

Liečba hypercholesterolémie inhibítorom PCSK9 alirokumabom u vysoko rizikovej pacientky s diabetickou kardiomyopatiou

MUDr. Michal Daniš

Interná ambulancia Trebišov

Úvod

Etiológia aterosklerózy u pacientov s diabetes mellitus je multifaktoriálna a ochorenie sa vyvíja niekoľko rokov pred stanovením diagnózy diabetes mellitus (DM). Vyše 50 % novodiagnostikovaných diabetikov má už prítomnú ischemickú chorobu srdca. Riziko aterosklerotických príhod je u diabetikov dva- až štyrikrát vyššie v porovnaní s nediabetickou populáciou. Aterosklerotické komplikácie sú u 65 % diabetikov príčinou úmrtia (55 % kardiovaskulárne a 10 % cerebrovaskulárne príčiny). Diabetes mellitus 2. typu zvyšuje riziko manifestácie aterosklerotických komplikácií prostredníctvom početných metabolických mechanizmov asociovaných so skupinou rizikových faktorov známych ako metabolický syndróm.¹



Diabetická dyslipidémia je charakterizovaná vysokou hladinou plazmatických triglyceridov (TG) a časticami lipoproteínového cholesterolu s nízkou hustotou (LDL-C) a nízkym obsahom lipoproteínového cholesterolu s vysokou hustotou (HDL-C). Jedinci s dyslipidémiou majú vysoké 10-ročné riziko aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (*Atherosclerotic Cardiovascular Disease/ASCVD*) a majú byť manažovaní zmenou životného štýlu a užívaním hypolipidemík.

Dyslipidémia je bežne charakterizovaná zvýšenými koncentráciami LDL-C a nízkou hladinou HDL-C.² Tieto charakteristiky sa tiež považujú za dôležité kardio-metabolické rizikové faktory, zvyšujú riziko makrovaskulárnych a mikrovaskulárnych komplikácií u diabetu 2. typu pre rozvoj kardiovaskulárnych ochorení.³ Dyslipidémia pozostávajúca z vysokých hladín LDL-C, TG a nízkeho HDL-C je široko uznávaný lipidový vzorec, ktorý je často spojený s rozvojom koronárnej choroby srdca. Štúdia naznačila, že dyslipidémia u diabetických pacientov by sa mala liečiť v rámci primárnej prevencie s rovnakou intenzitou, aká sa odporúča pre sekundárnu prevenciu u pacientov s kardiovaskulárnym ochorením ešte pred jeho rozvojom. Prísne dodržiavanie liečby je nevyhnutné na využitie maximálneho prínosu terapie. Zmeny životného štýlu prispievajú k zníženiu LDL-C, TG, krvného tlaku, glukózy a telesnej hmotnosti, môžu zvyšovať hladinu HDL-C a sú významným doplnkom medikamentózneho terapie.⁴

Zvýšená hladina aterogénneho cholesterolu sa považuje za hlavnú príčinu aterosklerózy, kľúčového základného procesu, ktorý prispieva k väčšine aterosklerotických kardiovaskulárnych ochorení (ASCVD). Preto sa odporúča zníženie zvýšených hladín aterogénneho cholesterolu na zníženie ASCVD a možno ho dosiahnuť znížením aterogénneho cholesterolu prostredníctvom viacerých spôsobov vrátane životného štýlu a farmakologickej liečby. Intenzita terapie na zníženie rizika by mala byť individualizovaná na základe absolútneho rizika pacienta pre príhodu ASCVD a pri hodnotení potenciálnych prínosov a rizík terapií na zníženie rizika by sa malo zväžiť strednodobé aj dlhodobé/celoživotné riziko.⁵ Súčasne sa odporúča manažment nelipidových rizikových faktorov ASCVD, najmä korekcia vysokého krvného tlaku, vylúčenie fajčenia, dôsledná liečba diabetes mellitus a redukcia hmotnosti u obéznych pacientov.

