

Liečba alirokumabom u diabetického pacienta s vysokým kardiovaskulárnym rizikom

MUDr. Eva Mrázová

Diabetologická a endokrinologická ambulancia, Brezno

Súhrn

Kazuistika popisuje pacienta hypertonika, diabetika 2. typu s ischemickou chorobou srdca, s periférnym arteriálnym ochorením dolných končatín a závažnými aterosklerotickými zmenami v karotickom riečisku, ktorý je vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku vzhľadom na kompletnú intoleranciu statínov v hypolipidemickej liečbe pre eleváciu CK parametrov, u ktorého preukázala liečba ezetimibom nedostatočný efekt na zníženie hladiny cholesterolu. Po pridaní najnižšej dávky alirokumabu 75 mg subkutánne raz za 2 týždne už v prvých 3 mesiacoch došlo k úprave lipidov, neskôr dávka navýšená na 150 mg pre sprísnené cieľové hodnoty LDL-cholesterolu pri závažnosti daného kardiovaskulárneho rizika pacienta, naďalej s výbornou compliance, bez výskytu nežiadúcich účinkov.

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



Úvod

Terapia hyperlipoproteinémií a dyslipidémií je v súčasnej dobe akceptovaná ako racionálny a všeobecne uznávaný prístup v prevencii kardiovaskulárnych ochorení podmienených aterosklerózou.

Kardiovaskulárna mortalita je na popredných miestach nielen v Európe, ale aj v celosvetovom meradle. Je preukázateľný priamy vplyv hyperlipoproteinémie navodenej familiárne alebo non-familiárne na výskyt kardiovaskulárnych ochorení. Štandardná liečba statínmi sa u pacientov v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych ochorení aplikuje od 90. rokov. V súlade s biomedicínskym a vedeckým progresom sa za určitých okolností môže u pacienta aplikovať moderná biologická liečba, u ktorej je predpoklad významného zníženia nielen absolútnych laboratórnych hodnôt LDL-cholesterolu, ale aj zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality na základe dát zo štúdie Odyssey Outcomes pri liečbe alirokumabom.¹⁻³

Kardiovaskulárne ochorenia sú celosvetovo najčastejšou príčinou úmrtí. Už od polovice 80. rokov minulého storočia je známa priama súvislosť medzi hodnotami sérového cholesterolu a mierou kardiovaskulárneho rizika. Podľa nových lipidových odporúčaní ESC/EAS zo septembra 2019 u pacienta s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom je odporúčaná cieľová hladina LDL-cholesterolu < 1.4 mmol/l alebo redukcia najmenej o 50 % východiskovej hodnoty. Benefit statínov na zníženie kardiovaskulárnej morbidity a mortality je všeobecne známy. Sú teda zlatým štandardom v liečbe dyslipidémií. Iná otázka nastáva, keď

vzniknú klinické situácie, ktoré nám nedovoľujú použiť túto „základnú“ liečbu, napríklad u vysokorizikového pacienta s intoleranciou statínov pre závažné svalové bolesti, alebo pri elevácii hepatálnych parametrov, alebo je táto terapia nepostačujúca na dosiahnutie cieľových hodnôt sérových lipidov. Máme možnosť použiť ezetimib v kombinácii so statínom vo vysokej dávke, alebo izolovane ezetimib. V prípade terapeutického „neúspechu“ sa nám v súčasnosti ponúka aj ďalšia možnosť, a to použiť inhibítory PCSK9 – alirokumab a evolokumab. Ide o biologickú liečbu monoklonálnou protilátkou, ktorá cielene na hepatocyte odbúrava množstvo LDL-viazaného cholesterolu, a tým znižuje jeho sérovú hladinu, v ideálnych prípadoch o 50 – 60 %.⁴⁻⁶

