Benefit liečby alirokumabom u pacientky vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku

MUDr. Zuzana Polcová
Diabetologická ambulancia Žiar nad Hronom

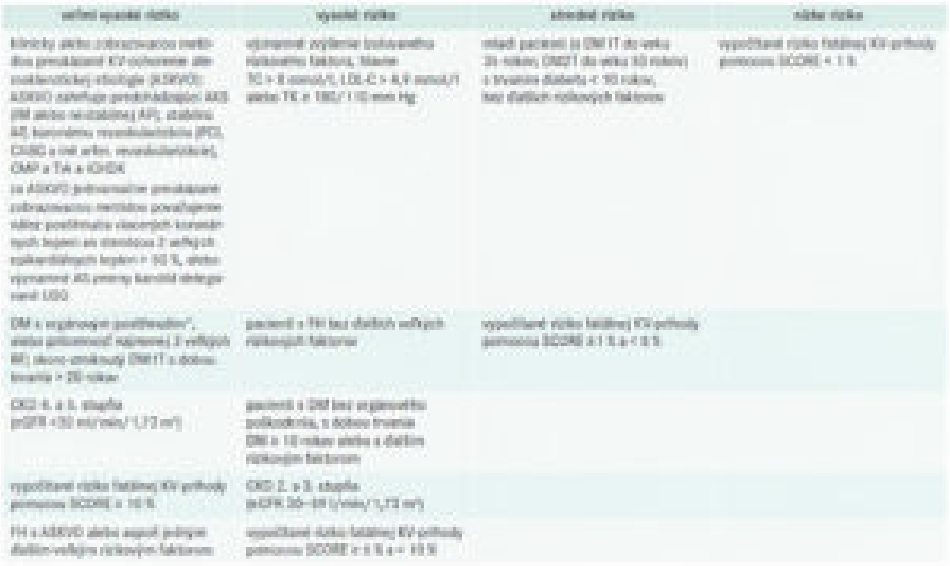
Úvod

Aterosklerotický podmienené kardiovaskulárne ochorenia (AS KVO) predstavujú dominantnú príčinu morbidity a mortality našich pacientov,[1] preto je práve manažment dyslipoproteinémií ako jedného z hlavných rizík rozvoja AS KVO jednou z priorít internistických lekárskych odborov.

Prítomnosť ochorenia diabetes mellitus (DM) vo všeobecnosti predstavuje vyše dvojnásobné riziko kardiovaskulárnych príhod nezávisle od iných rizikových faktorov.[2,3]

Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika (KVR) zaraďuje pacientov s DM minimálne do stredného rizika, pričom ide o mladých pacientov s DM1T do veku 35 rokov a DM2T do veku 50 rokov s trvaním diabetu menej ako 10 rokov bez ďalších rizikových faktorov. Pri prítomnosti aspoň jedného rizikového faktora s trvaním DM vyše 10 rokov je pacient už vo vysokom KVR. V prípade veľmi vysokého KVR majú pacienti dokázané KVO AS etiológie, resp. pacienti s DM majú orgánové postihnutie alebo prítomnosť najmenej troch veľkých rizikových faktorov, resp. skoro vzniknutý DM1T s dobou trvania vyše 20 rokov. (***tab 1***).

Tabuľka č.1: Stratifikácia kardiovaskulárneho rizika (upravené podľa 4)



Hladiny LDL-C by sme mali čo najviac znížiť, aby sme zabránili rozvoju KV ochorení najmä u pacientov s vysokým a veľmi vysokým KV rizikom. Pacienti zaradení do uvedených kategórií rizika by mali dosahovať nasledujúce cieľové hodnoty pre LDL-C: Pre pacientov s veľmi vysokým rizikom je cieľová hodnota LDL-C < 1,4 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. U vysokorizikových pacientov je cieľ LDL-C < 1,8 mmol/l a najmenej 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. V prípade pacientov v strednom KV riziku je cieľ LDL-C < 2,6 mmol/l.

Znižovanie LDL-C je naším primárnym liečebným cieľom. V súčasnosti máme dostatok vedomostí o tom, že zníženie rizika je priamo úmerné rozsahu redukcie LDL-C. Tieto ciele posilňujú názor, že čím nižší je LDL-C, tým účinnejšia je prevencia KV ochorení u týchto vysoko rizikových pacientov. (5)

Vo farmakoterapii majú primárne postavenie statíny, pri nedosahovaní cieľových hladín LDL-C ich intenzifikácia a následne prechod na kombinovanú terapiu najprv s ezetimibom a potom s iPCSK9 (inhibítor proproteín konvertáza subtilizín kexín typ 9). V prípade intolerancie statínov sa ezetimib a iPCSK9 stávajú prvou voľbou farmakologickej liečby.

