnej forme. Napriek opakovane negatívnemu záťažovému testu suponovali udávané ťažkosti prítomnosť koronárnej choroby srdca. V rámci diferenciálnej diagnostiky bola pacientka v januári 2016 odoslaná na CT-koronarografické vyšetrenie, kde boli popísané významné stenózy na koronárnych artériách. Do liečby sme pridali klopidogrel vzhľadom na predpoklad realizácie elektívnej PCI.

Vo februári 2016 bola pacientka hospitalizovaná v SÚSCCH za účelom invazívneho koronarografického vyšetrenia, pri ktorom bola zistená 90 % stenóza pravej koronárnej artérie (RCA), ktorá bola ošetrená PCI s implantáciou baremetalového stentu, 50 – 60 % stenóza RIA a 50 % stenóza RIM boli ponechané na konzervatívny postup. V laboratórnom vyšetrení bola zistená hladina celkového cholesterolu 9,09 mmol/l, LDL-cholesterolu 6,18 mmol/l, HDL-cholesterol a triacylglyceroly boli v referenčnom rozmedzí. Vzhľadom na realizovanú PCI a hodnoty lipidogramu bola navýšená dávka atorvastatínu na 80 mg denne. V júli 2016 USG boli vyšetrením karotíd a karotického riečiska verifikované stenotické zmeny ACI 1. sin a ľahké zmeny ACI 1. dx.

Pri nasledujúcich ambulantných kontrolách (02/2016, 12/2016, 06/2017) sme u pacientky opakovane

zaznamenali hodnoty krvného tlaku v pásme hypertenzie 1. st. Pri kontrole v júni 2017 bola pacientka bez stenokardií, ale v laboratórnom vyšetrení napriek maximálnej dávke statínu pretrvávala vysoká hladina celkového cholesterolu 8,55 mmol/l aj LDL-cholesterolu 5,76 mmol/l, HDL-cholesterol a triacylglyceroly boli opäť v norme.

Do liečby sme vzhľadom na nedostatočnú efektivitu statínu pri absencii myalgií a hladine kreatínkinázy v referenčnom rozmedzí pridali ezetimib 10 mg denne.

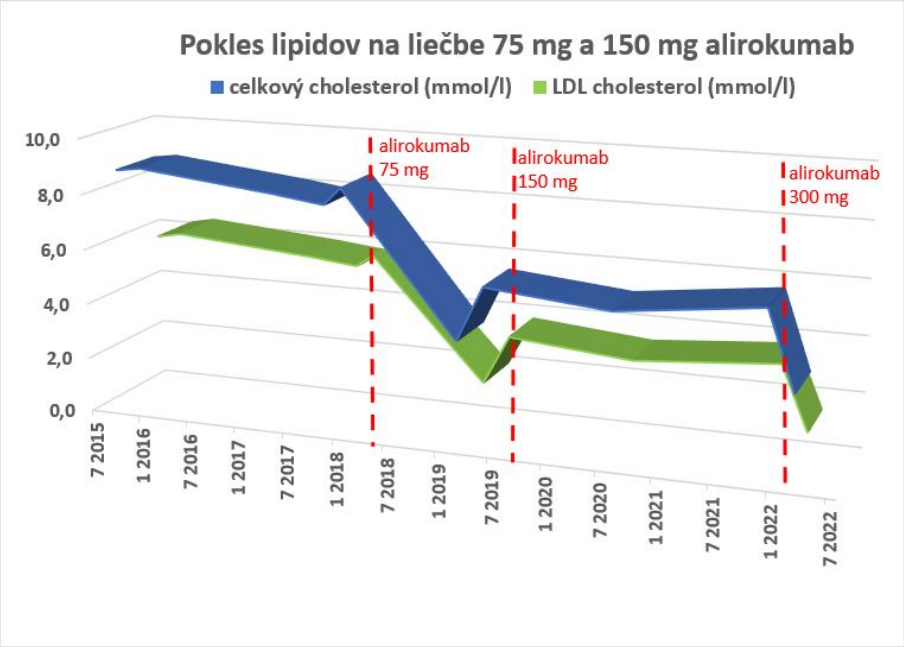
V decembri 2017 pacientka okrem vertebrogénnych ťažkostí znovu udávala intermitentné pobolievanie za hrudnou kosťou tlakového charakteru s vyžarovaním do uší aj medzi lopatky. Pre nedostatočnú korekciu TK (162/87 mmHg) bola posilnená antihypertenzívna liečba – pridaný perindopril v dávke 4 mg denne. Hodnoty lipidogramu sa napriek maximálnej dávke statínu v kombinácii s ezetimibom takmer nezmenili – celkový cholesterol 8,30 mmol/l a LDL-cholesterol 5,56 mmol/l. Vzhľadom na nie dlhé časové obdobie kombinovanej liečby sme pokračovali v aktuálnej liečbe napriek tomu, že pacientka udávala bolesti svalstva aj dyspeptické ťažkosti, ktoré boli t. č. znesiteľné.

Vo februári 2018 bola realizovaná kontrolná ergometria – bez signifikantnej dynamiky ST-T segmentu. Subjektívne pacientka popisovala pretrvávanie intermitentných bolestí na hrudníku, ale bez evidentnej progresie, čo sa týka frekvencie a intenzity bolestí. Pri ambulantnej kontrole TK boli opäť namerané neuspokojivé hodnoty (166/78 mm Hg), preto sme intenzifikovali antihypertenzívnu liečbu – pridaný amlodipín v dávke 5 mg denne.