Kazuistika muža vo veku 74 rokov

Pacient prvýkrát vyšetrený našou diabetologickou ambulanciou v júli 2017 ako 69-ročný. Vstupné vyšetrenie s údajmi v osobnej anamnéze: pacient s arteriálnou hypertenziou, s ischemickou chorobou srdca, s nízkou toleranciou námahy, ústny údaj o celkovom cholesterole > 8 mmol/l, t. č. fajčiar, 30 cigariet denne, operovaný pre karcinóm močového mechúra, benígna hyperplázia prostaty, diabetes mellitus 2. typu na OAD, senzitivná motorická neuropatia verifikovaná EMG vyšetrením, hyperlipidémia kontrolovaná statínom. Pacientovi bolo odporúčané pokračovať v nastavenej liečbe arteriálnej hypertenzie, ktorá pozostávala zo sartanu. Pre údaj o statínovej intolerancii v dokumentácii z minulosti pre bolesti svalov dolných končatín a odmietavé stanovisko pacienta k liečbe statínom boli doporučené diétne a režimové opatrenia s redukciami dávky rosuvastatínu na 5 mg. Do hypolipidemickej liečby bol pridaný ezetimib 10 mg/deň. Indikovala sa neinvazívna stratifikácia ICHS – echoKG, ergometrické a holter vyšetrenie s klinickým obrazom stabilizovaným, bez vývoja akútnej koronárnej príhody. V medziodbóh pri ambulantných kontrolách pacient signalizoval únavový syndróm, nevykonnosť a klaudikácie v lýtkach a žuvacích svaloch, tiež problém zo strany kardiovaskulárneho aparátu s veľmi nízkou toleranciou námahy. Po dohovore bola tiež nahradená liečba rosuvastatínom za atorvastatín, po ktorom sa u pacienta objavili svrbivé vyrážky na trupe, preto liečba zmenená za prírodné hypolipidemikum v kombinácii naďalej s ezetimibom 10 mg. Pri liečbe simvastatínom, rosuvastatínom a atorvastatínom došlo zakaždým k elevácii CK hodnôt nad trojnásobok normy. Pacient udáva myalgie svalov dolných končatín s limitáciou chôdze, kŕče a trpnutie horných končatín, následne pacient upúšťa od hypolipidemickej liečby a konzultuje s nami ďalšie možnosti liečby. Po vysadení statínu z liečby došlo k úprave CK aj hepatálnych parametrov, avšak k následnému vzostupu lipidov: celkový cholesterol 8,04 mmol/l, LDL-cholesterol 5,8 mmol/l (03/2018), pacient pokračuje v liečbe len ezetimibom – počas tejto liečby pečeňové testy v norme, avšak bez efektu úpravy lipidogramu. V priebehu rokov pridružené ischemické komplikácie – USG verifikované periférne artériové ochorenie dolných končatín – stenóza ATA vpravo, aterosklerotické pláty na bifurkácii karotíd (30 – 40 %), koronárna choroba srdca, NYHA II, MSCT vyšetrením verifikovaná vysoká úroveň plaku – AS zmeny LCA, RCX fokálna stenóza do 50 %, ďalej perzistujúci flutter predsiení, endokrinná orbitopatia.

Tab. č. 1: Kontrolné laboratórne parametre po vynechaní hypolipidemickej liečby

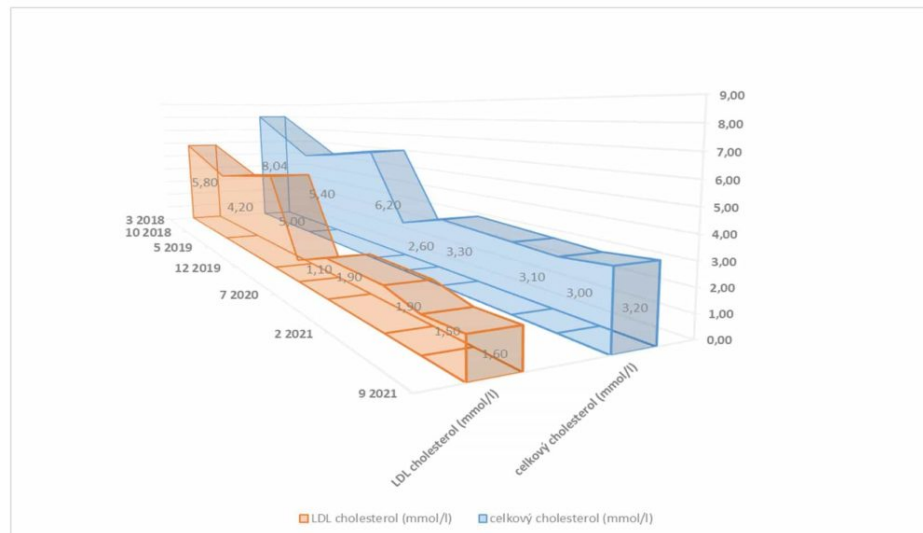
jednotlivé kontroly	03/2018	02/2019	01/2020
S_chol (mmol/l)	8,0	5,4	6,2
LDL_chol (mmol)	5,8	4,2	5,0

