

Alirokumab ako sekundárna prevencia u pacientky s ischemiou mozgu (RIND)

MUDr. Erika Rendeková

Diabetologická ambulancia VŠNsP, Lučenec

Kazuistika opisuje 55-ročnú pacientku s dyslipidémiou, prediabetom a prekonaným RIND, ktorá netolerovala statín pre myalgie a liečba ezetimibom bola bez výraznejšieho efektu na pokles lipidov. Po pridaní inhibítora PCSK9 alirokumabu bol zaznamenaný výrazný pokles LDL-cholesterolu, ktorý pretrváva už vyše dva roky. Pacientka veľmi dobre toleruje liečbu a klinicky je bez nových ťažkostí a KVS príhod.



Úvod

Dyslipidémia je jedným z kľúčových faktorov KV ochorení a LDL-cholesterol ostáva primárnym liečebným cieľom. V súčasnosti sa zdôrazňuje, že redukcia rizika ASKVO (aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie) je závislá od veľkosti poklesu LDL-C. Dôraz sa kladie na minimálne 50 % redukciiu hladiny LDL-C u pacientov v kategórii veľmi vysokého a vysokého rizika nadradene nad cieľovou hodnotou, aj keby menšie zníženie viedlo k dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-C. Manažment dyslipidémie u pacientov s vysokým KV-rizikom však vyžaduje aj vývoj nových postupov. Táto nutnosť vyplýva z nemožnosti dosiahnuť cieľové hodnoty lipidov u množstva pacientov pri liečbe konvenčnými hypolipidemikami. Podľa viacerých pozorovaní totiž dosiahneme doporučené ciele lipidov iba u 60 – 70 % pacientov vo vysokom KV-riziku aj napriek terapii maximálne tolerovanými intenzívnymi dávkami statínov. Našťastie v posledných rokoch máme k dispozícii ďalšie liečebné modalitty, ktoré predstavujú inhibítory PCSK9, v súčasnosti je v klinickom použití alirokumab a evolokumab, ktoré dokázali spoľahlivé zníženie LDL-cholesterolémie a čo je najdôležitejšie, majú potenciál znížiť KV-mortalitu u pacientov s anamnézou predchádzajúceho ASKVO.¹⁻⁴

Popis samotného prípadu

55-ročná pacientka s pozitívnou rodinnou anamnézou dyslipidémie aj kardiovaskulárnych ochorení (stará mama prekonala NCMP ako 60-ročná), aj DM 2 T z matkinej strany bola odoslaná do našej diabetologickej ambulancie v novembri 2015 pre hyperglykémiu nalačno, zachytenú obvodným lekárom pri preventívnej

prehliadke.

Pacientka v roku 2010 prekonala RIND. Iné závažné ochorenia v osobnej anamnéze nie sú známe. V pravidelnej medikácii mala pacientka piracetam a kyselinu acetylsalicylovú. Pacientka nebola obézna, pri výške 164 cm mala hmotnosť 53,5 kg, teda BMI: 20,2 kg/m² v medziach normy.

Laboratórne výsledky v úvode: kreatinín: 67,2 mmol/l, celk. cholesterol: 6,06 mmol/l, TAG: v norme, LDL: 4,54 mmol/l, OGTT: v 0 min: 4,7 mmol/l, 60 min. 9,5 mmol/l, v 120 min. 5,0 mmol/l, HbA_{1c}: 6,5 %, C peptid: 1,99 ng/ml, albumín/kreatinín v moči: 0,5 mg/mmol.

Hodnoty glykémii v OGTT nesvedčili o poruche metabolizmu sacharidov, avšak zvýšené HbA_{1c} bolo dôkazom výskytu opakovaných hyperglykémii u pacientky v prechádzajúcom období, preto sme ju ponechali na diabetickej diéte a stav hodnotili ako prediabetes. Okrem glykémie sme sa u pacientky zaoberali aj hladinami lipidov, a to hlavne z dôvodu, že pacientka už v minulosti prekonala NCMP. Cielenu anamnézou zisťujeme, že pacientka v minulosti netolerovala statíny z dôvodu myalgii, preto bola ponechaná bez akejkoľvek hypolipidemickej liečby. Odporúčali sme najskôr nízkotukovú diétu na tri mesiace s následnou kontrolou lipidogramu. Hodnoty lipidov boli bez zlepšenia, ešte v ľahkej progresii oproti úvodným: celk. cholesterol: 6,73 mmol/l, HDL: 1,45 mmol/l, LDL: 4,92 mmol/l, TAG: 1,15 mmol/l. Hepatálne aj renálne parametre boli v medziach normy, glykémia takisto, na diéte sa upravila aj hodnota glykozylovaného hemoglobínu na normálnu hodnotu 5,6%. Vzhľadom k udávanej intolerancii statínov sme pacientke pridali do liečby ezetimib. Tolerancia liečby bola dobrá.

Kontrolné laboratórne parametre na liečbe ezetimibom: celk. cholesterol: 6,14 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,45 mmol/l, LDL-cholesterol: 4,5 mmol/l, TAG: 1,21 mmol/l, CK: 3,4 µkat/l (0,0..2,4), na vylúčenie hypotyreózy ako príčiny sekundárnej dyslipidémie sme doplnili vyšetrenie TSH, ktoré bolo v norme 3,11 mIU/l pri norme do 5,33 mIU/l.

Vzhľadom na pretrvávajúcu zvýšenú hodnotu LDL-cholesterolu aj napriek liečbe ezetimibom sme sa rozhodli požiadať poisťovňu o schválenie biologickej liečby dyslipidémie alirokumabom. Pacientka spĺňala indikačné obmedzenie poisťovne v skupine C indikačného obmedzenia. Liečba bola schválená v dávke 75 mg à 14 dní v úvode na obdobie troch mesiacov, neskôr opakovane na šesť mesiacov.