V auguste 2018 bol opäť kontrolovaný lipidogram, zaznamenaný mierny pokles celkového cholesterolu (7,37 mmol/l) aj LDL-cholesterolu (4,81 mmol/l). Vo februári 2019 bola napriek pravidelnému užívaniu kombinácie maximálnej dávky statínu a ezetimibu hodnota celkového cholesterolu 8,92 mmol/l a LDL-cholesterolu 5,99 mmol/l. Na základe konzultácie s lipidologickým centrom v Bratislave bola pacientke odporúčaná biologická liečba. Vzhľadom na pretrvávanie veľmi vysokých hodnôt krvných lipidov sme u vysoko rizikovej pacientky indikovali hypolipidemickú liečbu inhibítorom PCSK9.

Liečba alirokumabom bola začatá po schválení revíznym lekárom 1. 3. 2019 v dávke 75 mg subkutánne à dva týždne. Už pri najbližšej kontrole v júni 2019 došlo k poklesu celkového cholesterolu na 3,98 mmol/l a LDL-cholesterolu 1,74 mmol/l. Pacientka však opakovane už dlhodobejšie udávala svalové bolesti dolných končatín s limitáciou chôdze a tiež dyspeptické ťažkosti, preto sme sa rozhodli vysadiť z liečby statín, neskôr aj ezetimib a ponechať ju na monoterapii alirokumabom, ktorý výborne tolerovala. Došlo k ústupu spomínaných ťažkostí, ale k vzostupu lipidov: júl 2019 S_CHOL 5,93 mmol/l, S_LDL 3,50 mmol/l. Pri intolerancii statínu aj ezetimibu sme navýšili dávku alirokumabu na 150 mg. Pri ďalšom kontrolnom odbere v auguste 2020 došlo k ďalšej úprave hladiny lipidov: S_CHOL 5,52 mmol/l, S_LDL 3,10 mmol/l – zároveň je pacientka kardiopulmonálne stabilizovaná, vo veľmi dobrom funkčnom stave, bez kliniky stenokardií, s normalizovanými hodnotami krvného tlaku. V priebehu rokov pretrvával výrazný pokles hladiny lipidov (***graf č.1)***.

Graf č.1: *Úprava lipidogramu na liečbe alirokumabom v priebehu rokov*



Posledná kontrola v marci 2022 preukázala výraznú úpravu lipidového spektra: S_CHOL 3,34 mmol/l, S_LDL 1,21 mmol/l. Vzhľadom na možnosť pokračovať v dávke alirokumabu 300 mg podávanej injekčne raz za štyri týždne sme zvolili túto možnosť a regionálna revízna lekárka predĺžila pacientke biologickú liečbu PCSK9 inhibítorom do septembra 2022. Pacientka si začala aplikovať alirokumab pomocou novovyvinutého autoinjekčného pera, ktoré umožňuje podávanie 300 mg alirokumabu (2 ml) v jednej injekcii za dobu kratšiu ako 20 sekúnd.

Prechod z dávky 150 mg bol kontinuálny, po uplynutí dvoch týždňov od posledného podania 150 mg pera si podala 300 mg dávku a pokračuje v jej podkožnom podávaní raz mesačne. Pacientka liečbu veľmi dobre toleruje bez výskytu nežiaducich účinkov, liečba preukázala vynikajúci efekt na redukciu hladiny LDL-cholesterolu ako jedného z významných rizikových faktorov kardiovaskulárnych ochorení a osvedčila sa v rámci sekundárnej prevencie rekurencie kardiovaskulárnej príhody. Podávanie lieku raz mesačne významne zlepšilo compliance a adherenciu pacientky k injekčnej biologickej liečbe a predstavuje pre ňu absolútny dávkovací komfort.

Záver

Podľa Odporúčaní pre manažment dyslipidémie z roku 2019 pacientka spadá do skupiny pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u ktorých je liečebný cieľ hladiny LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l a súčasne ≥ 50 % redukcia východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu. Požadovaná cieľová hodnota LDL-cholesterolu je u pacientky toho času dosiahnutá na úrovni LDL-cholesterolu 1,21 mmol/l. Doterajšia liečba v monoterapii tak potvrdila vyše 70 % pokles LDL-cholesterolu oproti vstupným hodnotám na kombinovanej liečbe statín a ezetimib (LDL 5,99 mmmol/l), ktoré postupom času netolerovala.

Podávanie 300 mg alirokumabu raz za štyri týždne predstavuje novú alternatívu liečby PCSK9i, ktorá môže byť výhodná obzvlášť u tých pacientov, kde je požadované zníženie LDL-cholesterolu o vyše 60 %.

Literatúra

1. *Táborský, M. et al. 2019. Novinky v kardiologii 2019. Praha: Mladá fronta a.s., 2019, s. 292.*
2. *European Society od Cardiology. 2016. Vreckové odporúčania ESC/EAS – Dyslipidémie – Odporúčania pre manažment dyslipidémií. Verzia 2016, s. 5.*
3. *2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) [online].[cit. 2019-11-27]. URL:*

˂https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehz455/5556353˃
4. *Ošťádal, P. Nový způsob podávání alirokumabu: 300 mg každé 4 týdny. AtheroRev 2021; 6(2): 103–107.*
5. *SPC lieku Praluent (online). ŠÚKL [cit.12_1_2022]. Dostupné z: www.sukl.sk*

Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.