V januári 2020 pacientovi navrhujem biologickú liečbu alirokumabom pre opakovane patologické hodnoty lipidogramu: celkový cholesterol 6,2 mmol/l, LDL-cholesterol 5,0 mmol/l, pacient s liečbou súhlasí, vo februári 2020 dostávame súhlas zo zdravotnej poisťovne a po edukácii začíname liečbu alirokumabom v dávke 75 mg injekčný roztok subkutánne raz za 2 týždne. Pacient je subjektívne bez kardiálnych ťažkostí, respektíve bez akýchkoľvek udávaných ťažkostí. Kontrolné parametre v máji 2020 sú upravené: celkový cholesterol 2,6 mmol/l a LDL-cholesterol 1,1 mmol/l, čo je 70 % pokles v porovnaní s východiskovými hodnotami. Na liečbe alirokumabom s ezetimibom pretrvávajú významný pokles hladín cholesterolu aj dlhodobo pri ďalších ambulantných kontrolných vyšetreniach (**graf č. 1**).

Tab. č. 2: Kontrolné laboratórne parametre po začatí liečby alirokumabom 75 mg

jednotlivé kontroly	05/2020	09/2020	03/2021	06/2021	09/2021
S_chol (mmol/l)	2,6	3,3	3,1	3,0	3,2
LDL_chol (mmol)	1,1	1,9	1,9	1,5	1,6

Graf č. 1: Pokles lipidových parametrov na liečbe alirokumabom 75 mg



Na kombinovanej hypolipidemickej terapii došlo k zníženiu cholesterolu v podstate do normy. Avšak vzhľadom na možnosť titrácie biologickej liečby a potrebu ešte lepšieho efektu sme v novembri 2021 požiadali o navýšenie dávky na 150 mg alirokumab. Efekt liečby alirokumabom je výborný, pacient liečbu toleruje bez akýchkoľvek nežiaducich účinkov a komplikácií, je spokojný so subkutánnym podávaním 1 x za 2 týždne. U pacienta pokračuje nastavená hypolipidemická liečba alirokumabom 150 mg so schválenou úhradou regionálnej pobočky zdravotnej poisťovne do mája 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, ktorá bola potvrdená v multicentrických randomizovaných štúdiách. Hypolipidemická terapia v sekundárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod je nevyhnutná u pacientov s intoleranciou, resp. kontraindikáciou k užívaniu statínov. Liečba alirokumabom udáva moderné možnosti tak v sekundárnej, ako i v primárnej prevencii kardiovaskulárnych príhod. Je vysoko účinná a dobre tolerovaná aj u komplikovaných prípadov, akým bol náš pacient opísaný v predkladanej kazuistike. Efekt aplikácie lieku bol badateľný už po prvom mesiaci a aj po takmer 2 rokoch terapie pretrváva výrazný signifikantný posun lipidogramu k normálnym hodnotám. Podmienkou hradenej liečby je splnenie tried indikačných obmedzení pre alirokumab a dobrá spolupráca zo strany pacienta.

Literatúra

1. DUKÁT A.: „Intolerancia statínov a možnosti prevencie“. *Interná medicína* 2015; 15(6): 273–276.
2. UHLIAR, R.: „Rok klinickej praxe na Slovensku“. <https://www.meditrend.sk/wp-content/uploads/2018/01/Abstrakt-Alirokumab-rok-klinickej-praxe-na-Slovensku.pdf>

3. ODYSSEY OUTCOMES: „Alirocumab Cuts CV Events, All-Cause Death Post-ACS“:
https://www.medscape.com/viewarticle/893754#vp_1
4. ČEŠKA R., VOTAVOVÁ, L.: „Alirokumab ve světle studií“. *AtheroRev* 2016, 1(2), str. 93-99
5. FÁBRYOVÁ, L.: „Inhibitory PCSK9 v manažmente pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom – efektívna liečba na dosah“. *AtheroRev* 2016, 1(1), str. 42-48
6. FÁBRYOVÁ, L.: „Novinky v ESC/EAS odporúčaniach 2019 pre manažment dyslipidémií“. *Prehľadové články. Via Practica* 2019, 16(6), str.242-246, www.solen.sk

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