Kontrolný lipidogram na liečbe alirokumabom 75 mg:

11/2017: celkový cholesterol: 4,37 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,47 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,77 mmol/l, TAG: 0,83 mmol/l CK: 1,9 µkat/l, hepatálne parametre v medziach normy.

05/2018: celkový cholesterol: 4,68 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,56 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,95 mmol/l, TAG: 1,04 mmol/l CK: norma, hepatálne parametre v medziach normy.

10/2018: celkový cholesterol: 3,97 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,48 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,49 mmol/l, TAG: 0,70 mmol/l, CK: v norme, hepatálne parametre bez patológie.

06/2019: celkový cholesterol: 4,42 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,46 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,68 mmol/l, TAG: 1,08 mmol/l, CK: v norme, hepatálne parametre v medziach normy.

11/2019: celkový cholesterol: 3,69 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,69 mmol/l, LDL-cholesterol 1,97 mmol/l, TAG 0,84 mmol/l, CK: 2,5 µkat/l, hepatálne parametre bez patológie.

Pacientka pokračovala aj v liečbe ezetimibom. Poslednú laboratórnu kontrolu mala u nás v júni 2020: celkový cholesterol: 5,06 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,59 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,72 mmol/l, TAG: 0,77 mmol/l, CK: 2,5 µkat/l, hepatálne parametre bez patológie. Vzhľadom na dyspeptické ťažkosti sme vysadili ezetimib a navýšili dávku alirokumabu na 150 mg. Klinicky je pacientka bez ťažkostí, zatiaľ bez rekurencie CMP, alebo výskytu inej KVS príhody, prediabetes je takisto stabilizovaný. T. č. pokračujeme v liečbe bez zmeny, výnimku má pacientka schválenú regionálnym revíznym lekárom do januára 2021 (**tab. č. 1**).

Tab. č.1: Sumár výsledkov vyšetrení v priebehu 31 mesiacov

Sumár výsledkov vyšetrení v priebehu 31 mesiacov					
Obdobie	CHOL (mmol/l)	HDL (mmol/l)	LDL (mmol/l)	TAG (mmol/l)	CK (μkat/l)
11/2017	4,37	1,47	2,77	0,83	1,9
05/2018	4,68	1,56	2,95	1,04	CK norma
10/2018	3,97	1,48	2,49	0,70	CK norma
06/2019	4,42	1,46	2,68	1,08	CK norma
11/2019	3,69	1,69	1,97	0,84	2,5
06/2020	5,06	1,59	2,72	0,77	2,5

Diskusia

Kardiovaskulárne a metabolické ochorenia spôsobujú každoročne milióny úmrtí po celom svete. Napriek pokroku v liečbe je k dispozícii iba obmedzené množstvo možností liečby bežných ochorení srdca a metabolizmu. Niekoľko skutočností:

- v priebehu 70 rokov udrie bežné ľudské srdce vyše 2,5 miliardy ráz,
- samotné kardiovaskulárne ochorenia spôsobia v Európe každý rok vyše 4,3 milióna úmrtí,
- odhaduje sa, že celkový počet kardiovaskulárnych ochorení stojí ekonomiku EÚ 192 miliárd eur ročne.

Farmakologickým cieľom je vyvíjať inovatívne riešenia zdravotnej starostlivosti, ktoré významne zlepšia pacientove výsledky a rovnako aj komplexný prístup k starostlivosti o pacientov s diabetom, ako aj o pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami. PCSK9 je enzým exprimovaný vo viacerých tkanivách a bunkových kultúrach. V pečeni je schopný viazať sa na LDL-R, a tak zabráňovať jeho následnej recyklácii a prezentácii na povrchu pečenevých buniek. PCSK9 má za následok zníženie počtu LDL-receptorov a nedostatočné vychytávanie LDL-C z plazmy. Nevyhnutným dôsledkom je potom zvýšenie plazmatickej koncentrácie LDL. Účinnosť inhibítorov PCSK9 v znižovaní hladiny LDL-cholesterolu je veľmi významná, dokážu znížiť LDL-cholesterol v priemere o 50 % a viac pri podávaní PCSK9 inhibítorov v monoterapii. Pri kombinovanej terapii so statínmi či ezetimibom dochádza k zníženiu hladiny LDL-cholesterolu takmer o 70%.

Záver

Pridanie alirokumabu k liečbe ezetimibom malo u našej pacientky výrazný efekt na pokles LDL-C. V priebehu času sme dosiahli zníženie o vyše 50 % oproti vychádzajúcej hodnote. Zatiaľ nebola dosiahnutá cieľová hodnota 1,4 mmol/l LDL-C, ktorá sa odporúča podľa najnovších pokynov pre diagnostiku a liečbu dyslipidémií (ESC/EAS zo septembra 2019), keďže pacientka je v skupine s veľmi vysokým KV rizikom, čo bude naším najbližším terapeutickým cieľom v budúcnosti, možno už pri najbližšej kontrole, keďže sme navýšili dávku alirokumabu na 150 mg.

Literatúra

1. Vohnout B., Bugáňová I.: *AtheroReview* 2020, 5(1): 16-20.
2. Blaha V.: *AtheroReview* 2019, 4(2): 75-81.
3. Oledrová A.: *Praktické lekárnictvo* 2015, 5(3-4): 92-96.
4. Doničová V.: *AtheroReview*, 2019, 4(1): 49-52.

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