Efekt alirokumabu na hypercholesterolémiu u pacienta s dvojcievnym koronárnym postihnutím po prekonaní akútneho STEMI spodnej steny a s intoleranciou statínov

MUDr. Daniela Balcová
Interná ambulancia Železničné zdravotníctvo Košice s.r.o., Svet Zdravia

Abstrakt

Statíny, ktoré pôvodne objavil dr. Akira Endo v Japonsku, sa ukázali ako vhodné v primárnej a sekundárnej prevencii ASCVD, ako je angina pectoris a infarkt myokardu, vďaka svojej schopnosti inhibovať biosyntézu cholesterolu v pečeni a zvyšovať počet pečeňových LDL-receptorov, čo vedie k zníženiu hladín LDL-cholesterolu (LDL-C).[1] Treba poznamenať, že dlhodobé podávanie je potrebné najmä v sekundárnej prevencii a geneticky podmienených vysokorizikových prípadoch, ako je familiárna hypercholesterolémia (FH).[2]



Úvod

Dobrá adherencia k liekom je základnou požiadavkou pokračujúcej liečby statínmi, ale ako je to v prípade medikamentóznej liečby chorôb súvisiacich so životným štýlom, adherencia nie je vždy klinicky dostatočná. Výsledkom je, že pre 10 % až 30 % prípadov ročne je ťažké pokračovať v liečbe.[3] Okrem toho je známe, že slabá adherencia vedie k zníženiu preventívnych účinkov na ASCVD.[3] Vhodný návod na zvládanie nežiaducich účinkov, akými je myopatia a hepatopatia spojené s podávaním statínov, je nevyhnutný na zlepšenie ich adherencie.[4] Najväčším problémom liečby statínmi je myopatia. Z dôvodu znepokojujúceho vývoja najzávažnejšej nežiaducej udalosti, rabdomyolýzy sa mierne prípady myopatie považujú za znak intolerancie statínov. V dôsledku vysadenia lieku zostáva zníženie LDL-C nedostatočné a v dôsledku toho sa u veľkého počtu pacientov rozvinie nedostatočnou liečbou príhoda ASCVD.[3]

V roku 2007 bol uvedený na trh inhibítor transportéra cholesterolu v tenkom čreve a protilátka inhibítora PCSK9 bola uvedená na trh v roku 2016 v Japonsku. V Európe a Spojených štátoch už bola schopnosť týchto liekov (prvý v roku 2015[5] a druhý v roku 2017[6]) predchádzať ASCVD hlásená rozsiahlymi klinickými štúdiami, ale tieto boli dosiahnuté v kombinácii so statínmi. Ak ide o prípady s ťažkosťami pri pokračovaní

liečby statínmi, príslušné akademické organizácie v Európe a Spojených štátoch amerických zverejnili správy o aktuálnom stave a návode na jeho manažment.[7] Napriek zahrnutiu sľubných výsledkov klinických štúdií s použitím inhibítora PCSK9 u pacientov s intoleranciou statínov všetky tieto správy dospeli k záveru, že je potrebný ďalší výskum a ďalšie údaje.[8]

Ako už bolo spomenuté, statínová intolerancia je termín označujúci stav, pri ktorom by z rôznych dôvodov nebolo možné tolerovať vhodné dávky statínov pre daného pacienta s rizikom ASCVD. Medzi hlavné dôvody patrí výskyt nežiaducich účinkov, ktoré sú spojené s podávaním statínov a výsledky laboratórnych testov poukazujúce na zdravotné problémy.[3] Národná asociácia lipidov (NLA) definuje intoleranciu statínov ako „nepriaznivé symptómy, znaky a/alebo laboratórne abnormality, ktoré pacient alebo zdravotnícky pracovník pripisuje statínu a ktoré vo väčšine prípadov pacient vníma ako neprijateľné zasahovanie do aktivít každodenného života (ako je spánok, práca, domácnosť alebo voľnočasová aktivita), čo v individuálnom prípade vedie k rozhodnutiu ukončiť alebo obmedziť liečbu statínmi.[9]