Odporúčania na liečbu dyslipidémií na Slovensku však iPCSK9 štandardne zaraďujú až do tretej línie liečby za statínmi a ezetimibom s nutnosťou vopred žiadať o jej schválenie, čo v praxi často znamená oneskorenie iniciácie tejto liečby.

Inhibítory PCSK9 sú inovatívnou liečbou hyper-LDL-cholesterolémie. Jedným zo zástupcov iPCSK9 je alirokumab. Je to plne humánna monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá má vysokú afinitu a zároveň špecificitu ku PCSK9. PCSK9 svojou prítomnosťou na LDL-receptoroch na povrchu hepatocytov výrazne podporuje ich internalizáciu. Inhibícia PCSK9 je preto sprevádzaná zvýšenou expresiou LDL-receptorov, a teda zvýšeným vychytávaním LDL-častíc z krvného obehu. Výsledkom je pokles nielen LDL-cholesterolu, ale i celkového cholesterolu.

Alirokumab sa v liečbe používa ako 75 mg a 150 mg subkutánna injekcia podávaná raz za dva týždne alebo ako 300 mg subkutánna injekcia podávaná jedenkrát mesačne.

Podávanie iPCSK9 má za následok redukciu koncentrácií LDL-cholesterolu (LDL-C) minimálne o 50 %, ak je to jediná aplikovaná liečba. Ak je však iPCSK9 podávaný ako súčasť komplexnej liečby spolu so statínom a ezetimibom, pokles koncentrácií LDL-C môže dosiahnuť až 85 %. Výrazný pokles hladiny LDL-cholesterolu a ďalších aterogénnych lipoproteínov vplyvom iPCSK9 je preukázateľne spojený so zlepšením prognózy a so znížením rizika KV príhody, ako ukázala štúdia FOURIER u pacientov s chronickými formami aterosklerózy[6] a štúdia ODYSSEY OUTCOMES u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom.[7]

V nasledujúcej kazuistike by som rada predstavila pacientku, ktorá sa z pohľadu KV rizika nachádza

v kategórii veľmi vysokého a na liečbe alirokumabom sa jej podarilo dosiahnuť pokles koncentrácií LDL-C o vyše 50 %.

Popis kazuistiky

Ide o 57-ročnú pacientku, ktorú všeobecný lekár odoslal do diabetologickej ambulancie za účelom manažmentu hyperlipidémie. Z anamnézy je pacientka hypertonička s koronárnou chorobou srdca, paroxyzmálnou fibriláciou predsiení na antikoagulačnej liečbe, má popísanú 40 % stenózu artérie carotis interna vpravo, prekonala ischemickú cievnu mozgovú príhodu a je v sledovaní neurológa aj pre myotonickú dystrofiu. Práve táto diagnóza ju limitovala v intenzifikácii liečby statínmi. Elevovaný enzým kreatínkináza (CK) má pacientka dlhodobo popri neurologickom ochorení, podanie malých dávok statínu v minulosti viedlo k ďalšiemu vzostupu CK, preto sú statíny u pacientky kontraindikované. Pacientka rovnako netolerovala ezetimib pre dyspeptické ťažkosti. Pri prijatí pacientky do ambulantnej starostlivosti bola bez hypolipidemickej liečby, v laboratórnych parametroch sme zaznamenali vysoké hodnoty v lipidograme, konkrétne celkový cholesterol 6,68 mmol/l, LDL-C 4,20 mmol/l, HDL 2,16 mmol/l, TAG 1,72 mmol/l, mierna hepatopatia AST 1,2 ALT 1,0 , CK 14 µkat/l , FPG 7,1 mmol/l.

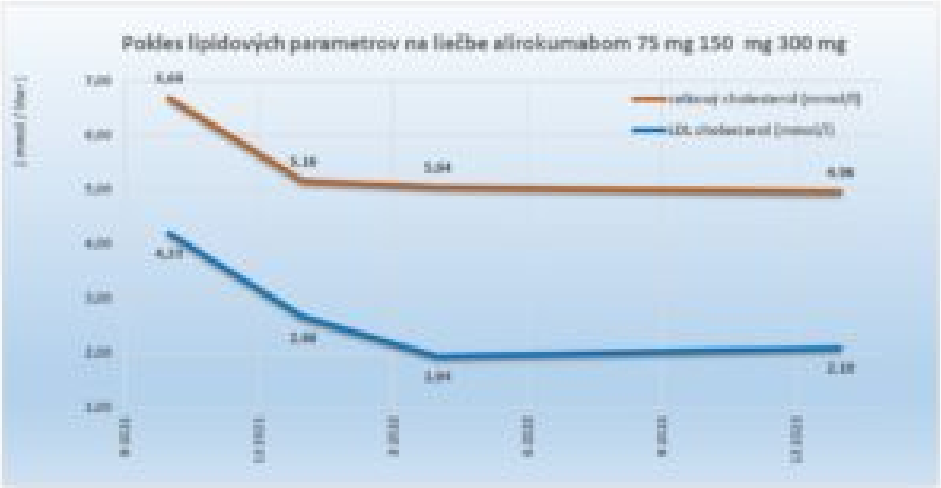
Opakovane sa potvrdila hyperglykémia nalačno nad 7 mmol/l, svedčiaca pre novovzniknutý diabetes mellitus, ktorý bol nastavený zatiaľ len na liečbu diabetickou diétou. Z antropometrických parametrov bola pacientka s hmotnosťou 79 kg a výškou 164 cm, body mass index v pásme nadhmotnosti.

