Alirokumab v liečbe polymorbídneho pacienta po CABG

MUDr. Peter Krajči
Kardiologická ambulancia, SÚSCCH a. s. Banská Bystrica

Súhrn

Predkladáme kazuistiku 72-ročného polymorbídneho pacienta s anamnézou koronárnej choroby srdca, periférnym artériovým ochorením dolných končatín, diabetom mellitus 2. typu a aterosklerotickými zmenami v karotickom riečisku, ktorému bolo po prekonaní infarktu myokardu prednej steny koronarografickým vyšetrením verifikované závažné viaccievne postihnutie koronárnych artérií riešené včasnou chirurgickou revaskularizáciou. Pacient je vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku vzhľadom na významnú dyslipidémiu pri súčasnej intolerancii statínov. Liečba ezetimibom preukázala nedostatočný efekt na zníženie hladiny cholesterolu. Po pridaní alirokumabu 150 mg subkutánne raz za 2 týždne už v prvých mesiacoch došlo k úprave lipidových parametrov, neskôr bola dávka zmenená na 300 mg pre sprísnené cieľové hodnoty LDL-cholesterolu pri závažnosti daného kardiovaskulárneho rizika pacienta naďalej s výbornou *compliance* bez výskytu nežiaducich účinkov. Nová injekčná forma alirokumab 300 mg podávaná raz mesačne zlepšila *compliance* aj adherenciu pacienta za súčasného dosiahnutia cieľových hodnôt LDL-cholesterolu a výrazne zjednodušila aj proces aplikácie autoinjekčného pera v domácom prostredí.

Kľúčové slová: hyperlipidémia, diabetes mellitus, ischémia, LDL-cholesterol, inhibítory PCSK9, periférne artériové ochorenie končatín, compliance, kardiovaskulárne riziko, sekundárna prevencia



Úvod

Pacienti s akútnym koronárnym syndrómom (AKS) aj po optimálnej liečbe akútneho ochorenia a následnej optimálnej liečbe v rámci sekundárnej prevencie majú naďalej vysoké kardiovaskulárne riziko morbidity a mortality. Aj napriek úspešnej včasnej revaskularizácii myokardu či už intervenčnej alebo chirurgickej a následne dlhodobej duálnej antiagregačnej a hypolipidemickej liečbe podľa odporúčaní vrátane užívania statínov vo vysokých dávkach sú títo pacienti naďalej vo vysokom riziku výskytu vážnych kardiovaskulárnych príhod hlavne v období po prepustení. Intenzívnejšia liečba dyslipidémie, ďalšia redukcia sérového LDL-cholesterolu, by mala zlepšiť prognózu týchto pacientov.[1-3]

V oblasti hypolipidemík stále dochádza k vývoju nových medikamentov. Najnovším prísľubom pre vysokorizikových pacientov s vysokým alebo veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s homozygotnou alebo heterozygotnou formou familiárnej hypercholesterolémie, netolerujúcich statíny alebo vyššie dávky statínov sú humánne monoklonálne protilátky proti PCSK9 (proproteín konvertáza subtilizin/kexín typ 9). Ide o regulátor expresie LDL-receptorov na hepatocytoch, ktorý zohráva významnú úlohu pri riadení/určovaní sérových koncentrácií LDL-cholesterolu. Výsledky klinických štúdií z rozsiahleho programu sú prelomové. V štúdii Odyssey Outcomes alirokumab významne redukoval výskyt kardiovaskulárnych príhod (mortality, nefatálnych infarktov myokardu a mozgu, nestabilnej angíny pectoris) u chorých s AKS, ktorí dostávajú modernú liečbu AKS a tiež intenzívnu statínovú liečbu. Liečba inhibítorom PCSK9 bola pritom veľmi bezpečná, mimoriadne efektívna na zníženie hladín LDL-cholesterolu a viedla k zníženiu rizika

ďalšej ischemickej kardiovaskulárnej príhody u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Nedávno bola uvedená na trh nová lieková forma alirokumabu 300 mg na podkožné podávanie len raz za mesiac, ktorá by tak mala zlepšiť *compliance* aj adherenciu pacienta k liečbe. [4-6]