Hoci tieto situácie nie sú časté, pacienti s intoleranciou statínov sú zaradení medzi pacientov, u ktorých ošetrujúci lekári alebo iní klinickí lekári prerušili liečbu statínmi alebo znížili dávku statínov v dôsledku abnormálnych výsledkov klinických alebo laboratórnych testov. Okrem tejto definície intolerancie statínov pre jednotlivé prípady existuje aj definícia intolerancie statínov v zmysle populácie. V tomto prípade je intolerancia statínov definovaná ako „klinické alebo laboratórne nežiaduce účinky spojené s liečbou statínmi na základe validovaných klinických dôkazov a prejavujúce sa bolesťou, zhoršením stavu alebo rizikom, ktoré odôvodňuje vysadenie statínov alebo zníženie dávky.“ Individuálna definícia však obsahuje prvky súvisiace so subjektívnymi symptómami pacienta, čo má za následok ťažkosti pri zisťovaní stavu pacienta podľa objektívnych a univerzálnych kritérií. Preto sa považovalo za dôležité použiť definíciu založenú na populácii.[9]

Na záver bolo navrhované, aby sa „statínová intolerancia“ definovala ako „v individuálnom prípade po prvýkrát liečenom statínmi, u ktorého je pokračovanie liečby statínmi komplikované v dôsledku nežiaducich účinkov (napr. zvýšené svalové enzýmy, zhoršená funkcia obličiek, abnormálne pečeňové testy, subjektívne symptómy naznačujúce statíny ako príčinu, ako je myopatia) po počiatočnom podaní statínov, a tieto nežiaduce udalosti boli opäť pozorované pri najmenej jednom ďalšom statíne.

Údaje o prevalencii statínovej intolerancie sa pohybujú vo veľmi širokom rozmedzí, avšak predpokladá sa, že skutočná kompletná statínová intolerancia je vzácna. Väčšina pacientov má iba parciálnu statínovú intoleranciu charakterizovanú intoleranciou statínu v dávke, ktorá je potrebná na dosiahnutie cieľovej hodnoty cholesterolu v lipoproteínoch s nízkou hustotou (LDL-cholesterolu). Istou nádejou pre pacientov so statínovou intoleranciou sa stali inhibítory proproteín konvertázy subtilizín/kexín typu 9 (PCSK9), avšak úhradové podmienky týchto liečiv sú primárne viazané na mieru kardiovaskulárneho rizika a statínová intolerancia, ktorá znemožňuje liečbu pacienta, je až sekundárna.

Inhibítory PCSK9 sú novou subkutánne podávanou, vysoko účinnou a dobre tolerovanou hypolipidemickou liečbou. V súčasnej dobe máme k dispozícii dve účinné látky – evolokumab a alirokumab. Hypolipidemický účinok oboch liekov je veľmi podobný, v klinických štúdiách dosahuje redukcia LDL-cholesterolu 50 – 60 %, a to ako v štúdiách, kde boli inhibítory PCSK9 pridávané k vysokým dávkam statínov (štúdie FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES), tak v štúdiách, kam boli zaradení pacienti so statínovou intoleranciou (GAUSS-2,3, ODYSSEY ALTERNATIVE), ktorí statíny neužívali vôbec alebo len v minimálnych dávkach.

Popis kazuistiky

V kazuistike približujeme diagnostický a terapeutický postup u veľmi vysoko rizikovej pacientky v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení, s parciálnou statínovou intoleranciou, u ktorej nasadenie inhibítorov PCSK9 viedlo k výraznému poklesu, resp. dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-cholesterolu, a tým k ovplyvneniu kardiovaskulárneho rizika.

63-ročná pacientka s pozitívnou rodinnou anamnézou kardiovaskulárnych ochorení (mama sa liečila na