Po vyhodnotení rizikových faktorov sa pacientka nachádzala vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku, pričom cieľové hodnoty LDL-C sú u pacientky < 1,4 mmol/l, či minimálne 50 % redukcia oproti východiskovým hodnotám LDL-C. Pacientka bola indikovaná na podávanie iPCSK9. Pacientka bola motivovaná a kompliantná aj k režimovým a diétnym opatreniam. Po predchádzajúcom schválení zdravotnou poisťovňou sme iniciovali liečbu alirokumabom v sile 75 mg 2 x za mesiac. Pacientka bola edukovaná sestrou na obsluhu pera na subkutánne podávanie alirokumabu, čo zvládla bez ťažkostí. Po úvodných dvoch mesiacoch sme zaznamenali pokles v hodnotách lipidogramu S_CHOL 5,16 mmol/l, LDL 2,66 mmol/l, S_HDL 2,18 mol/l, S_TAG 2,36 mmol/l , čo predstavovalo pokles LDL o 35 % už po dvoch mesiacoch.

V nasledujúcich 7 mesiacoch sme pokračovali v sile 150 mg 2 x mesačne. Po ďalšej polročnej laboratórnej kontrole sme zaznamenali ďalšie zlepšenie výsledkov, konktrétne S_CHOL 5,04 mmol/l, S_LDL 1,94 mmol/l, S_HDL 2,14 mol/l, S_TAG 2,12, čo predstavovalo pokles LDL o vyše 50 %.

Vzhľadom na vyššie uvedené výsledky klinických štúdií sme sa rozhodli pokračovať v podávaní alirokumabu 300 mg raz mesačne. Po nasledujúcom polroku pretrvávali podobné hodnoty lipidogramu , konkrétne S_CHOL 4,96 mmol/l, S_LDL 2,21 mmol/l, S_HDL 2,35 mol/l, S_TAG 1,92 mmol/l, CK 10,57 µkat/l pri základnom neurologickom ochorení. (***graf č.1***)

Graf č.1: Úprava lipidov na liečbe alirokumabom



Môžeme skonštatovať, že pacientka na monoterapii alirokumabom vzhľadom na intoleranciu statínov a ezetimibu dosiahla 50 % pokles hladín LDL-C. Pacientku sme edukovali o nutnosti pokračovať v dodržiavaní hypolipidemickej diéty, nakoľko posledný odber bol tesne po vianočných sviatkoch, keď si treba priznať, že väčšina pacientov na nejakú dobu upustí od nastavených diétnych pravidiel, a preto má daná liečba pre pacientku potenciál ďalšieho poklesu LDL-cholesterolu a prínos v ďalšej redukcii KV rizika.

Záver

Na záver môžem zhrnúť, že biologická liečba iPCSK9 nám poskytuje vynikajúcu možnosť efektívneho a rýchleho poklesu hladín LDL-C, a tak zníženia KV rizika našich pacientov a predĺženia ich života. Naša pacientka je s danou liečbou spokojná, podávanie liečby 1 x mesačne považuje za jednoduché a je si vedomá benefitov, ktoré jej liečba alirokumabom poskytuje.

Literatúra

1. *World Health Organization. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.*
2. *Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. [Emerging Risk Factors Collaboration]. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375(9733): 2215–2222. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/S0140–6736(10)60484–9.>. Erratum in Lancet 2010; 376(9745): 958. Hillage, H L [corrected to Hillege, H L].*
3. *Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2020; 41(2): 255–323. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.*
4. *Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019; 290: 140–205. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>. Erratum in Erratum to "2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk" [Atherosclerosis 290 (2019) 140–205]. [Atherosclerosis. 2020]. Corrigendum to "2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk" [Atherosclerosis 290 (2019) 140–205]. [Atherosclerosis. 2019].*
5. *Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459-2472.*
6. *Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017; 376(18): 1713–1722. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/ NEJMoa1615664>.*
7. *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. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>.

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

Páčil sa Vám článok?

Stiahnuť článok