Kazuistika – pacient V. V., 72-ročný, výška 170 cm, váha 81 kg, BMI 28

RA: otec 60-ročný prekonal IM, zomrel na srdcové zlyhanie (SZ), matka DM 2. typ., zomrela na SZ

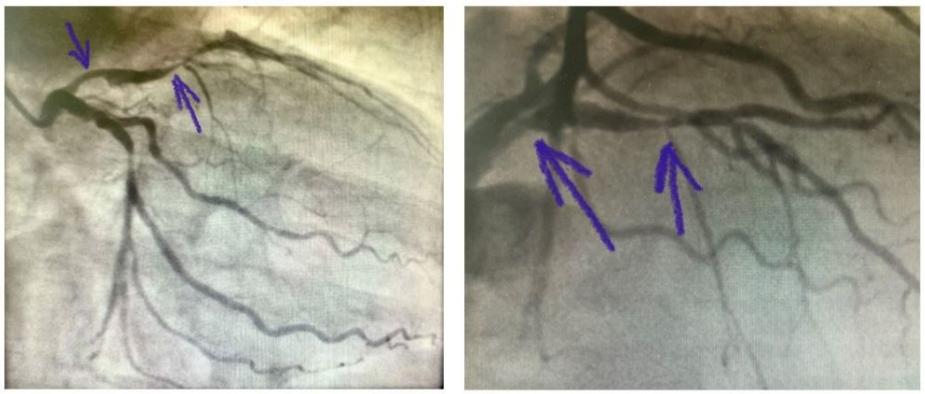
Osobná anamnéza: artériová hypertenzia, fajčiar dlhodobo 15 cigariet denne, steatóza pečene, po prekonaní boreliózy v roku 2008

Pacient fajčiar, hypertonik bol v apríli 2014 prijatý na pracovisko Stredoslovenského ústavu srdcových a cievnych chorôb v akútnom režime pre tlakové bolesti na hrudníku trvajúce vyše 24 hodín. Na EKG obraz NSTEMI prednej steny, echokardiograficky nedilatovaná ĽK, EF 50 %, kardiošpecifické enzýmy pozitívne – realizovaná urgentná koronarografia.

KORONAROGRAFIA 14. 4. 2014: ĽKA: hlavný kmeň krátky, RIA: po odstupe dlhá 60 % stenóza, pred vetvením 99 % stenóza, na odstupe RD 75 % stenóza. RCX prox. 50 % stenóza, RM distálne 75 % stenóza. RCA nerovnosti do 30 % (***obr. č. 1 – 4***)

Vzhľadom na anatomické pomery bola indikovaná včasná chirurgická revaskularizácia myokardu a v ten istý deň bol bez použitia mimotelového obehu realizovaný artériový bypass použitím *a. mammaria l. sin* (LIMA) na *ramus interventricularis anterior* (RIA) a *ramus diagonalis* (RD).

