

Klinické skúsenosti s alirokumabom v praxi

MUDr. Peter Kapusta

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Banská Bystrica

Abstrakt

Kazuistika uvádza 48-ročného pacienta s koronárnou chorobou srdca a statínovou intoleranciou, ktorá sa prejavila vo forme myalgii. Pre intoleranciu ezetimibu preto iniciovaná hypolipidemická liečba s PCSK9 inhibítorom alirokumabom v monoterapii. Napriek tomu zaznamenávame vyše 60 % pokles hladín cholesterolu od východiskových hodnôt, pacient liečbu dobre znáša.



Úvod

S liečbou porúch lipidového metabolizmu sa ambulantný kardiológ stretáva v každodennej praxi. Kardiovaskulárna morbidita a mortalita má popredné miesto v európskej populácii a postihuje signifikantne viac mužov ako žien. Chronicky známy fakt výšky sérového cholesterolu a jeho vzťah k aterosklerotickému arteriálnemu poškodeniu je potencovaný fajčením, vysokým krvným tlakom, diabetom, obličkových ochorením, pohlavím a v neposlednom rade rodinnou anamnézou. Liečba dyslipidémií podložená evidenciou dôkazov sa praktizuje niekoľko desaťročí.

Súčasne platné Odporúčania (2019 ESH/ESC pre liečbu dyslipidémií) v oblasti prevencie aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASKVO) v klinickej praxi odporúčajú posúdenie celkového rizika kardiovaskulárnych ochorení (KVO).¹ Pacienti s dokumentovaným ASKVO, diabetes mellitus 1. a 2. typu, s chronickým ochorením obličiek majú vysoké alebo veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko. U ostatných pacientov odhadujeme celkové kardiovaskulárne riziko použitím systému SCORE, ktorý odhaduje 10-ročné kumulatívne riziko aterosklerotickej príhody. Liečebné ciele pre LDL-cholesterol pri vysokom KV riziku ($\text{SCORE} \geq 5\%$ a $< 10\%$) sú stanovené na zníženie LDL-cholesterolu o $\geq 50\%$ východiskovej hodnoty a $< 1,8$ mmol/l. Pri veľmi vysokom KV riziku (prítomnosť ASKVO zisteného klinickými zobrazovacími metódami), $\text{SCORE} \geq 10\%$, familiárna hyperlipoproteínémia (FH+ ASKVO) sú stanovené na zníženie LDL-cholesterolu o $\geq 50\%$ východiskovej hodnoty a $< 1,4$ mmol/l. Kardiológ sa väčšinou stretáva s pacientami s potvrdeným ASKVO, najčastejšie s obrazom koronárneho ASKVO. V prípade „mladších“ pacientov (4. – 5. decénium) s

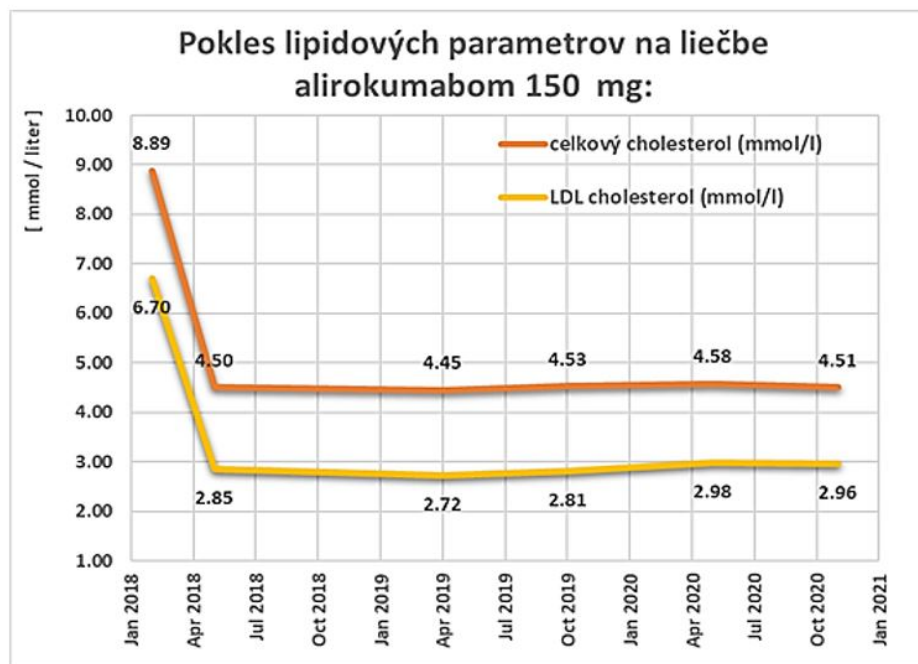
dokumentovanou hladinou celkového sérového cholesterolu > 8 mmol/l alebo s problémovo dosiahnuteľnou cieľovou hodnotou LDL-cholesterolu pripadá do úvahy familiárny typ HLP. Tu treba klásť dôraz na prvostupňových príbuzných, pretože familiárna hypercholesterolémia je nezávislý rizikový faktor KV rizika.²