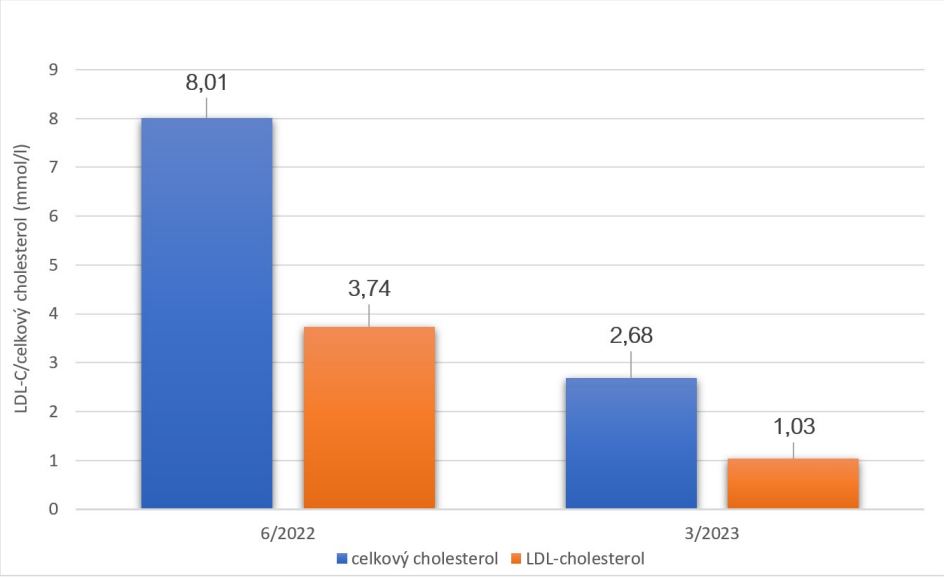
vysoký cholesterol a diabetes mellitus s OAD, súrodenci sa liečia na vysoký cholesterol).

Pacientka s hypertenziou 1. stupňa a ischemickou chorobou srdca bola v marci 2022 hospitalizovaná vo Východoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb pre akútny infarkt myokardu (STEMI spodnej steny) s dvojcievnym koronárnym postihnutím (ľavá koronárna tepna: RIA – interventricularis anterior – 65 %, RCX ramus cirkumflexus – RM v strede stenóza do 50 %, pravá koronárna tepna – ACD arteria coronaria dextra v strede filiformný trombotický uzáver). Bola vykonaná perkutánna plastika a. coronaris dextra s implantáciou stentu. Pri prepustení bol odporučený atorvastatín v dávke 80 mg denne. Pri kontrole v máji 2022 udávala počas užívania statínu výrazné bolesti svalstva, boli zistené zvýšené hepatálne parametre, hypertriglyceridémia (TG_7,68 mmol/l), preto bola liečba statínom ukončená. Pacientka udáva alergiu na fibráty, preto bol do hypolidemickej liečby nasadený ezetimib (10 mg/deň), pri ďalšej kontrole bez efektu na hladiny lipidového profilu.

Fyzikálne vyšetrenie: mierna nadváha – BMI 27,86 kg/m², hmotnosť 72 kg, výška 156 cm, TK 137/60 mmHg, akcia srdca pravidelná 72/min, neudáva fajčenie, dolné končatiny bez opuchov, prítomné varixy v pokoji.

Ultrasonografické vyšetrenie z júna 2022 tepien dolných končatín dokumentovalo aterosklerotické nástenné zmeny a rovnako ultrasonografické vyšetrenie z júla 2022 extrakraniálnych a intrakraniálnych ciev opakovane potvrdilo výrazné aterosklerotické zmeny vľavo na ACC smerom do ACI do 50 %, vpravo 60 – 70 %. V júni 2022 pri monoterapii ezetimibom bol celkový cholesterol 8,01 mmol/l a LDL-cholesterol 3,74 mmol/l. Vyšetrenia a anamnéza svedčia, že ide o veľmi vysoko rizikovú pacientku s dvojcievnym koronárnym postihnutím a pre intoleranciu statínov boli vyčerpané štandardné dostupné možnosti hypolipidemickej liečby. Pri súčasnej dobrej spolupráci pacientky s dodržiavaním diétnych režimových opatrení vrátane pohybovej aktivity vzhľadom na jej rizikovosť bola v júni 2022 indikovaná biologická liečba inhibítorom PCSK9. Bol nasadený alirokumab 1 x mesačne v dávke 300 mg a v liečbe bol ponechaný ezetimib 10 mg denne. Pacientka túto kombinovanú liečbu toleruje dobre, po 9 mesiacoch liečby došlo k poklesu celkového cholesterolu na 2,68 mmol/l, LDL-cholesterolu na 1,03 mmol/l a triglyceridov na 1,42 mmol/l. Pacientka je bez subjektívnych aj objektívnych ťažkostí, bez alergických reakcií a pokračuje v tejto liečbe.