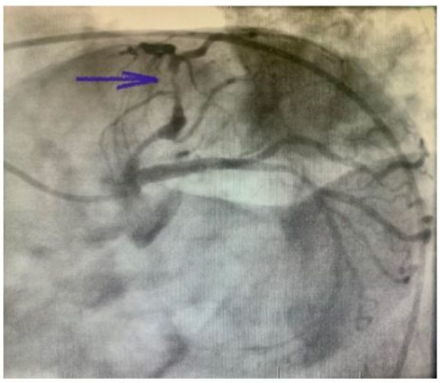
*Obr. č.1-2: Významné stenózy RIA**



Po stabilizovaní bol pacient prepustený do ambulantného sledovania na hypolipidemickej liečbe atorvastatínom 80 mg. Extrakraniálne karotické riečisko v tom čase s okrajovými sklerotickými zmenami ACC, ACE, ACI bilat. bez hemodynamicky významnej stenózy. Pacient následne dlhodobo sledovaný na kardiologickej ambulancii pre závažnú dyslipidémiu. Atorvastatín v dávke 80 mg postupom času redukovaný na dávku 40 mg pre bolesti svalstva dolných končatín s limitáciou chôdze a kŕče v lýtkach. V priebehu rokov 2017 – 2019 naďalej pretrvávajú svalové bolesti dolných a horných končatín s limitáciou pohybu ramien – dávka atorvastatínu postupne redukovaná na 10 mg. V júni 2020 liečba zmenená na fluvastatín 80 mg bez významnejšieho ovplyvnenia myopatie – ako poľovník nebol schopný absolvovať dlhšiu chôdzu ani strmšie svahy lesom bez opakovaných prestávok. V októbri 2020 USG boli vyšetrením karotíd a karotického riečiska potvrdené obojstranne prítomné AS pláty. Sonografickým vyšetrením dolných končatín bolo verifikované bilaterálne periférne art. ochorenie dolných končatín s ľavostrannou oklúziou artérie *tibialis anterior* nad členkom na konzervatívnu liečbu. V decembri 2020 po vynechaní statínu nastal ústup subjektívne popisovaných bolestí svalstva, avšak zaznamenaný vzostup lipidov: 12/2020 S_CHOL 5,42 mmol/l, S_LDL 3,92 mmol/l. Pre vysoké kardiovaskulárne riziko u pacienta s intoleranciou statínov aj v najnižšej dávke bola začatá liečba ezetimibom 10 mg/deň s pokračovaním

prísnej nízkotukovej diéty. Kontrolným vyšetrením krvi po mesiaci boli opakovane namerané neprimerane vysoké hodnoty lipidov: cholesterol 5,79 mmol/l, LDL 4,20 mmol/l (01/2021) – liečba ezetimibom neúčinná, navyše pacient udáva GIT ťažkosti.

*Obr. č 3: Stenóza pred vetvením RIA/RD**

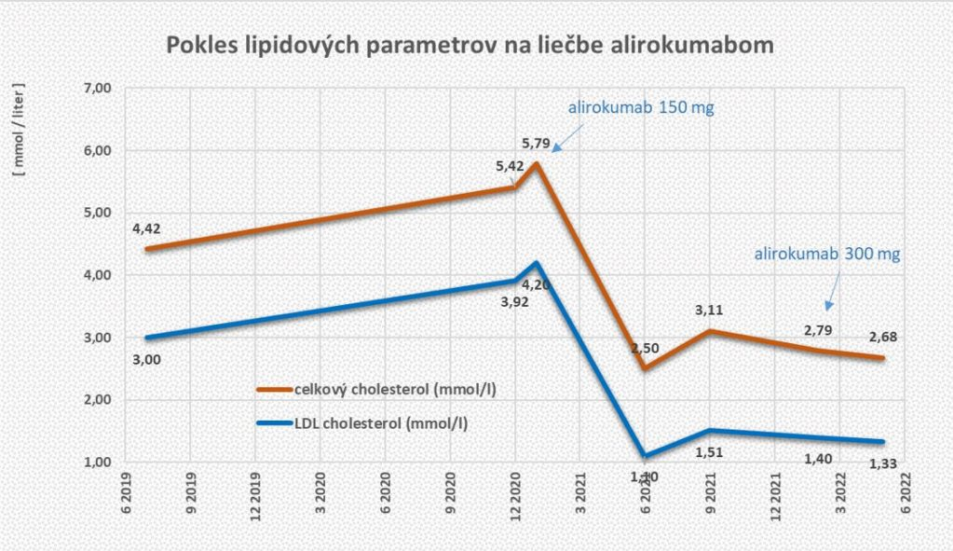


*Obr. č. 4: Pravá koronárna artéria**



Vzhľadom na uvedené vysoké aterogénne riziko bola indikovaná biologická liečba PCSK9 inhibítorom alirokumabom v úvodnej sile 150 mg. Žiadosť o schválenie úhrady lieku bola zdravotnou poisťovňou schválená v úvode na 6 mesiacov. Pacient si začal aplikovať injekciu alirokumabu 150 mg do podkožia pravidelne každých 14 dní od januára 2021 bez akýchkoľvek komplikácií. Po 5 mesiacoch liečby došlo k výraznému zlepšeniu lipidového profilu: pokles hladiny celkového cholesterolu o 56 % (2,50 mmol/l), pokles hladiny LDL o 73 % (1,10 mmol/l), hepatálne parametre ostali bez signifikantných zmien, t. j. v medziach normy. Sumár výsledkov vyšetrení v priebehu je prehľadne uvedený v ***grafe č.1***.