Klinické skúsenosti posledných desiatich rokov poukázali na fakt, že u väčšiny pacientov len kombinovaná hypolipidemická liečba dokáže dlhodobo udržať cieľové hodnoty lipidového spektra. Čiastočne to súvisí s nonadherenciou pacientov na monoterapiu vysokodávkovaným statínom. V súčasnosti máme k dispozícii niekoľko možností, ako „minimalizovať“ dávku statínu. Kombinovanou liečbou s ezetimibom ako inhibítorom spätnej resorpcie sterolov v tenkom čreve alebo použitím monoklonálnych protilátok proti PCSK9 proteínu. Proteín PCSK9 LDL-receptoru sa podieľa na internalizácii a odbúraní komplexu LDL-častica – LDL-receptor a zabraňuje opätovnému „návratu“ LDL-receptoru na povrch hepatocytu, a tým, samozrejme, nepriamo zvyšuje sérovú hladinu LDL-cholesterolu. Liečba PCSK9 protilátkami môže byť izolovaná alebo kombinovaná so statínom a/alebo ezetimibom. V neposlednom rade nesmieme zabúdať ani na „zostávajúce“ sérové lipidy a ich vplyv na aterogénu, resp. na aterogénnu dyslipidémiu definovanú zvýšenou hladinou triacylglycerolov a zníženou hladinou HDL-cholesterolu a ak je to nutné, kombinovať hypolipidemickú terapiu s fibrátmi.^{2, 3}