Kazuistika

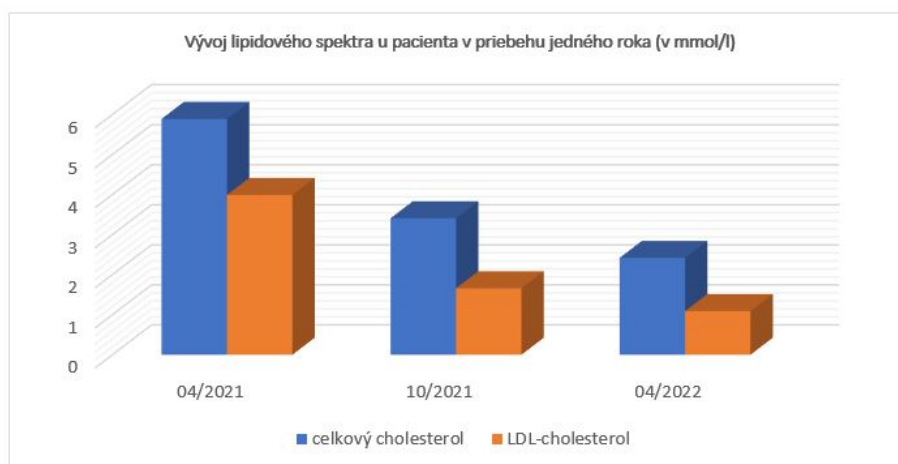
V ďalšom texte uvádzame príklad efektívneho manažmentu dyslipidémie u pacientky s diabetom 2. typu s hypercholesterolémiou pri intolerancii statínov a ezetimibu. 69-ročná žena s diabetes mellitus 2. typu v štádiu chronických komplikácií bola opakovane hospitalizovaná pre akcelerovanú artériovú hypertenziu so súčasným chronickým zlyhaním ľavej komory, s dokumentovanými aterosklerotickými zmenami na karotídach a poškodenými srdcovými chlopnami. Pacientka je liečená na artériovú hypertenziu a hypercholesterolémiu od roku 2015. V tom čase bola jej hmotnosť 87 kg, výška 170 cm (BMI = 29,8 kg/m²) a krvný tlak 140/90 mmHg. Mala sedavý životný štýl, prejavovala sa nešpecifickými sťažnosťami na únavu a nedostatok celkového pocitu pohody. Pacientka má pozitívnu rodinnú anamnézu kardiovaskulárnych ochorení: otec zomrel na infarkt myokardu, mladší brat mal pred 5 rokmi ischemickú cievnu mozgovú príhodu a navyše matka a staršia sestra mali diabetes 2. typu. Po začatí liečby atorvastatínom došlo k miernemu poklesu hladín HDL-C a TG, liečbu pacientka netolerovala pre myalgie a celkovú slabosť, po ich vysadení došlo k ústupu ťažkostí, avšak došlo ku vzostupu lipidov. Pre vysoké kardiálne riziko pri vysokej hladine LDL-C bol do hypolipidemicko-terapie nasadený ezetimib v dávke 10 mg/deň, avšak pre výrazné dyspeptické ťažkosti a pocit nauzey ho pacientka užívala s prestávkami, pričom po jeho vysadení došlo k ústupu ťažkostí.

Iniciálnym krokom manažmentu aterogénnej dyslipidémie u diabetu 2. typu sú zmeny životného štýlu vrátane zvýšenej fyzickej aktivity a diétnych úprav.⁵ V našom prípade, keď sa upravil životný štýl a súčasne bola dodržiavaná liečba podľa odporúčania lekára, hladiny LDL-C sa upravili. Pacientke bol indikovaný fenofibrát v dávke 145 mg, ktorý dobre tolerovala. Fibráty majú významný vplyv na reverzný transport cholesterolu, významne znižujú hladinu triacylglycerolov, stredne znižujú celkový a LDL-cholesterol a zvyšujú hladinu HDL-cholesterolu. V našom prípade sa tento efekt liečby potvrdil.

Následné ultrasonografické vyšetrenie extrakraniálnych a intrakraniálnych ciev dokumentovalo aterosklerotické zmeny vľavo na ACC smerom do ACI do 40 %, vpravo 30 %. V apríli 2021 bol celkový

cholesterol 5,89 mmol/l a LDL cholesterol 3,99 mmol/l. Preto bol k fenofibrátu pridaný inhibítor PCSK9 alirokumab. Bol podávaný každé dva týždne subkutánne v dávke 150 mg. Po 6, resp. 12 mesiacoch liečby bolo zistené významné zníženie hladín celkového cholesterolu (3,41 resp. 2,42) a LDL-C (1,66 resp. 1,09 mmol/l). Aplikácia lieku prebieha bez lokálnych komplikácií. Pacientka v súčasnosti užíva liečbu pravidelne. Liečbu hodnotí veľmi pozitívne, želá si zotrvať na danej liečbe.

Graf č.1: Vývoj lipidového spektra u pacienta po začatí liečby inhibítormi PCSK9 alirokumabom v priebehu jedného roka



Záver

Táto kazuistika dokazuje dobrý efekt monoklonálnej protilátky alirokumabu na pokles hladiny LDL-cholesterolu. Liek má priaznivý bezpečnostný profil, je dobre tolerovaný pacientami, čo zvyšuje compliance k liečbe u pacientky s predchádzajúcou intoleranciou hypolipidemík.

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, čím významne znižuje kardiovaskulárne riziko. U tejto pacientky napriek predchádzajúcemu zlyhaniu hypolipidemieckej liečby pre závažné nežiaduce účinky bola compliance s liečbou alirokumabom dobrá. Toho času je pacientka liečená alirokumabom v dávke 300 mg raz mesačne, čo ešte viac prispelo k jej spokojnosti.

Literatúra

1. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 160–178
2. Mooradian AD (2009) Dyslipidemia in type 2 diabetes mellitus. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 5: 150-159.
3. Farmer JA (2008) Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *CurrDiab Rep* 8: 71-77.
4. Kataokam Y, Uno K, Nicholls SJ (2011) Management of Dyslipidemia in Patients with Diabetes. *US Endocrinol* 7: 40–45
5. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, Orringer CE, Bays HE, et al. (2014) National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – executive summary. *J Clin Lipidol* 8: 473-488.
6. American Diabetes Association, Bantle JP, Wylie-Rosett J, Albright AL, Apovian CM, et al. (2008) Nutrition recommendations and interventions for diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 31 Suppl 1: S61-S78.

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