Graf č. 1: *Efektivita liečby alirokumabom v dávke 150 a 300 mg*



Po takmer 1,5-ročnej liečbe alirokumabom u pacienta pretrváva významný pokles hladín lipidov, pacient je bez subj. aj objektívnych ťažkostí. Ergometria 08/2021 bez ischemických zmien, bez stenokardií. Po 16 mesiacoch od začatia liečby naďalej pretrvávajú hodnoty: hladiny lipidov prakticky v medziach normy, posledný odber 5. 5. 2022: cholesterol 2,68 mmol/l, LDL 1,33 mmol/l, HDL 1,36 mmol/l, TAG 1,53 mmol/l. Efekt liečby alirokumabom je výborný, pacient liečbu toleruje bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov a komplikácií, je spokojný so subkutánnym podávaním raz za 4 týždne. U pacienta pokračuje nastavená

hypolipidemická liečba alirokumabom 300 mg so schválenou úhradou regionálnej pobočky zdravotnej poisťovne do septembra 2022. Klinicky je pacient bez ťažkostí.

Záver

Nežiaduce účinky hypolipidemickej liečby, najmä statínov ju limitujú ako takú. U pacientov so závažnou hyperlipoproteinémiou nám správne režimové opatrenia vrátane diéty pomôžu len čiastočne znížiť kardiovaskulárne riziko. Preto je na mieste využiť účinnosť a bezpečnosť biologickej liečby PCSK9 inhibítormi. Liečba alirokumabom je vysoko účinná, bezpečná, s minimom nežiaducich účinkov a dobre tolerovaná u pacientov vo vysokom kardiovaskulárnom riziku. Udáva nové moderné trendy liečby tak v sekundárnej, ako i v primárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod. Efekt účinku aplikácie biologickej liečby je badateľný už po prvom mesiaci a pretrváva dlhé roky.

U pacienta spomínaného v kazuistike sa ukázalo, že alirokumab 300 mg je bezpečný a zároveň účinný pri znižovaní LDL-cholesterolu, pretože došlo k poklesu jeho hladiny o 67 % oproti východiskovým hodnotám. Pacient si podáva nové autoinjekčné pero už len raz mesačne komfortne v domácom prostredí, pričom jednorazová 2 ml injekcia podávaná raz za 4 týždne nemá žiadne technické problémy v porovnaní s predchádzajúcimi autoinjektorovými perami naplnenými 1 ml alirokumabu podávanými dvakrát mesačne. V priebehu liečby alirokumabom sa nielen výrazne upravil lipidogram k normálnym hodnotám, ale tiež *compliance* pacienta-poľovníka, ktorému sa zlepšila kvalita života, keď tréning chôdzou v lesnom prostredí opäť zvláda rovnako ako pred rokmi.

Literatúra

1. *Ošťádal P**.:** – Vliv alirokumabu na kardiovaskulární příhody: Co ukázala studie ODYSSEY OUTCOMES?, AtheroRev 2019, 4 (1), str. 53-60*
2. *Fábryová Ľ.: Inhibítory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah, AtheroRev 2016; 1(1): 42–48*
3. *Murín J., Špinar J.: – Klinická štúdia Oddyssey Outcomes, Kardiol Rev Int Med 2018, 20(2): 131-136*
4. *Češka R.: – Inhibice PCSK9 jako nová naděje pro nemocné s familiární hypercholesterolemií, statinovou intolerancí a posléze pro všechny pacienty v nejvyšším kardiovaskulárním riziku? Zaměřeno na alirokumab – Praluent®, Vnútorné lekárstvo 2015, 61 (11), 946- 951*
5. *http://www.meditrend.sk/wp-content/uploads/2017/02/Abstrakt-Otvorenie-novej-kapitoly-v-lie%C4%8Dbe-pacienta-s-dyslipoprotein%C3%A9miou.pdf*
6. *Oštádal, P. Nový způsob podávání alirokumabu: 300 mg každé 4 týdny. AtheroRev 2021; 6(2): 103–107.*

**Obrázky koronarografického vyšetrenia uverejnené so súhlasom Kardiologickej ambulancie SÚSCCH a. s., Banská Bystrica*

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