Kazuistika

Pacient, 48-ročný muž, prvovýšetrený kardiologickou ambulanciou v máji 2014. S pozitívnou rodinnou anamnézou, otec prekonal ako 57-ročný AKS, starý otec z otcovej strany zomrel ako 51-ročný na infarkt myokardu. Pacient prichádza s arteriálnou hypertenziou, s dokumentovanými sérovými hodnotami celkového cholesterolu > 8 mmol/l, bez hypolipidemickej liečby, fajčiar. Vyšetrený pre netypické bolesti na hrudi, echokardiograficky s normálnou systolickou funkciou ľavej komory, bez akútnych ischemických zmien na povrchovom EKG, bez obrazu prekonania infarktu myokardu na povrchovom EKG. U pacienta sme pokračovali v nastavenej terapii arteriálnej hypertenzie kombinovanou liečbou beta-blokátorom a ACE-inhibítorom, do liečby pridaná kyselina acetylsalicylová. Pacient v minulosti užíval statín (pravdepodobne simvastatín), z dokumentácie pacienta nie je jasný druh statínu ani jeho dávka. Pre údaj o intolerancii statínu v zmysle myalgii a odmietavé stanovisko pacienta k liečbe statínom boli doporučené režimové a diétne opatrenia. Indikovala sa neinvazívna stratifikácia ICHS. Následná kontrola cca o 5 dní po prvovýšetrení bola pre progredujúce ťažkosti a manifestné EKG zmeny počas ergometrického vyšetrenia. Zrealizovanou urgentnou koronarografiou sme diagnostikovali viacievne koronárne postihnutie, *ad hoc* realizovaná PCI RCA progenitorovým stentom, elektívne v 2. sedení PCI RCX. Vstupný LDL-cholesterol bol 6 mmol/l. Indikovala sa štandardná terapia, duálna protidoštičková terapia, atorvastatín v dávke 80 mg/deň. Pri prvej ambulantnej kontrole pacient signalizoval únavový syndróm, nevýkonnosť, klaudikácie v lýtkach a žuvacích svaloch. Liečbu atorvastatínom sme zredukovali na 40 mg/deň a skombinovali s ezetimibom v dávke 10 mg. Opakovane pre bolesti svalov, bolesti v krížovej oblasti a kliniku ťažkých nôh bola liečba statínom ordinovaná len 3 x v týždni, navyše pre dyspeptické ťažkosti liečba ezetimibom vysadená. Časom pre neznesiteľné bolesti lýtok pri vylúčení trombózy žíl DKK bola liečba statínom vysadená, s ústupom ťažkostí, no s následným vzostupom lipidových parametrov: celkový cholesterol 8,89 mmol/l, LDL-cholesterol 6,67 mmol/l. Po dohode s pacientom v marci 2018 začíname liečbu PCSK9 inhibítorom alirokumabom v dávke 150 mg s. c. à 2 týždne v monoterapii. Pacient je na tejto liečbe bez ťažkostí. Kontrolné laboratórne parametre v máji 2018 sú: celkový cholesterol 4,50 mmol/l, LDL-cholesterol 2,85 mmol/l, HDL-cholesterol 1,45 mmol/l, TAG 1,25 mmol/l, čo je vyše 60 % pokles východiskových hodnôt. Na liečbe alirokumabom dlhodobo pretrváva významný pokles sledovaných lipidových parametrov (**obr. č. 1**), pacient je bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov a čo je najdôležitejšie, v horizonte cca 3-ročného ambulantného sledovania bez potreby reintervencie koronárneho riečiska. Súbežne u pacienta pokračuje štandardná terapia beta-blokátorom, ACE-inhibítorom a kyselinou acetylsalicylovou.

Obr. č. 1: Pokles lipidových parametrov v liečbe alirokumabom 150 mg



Diskusia

Inhibítory PCSK9 sú dnes osvedčenou alternatívou liečby hypercholesterolémie. U pacientov, ktorí prekonalí akútny koronárny syndróm, pretrvávajú vysoké riziko ďalšej kardiovaskulárnej príhody. V štúdií ODYSSEY OUTCOMES aliokumab výrazne znížil riziko ďalšej KV-príhody, relatívne o 15 %. Liečba aliokumabom bola spojená aj s nižšou celkovou mortalitou. Čo je však nemenej dôležité, v štúdií ODYSSEY OUTCOMES sa liečba aliokumabom ukázala ako bezpečná s výskytom celkových nežiaducich účinkov na úrovni placebo.^{3,4,5} Podmienkou hradenia liečby PCSK9 inhibítorom aliokumabom v Slovenskej republike je splnenie tried indikačných obmedzení a spolupráca zo strany pacienta.⁶

Záver

Intolerancia statínov a ezetimibu u pacientov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením, ktorí majú vysoké KV riziko, je závažným terapeutickým problémom. Najnovšia liečba pomocou PCSK9 inhibítora aliokumabu preukázala významný efekt na lipidové spektrum aj v monoterapii, pri dobrej znášanlivosti a celkovej spokojnosti pacienta.

Literatúra

1. Mach F et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111-118.
2. Fábryová L. Novinky v ESC/EAS odporúčaníach 2019 pre manažment dyslipidémii, https://www.solen.sk/storage/file/article/VIA_6_2019_final%20%E2%80%93%20Fabryova.pdf.
3. Solík N. Novinky z ACC 2019 – subanalýzy z Odyssey Outcomes prezentované v New Orleans 18. 3. 2019 <https://www.eduprofipharma.sk/userfiles/periodicals/15/NOVINKYMedicus1-3.pdf>.
4. Ošťádal P. Vliv aliokumabu na kardiovaskulárny príhody: Co ukázala studie ODYSSEY OUTCOMES?, *Atheroreview* 2019; 4(1): 53-60.
5. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379(22): 2097-2107.
6. Kategorizacia.mzsr.sk [online] [cit.3-02-2020]: Dostupné z: https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202002_časť_indikačné_obmedzenia.

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