Graf 1.: Vývoj lipidového spektra pacienta po deviatich mesiacoch od začatia liečby inhibítorom PCSK9 alirokumabom



Diskusia

Výsledky klinických skúšaní uvádzajú zníženie LDL-cholesterolu v priemere o 50 – 60 % pri podávaní PCSK9 inhibítorov v monoterapii a o cca 73 % pri kombinovanej liečbe so statínmi. Alirokumab je veľmi účinný liek

na normalizáciu patologicky zvýšených sérových hladín lipidov, čo je prevencia kardiovaskulárnych príhod, a tým aj zníženie rizika kardiovaskulárnej mortality. V súčasnosti sú inhibítory PCSK9 indikované predovšetkým u pacientov po zlyhaní hypolipidemickej liečby v maximálne tolerovaných dávkach v trvaní minimálne sedem mesiacov (šesť mesiacov liečby statínom a jeden mesiac liečby ezetimibom) alebo v trvaní minimálne jeden mesiac ezetimibom u pacientov s dokumentovanou intoleranciou alebo kontraindikáciou na statíny. Za intoleranciu statínov v užšom slova zmysle považujeme takú prítomnosť svalových ťažkostí, iných nežiaducich účinkov alebo laboratórnych abnormalít, ktorá vedie k ich vysadeniu alebo znemožňuje titráciu liečby na dávku, ktorá je dostatočná pre dosiahnutie cieľových hodnôt LDL-C.[10] Liečba alirokumabom je osvedčená a predstavuje novú modernú možnosť liečby u pacientov s hypercholesterolémiou a intoleranciou iných hypolipidemík.

Záver

Kombinovaná liečba ezetimib a alirokumab viedla k dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-C u pacientky s úplnou intoleranciou statínov, čo predtým nedokázal samotný ezetimib. To dokazuje výborný efekt monoklonálnej protilátky alirokumabu na pokles hladiny LDL-C. Liek má dobrý bezpečnostný profil, je dobre tolerovaný, čo zabezpečí dobrú compliance k liečbe u pacientky s predchádzajúcou intoleranciou fibrátov a statínov.

Literatúra

1. *Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. J Lipid Res, 1992; 33: 1569-1582*
2. *Teramoto T, Sasaki J, Ishibashi S, Birou S, Daida H, Dohi S, Egusa G, Hiro T, Hirobe K, Iida M, Kihara S, Kinoshita M, Maruyama C, Ohta T, Okamura T, Yamashita S, Yokode M, Yokote K. Executive summary of the Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for the diagnosis and prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in Japan — 2012 version. J Atheroscler Thromb, 2013; 20: 517-523*
3. *Fitchett DH, Hegele RA, Verma S. Cardiology patient page. Statin intolerance. Circulation, 2015; 31: 131*
4. *Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, Marz W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN: European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J, 2015; 36: 1012-1022*
5. *Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tershakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM, IMPROVE-IT Investigators Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med, 2015; 372: 2387-2397*
6. *Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR, FOURIER Steering Committee and Investigators Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med, 2017; 376: 1713-1722*
7. *Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the Statin Intolerance Panel: 2014 update. J Clin Lipidol, 2014. May-Jun; 8 (3 Suppl): S72-81*
8. *Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, Preiss D, Bruckert E, Ceška R, Lepor N, Ballantyne CM, Gouni-Berthold I, Elliott M, Brennan DM, Wasserman SM, Somaratne R, Scott R, Stein EA. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance. The GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA, 2016; 315: 1580-1590*
9. *Guyton JR, Bays HE, Grundy SM, Jacobson TA. The National Lipid Association Statin Intolerance Panel. An assessment by the statin intolerance panel: 2014 update. J Clin Lipidol, 2014. May-Jun; 8 (3 Suppl): S72-81*
10. *Pella D, Vráblik M a kol. Myopatie asociovaná se statiny: klinické doporučení Slovenskej asociácie*

aterosklerózy a České společnosti pro aterosklerózu. AtheroRev 2016; 1(1): 7-13. https://www.atheroreview.eu/casopisy/athero-review/2016-1/myopatie-asociovana-se-statiny-klinicke-doporuceni-slovenskej-asociacie-aterosklerozy-a-ceske-spolecnosti-pro-aterosklerozu-57613

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

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok