Je možné účinne liečiť hyperlipidémiu u pacientov s intoleranciou statínov a nízkou efektivitou ezetimibu?

Vlastné ambulantné skúsenosti s liečbou dyslipidémie inhibítorom PCSK9 u vysoko rizikového pacientaMUDr. Jaroslav Kaplan

MUDr. Peter Kapusta
Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Banská Bystrica

Abstrakt

Porucha metabolizmu plazmatických tukov vo všeobecnosti, jej uvedomenie si a následná liečba hypercholesterolémie predstavuje jeden z hlavných prístupov v sekundárnej a primárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení. Chronicky je totiž známy fakt, že zníženie plazmatickej koncentrácie LDL-cholesterolu o 1 mmol/l významne, respektíve až o 25 % znižuje výskyt ischemických kardiovaskulárnych príhod. Všeobecne, a nielen vo vyspelej Európe, ale už aj v našich zemepisných šírkach sa vďaka komplexnej starostlivosti o kardiálneho pacienta v posledných dekádach znižuje mortalita na KV príhody. Hlavný podiel má na tom intervenčná liečba akútnych kardiovaskulárnych príhod, ako aj liečba ovplyvniteľných rizikových faktorov. Začiatok liečby hypolipidemikami vychádzajúci zo štúdií z 90. rokov pracoval s predpokladom, že vysoká hladina cholesterolu v krvi spolu s pridruženými rizikovými faktormi, hlavne s arteriálnou hypertenziou a fajčením bola najvýznamnejším rizikovým faktorom pre infarkt myokardu. Aktuálne na odhad kardiovaskulárneho rizika používame Systém SCORE ESC/EAS z roku 2016, ktorý odhaduje 10-ročné kumulatívne riziko KV príhody. V popisovanej kazuistike poukazujem na niekoľkoročné ambulantné sledovanie a manažment dyslipoproteinémie u vysoko rizikovej pacientky.



Úvod

Základom liečby dyslipidémií je vo všeobecnosti nefarmakologická liečba, s potrebou presvedčiť a motivovať pacienta k zdravému životnému štýlu. Nie vždy je to jednoduché, a to hlavne u pacientov s abdominálnou obezitou, ktorá sa navyše asociuje s aterogénnou dyslipidémiou (AD). Na okraj možno povedať, že AD je definovaná zvýšenou hladinou TAG a zníženou hladinou HDL-cholesterolu. V tomto duchu nesmieme zabúdať, respektíve uspokojiť sa „len“ s dosiahnutím cieľových hodnôt LDL-cholesterolu.

Ak je to nutné, musíme siahnuť po kombinovanej liečbe s fibrátom. Kardiologické ambulancie už svojou podstatou riešia prevažne vysoko rizikových a veľmi vysoko rizikových KV pacientov, liečba ktorých si vyžaduje striktné dosiahnutie cieľových sérových hodnôt lipidov, prevažne LDL-cholesterolu na menej ako 1,8 mmol/l. Zo štandardne predpisovanej hypolipidemickej liečby sa na prvom mieste, respektíve u viac ako ¾ pacientov predpisujú statíny (v pomere atorvastatín/rosuvastatín: 55 %/35 %), nasledujú fibráty, v minimálnom množstve ezetimib a kombinácie týchto liekov. Súčasná úroveň dôkazu (EBM) nám pri presne definovanej skupine pacientov (s vysokým a veľmi vysokým KVR, s homo- alebo heterozygotnou formou FH) netolerujúcich statíny ponúka možnosť liečby HLP na molekulárnej, bunkovej úrovni. Historicky okolo roku 2003 bol identifikovaný bunkový proteín PCSK9 (proproteín subtilizín-kexín konvertáza 9), vstupujúci do regulácie expresie receptoru pre LDL-časticu na bunkovej membráne. Zjednodušene povedané, pri nadbytku regulačného proteínu PCSK9 sa „nerecykluje“ na bunkovej membráne LDL-receptor, a to následne vedie k zvýšenej hladine sérového LDL-cholesterolu. Tento proces je ovplyvniteľný použitím protilátok proti proteínu PCSK9. V klinickej podobe sú dostupné vo forme humánnych (MAB) protilátok subkutánnych injekcií (alirokumab 75 – 150 mg, evolokumab 140 mg), aplikovaných v intervale 2 až 4 týždne. Je už všeobecne akceptované, že alirokumab, čo je jedna z dostupných molekúl PCSK9 inhibítorov, znižuje hladinu LDL-cholesterolu v krátkodobom horizonte o 50 % východiskovej hodnoty a viac v závislosti od dávky. Liečba je dobre tolerovaná, s nízkym výskytom nežiaducich účinkov (súbor štúdií Odyssey).[1-3]

Kazuistika

58-ročná pacientka sledovaná našou ambulanciou od apríla 2011. V apríli 2011 podstúpila PCI RIA s DES stentom, PCI RCX s DES stentom. Z pridružených ochorení bola dokumentovaná porucha metabolizmu tukov, arteriálna hypertenzia, pacientka nefajčiarka. Nastavená na štandardnú terapiu: kys. acetylsalicylová, klopidogrel, ramipril, atorvastatín v dávke 40 mg, betablokátor pre bradykardie nenasadený. Laboratórne parametre: celkový cholesterol 7,2 mmol/l, LDL-cholesterol 4,84 mmol/l, TAG 1,88 mmol/l. V októbri 2011 urgentne rehospitalizovaná pre recidívu nestabilnej angíny pectoris s koronarograficky verifikovanou restenózou RIA. Indikovala a realizovala sa urgentná kardiochirurgická revaskularizácia – LIMA RIA. Nastavená na terapiu kys. acetylsalicylová, klopidogrel, amlodipin, bisoprolol, atorvastatín v dávke 80 mg. V medziobdobí boli štandardné kardiologické kontroly. 6. 11. 2015 bol pre prejavy alergickej rinitídy a opuchy viečok z liečby vysadený atorvastatín. S ústupom ťažkostí. Stav sa uzavrel ako alergia na statín. Pacientka mala nesúhlasné stanovisko k nasadeniu akejkoľvek hypolipidemickej liečby, dlhodobo preferovala nefarmakologickú liečbu HLP. Laboratórne hodnoty počas nasledovnej ambulantnej kontroly 05/2016: celkový cholesterol 7,64 mmol/l, LDL-cholesterol 5,02 mmol/, triacylglyceroly 1,64 mmol/l, glukóza 5,7 mmol/l, kreatinín 60 ummol/l, GMT 0,56 ukat/l. 05/2017: celkový cholesterol 6,07 mmol/l, LDL-cholesterol 4,03 mmol/, preto nasadená liečba simvastatínom v dávke 40 mg. Laboratórne hodnoty počas nasledovnej ambulantnej kontroly 05/2018: celkový cholesterol 6,46 mmol/l, LDL-cholesterol 4,49 mmol/l, HDL-cholesterol 1,55 mmol/l, triacylglyceroly 0,92 mmol/l.

Pri nasledujúcej ambulantnej kontrole pacientka deklaruje intoleranciu simvastatínu pre závažné bolesti svalov dolných končatín, do liečby ordinujeme ezetimib v dávke 10 mg 1-krát denne. Pri nasledujúcej laboratórnej kontrole konštatujeme nedosiahnutie cieľových hodnôt LDL-cholesterolu, navyše pacientka deklaruje intoleranciu ezetimibu s významnými dyspeptickými ťažkosťami, preto indikujeme liečbu alirokumabom. 7. 6. 2018 po schválení navrhnutej žiadosti regionálnym revíznym lekárom aplikovaná prvá dávka alirokumabu 75 mg s. c. Laboratórne hodnoty počas nasledovných ambulantných kontrol (***tab. č. 1***):

Tab. č. 1: Laboratórne výsledky v priebehu 19 mesiacov (mmol/l)

	Laboratórne výsledky v priebehu 19 mesiacov v mmol/l			
10/2018	celkový cholesterol **3,84** mmol/l	LDL-cholesterol **1,33** mmol/l	HDL-cholesterol **2,29** mmol/l	triacylglyceroly **0,48** mmol/l
04/2019	celkový cholesterol **4,37** mmol/l	LDL-cholesterol **2,29** mmol/l	HDL-cholesterol **2,02** mmol/l	triacylglyceroly **0,65** mmol/l
10/2019	celkový cholesterol **3,9** mmol/l	LD-cholesterol **2,1** mmol/l	HDL-cholesterol **1,53** mmol/l	triacylglyceroly **0,75** mmol/l
05/2020	celkový cholesterol **4,59** mmol/l	LDL-cholesterol **2,38** mmol/l	HDL-cholesterol **2,05** mmol/l	triacylglyceroly **0,82** mmol/l

Nasledovná ambulantná kontrola je plánovaná koncom novembra 2020, keď sa zároveň končí aj aktuálna výnimka. Vzhľadom na vysoké KV riziko a nedosiahnutie cieľových hodnôt lipidov aj napriek výbornému efektu dávky 75 mg alirokumabom plánujeme navýšiť dávku alirokumabu na 150 mg. Pacientka je kardiálne stabilizovaná, bez pridružených ťažkostí, s mimoriadne uspokojujúcimi hodnotami LDL-cholesterolu počas liečby a poklesom LDL-cholesterolu o takmer 50 %.

Záver

Nasadenie liečby alirokumabom u konkrétnej pacientky bolo kľúčové pre dosiahnutie cieľových hodnôt lipidogramu, s dobrou adherenciou na liečbu. Pacientka je v horizonte niekoľkoročného sledovania bez klinických kardiálnych ťažkostí a bez potreby rekoronarografie a reintervencie na koronárnom riečisku, k čomu bezpochyby prispieva aj liečba lipidového metabolizmu s akcentom na to, že ide o pacientku s veľmi vysokou úrovňou kardiovaskulárneho rizika. Liečbu alirokumabom hodnotíme ako klinicky bezpečnú, všeobecne etablovanú a v tomto konkrétnom prípade pre pacientku prospešnú a vysoko efektívnu.

Literatúra

1. *Táborský M. et al: Novinky v kardiológii 2019, str. 23-24, Mladá Fronta 2019*
2. *Murín J., Špinar J.: Klinická štúdia Oddysey Outcomes. Kardiol Rev Int Med 2018; 20(2): 131– 136*
3. *Sinnaeve P.R., Schwartz G.G. et al.: Effect of alirocumab on cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes according to age: an ODYSSEY OUTCOMES trial analysis. Eur Heart J. 2019 Nov 16. pii: ehz809. doi: 10.1093/eurheartj/ehz809. [Epub a head of print]*

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