

Postavenie alirokumabu v liečbe závažnej hyperlipidémie u polymorbídnej pacientky

MUDr. Oľga Šramková

*Všeobecná kardiologická ambulancia, Kardiologické oddelenie
Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb, Banská Bystrica*

Abstrakt

Kazuistika popisuje 77-ročnú polymorbídnu pacientku s dyslipoproteinémiou, arteriálnou hypertenziou, ischemickou chorobou srdca, po prekonanom infarkte myokardu, s permanentnou fibriláciou predsiení, s hemodynamicky závažnou trikuspidálnou regurgitáciou, stredne významnou mitrálnou regurgitáciou, po prekonaní hypertyreózy, s chronickým obličkovým ochorením, s chronickým žilovým ochorením dolných končatín, ktorá netolerovala statín pre myalgie svalstva dolných končatín a liečba ezetimibom bola bez výraznejšieho efektu na pokles lipidov. Po pridaní inhibítora PCSK9 alirokumabu bol zaznamenaný výrazný pokles LDL-cholesterolu, ktorý pretrváva už vyše roka. Pacientka liečbu veľmi dobre toleruje a klinicky je stabilizovaná v obraze svojich chronických ochorení.

Úvod

Základom hypolipidemickej liečby v súčasnosti sú statíny, ktoré majú jednoznačne najviac údajov v medicíne dôkazov. Liečba statínmi významne ovplyvnila morbiditu i mortalitu u pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Avšak aj pri liečbe statínom (dokonca aj pri jej intenzifikovanej forme) stále ostáva u pacientov neuspokojivo vysoké reziduálne kardiovaskulárne riziko. To znamená, že až celé tri štvrtiny pacientov, hoci sú liečené statínom, v nasledujúcich piatich rokoch predsa len dostanú závažnú kardiovaskulárnu príhodu, alebo zomrú na jej následok. U vysoko rizikového pacienta napriek liečbe ďalej progreduje proces aterotrombózy s jej závažnými následkami. Napriek možnostiam, ktoré priniesli v liečbe dyslipidémií statíny, táto liečba má stále svoje limitácie, ktoré predstavujú dva okruhy problémov: sám pacient (napr. intolerancia statínov) a samotná liečba (napr. nedosiahnutie požadovaných cieľových hodnôt LDL-C). Z tohto dôvodu sa neustále hľadajú ďalšie možnosti na ovplyvnenie hladiny LDL-C, či už v monoterapii, alebo v kombinovanej hypolipidemickej liečbe so statínom. Významný progres v hypolipidemickej liečbe pre najrizikovejšiu skupinu pacientov kardiakov predstavuje zavedenie biologickej liečby do klinickej praxe.¹⁻²

Dyslipidémia je jedným z kľúčových faktorov KV ochorení a LDL-cholesterol ostáva primárnym liečebným cieľom. V súčasnosti sa zdôrazňuje, že redukcia rizika aterosklerotického kardiovaskulárneho ochorenia (ASKVO) je závislá od veľkosti poklesu LDL-C. Dôraz sa kladie na minimálne 50 % redukciiu hladiny LDL-C u pacientov v kategórii veľmi vysokého a vysokého rizika, nadradene nad cieľovou hodnotou, aj keby menšie zníženie viedlo k dosiahnutiu cieľových hodnôt LDL-C. Manažment dyslipidémie u pacientov s vysokým KV-rizikom však vyžaduje aj vývoj nových postupov. Táto nutnosť vyplýva z nemožnosti dosiahnuť cieľové hodnoty lipidov u množstva pacientov pri liečbe konvenčnými hypolipidemikami. Podľa viacerých pozorovaní totiž dosiahneme odporúčané ciele lipidov iba u 60 – 70 % pacientov vo vysokom KV-riziku aj napriek terapii maximálne tolerovanými intenzívnymi dávkami statínov. Našťastie v posledných rokoch máme k dispozícii ďalšie liečebné modalities, ktoré predstavujú inhibítory PCSK9, v súčasnosti je v klinickom použití alirokumab a evolokumab, ktoré dokázali spoľahlivé zníženie LDL-cholesterolémie a čo je najdôležitejšie, majú potenciál znížiť KV-mortalitu u pacientov s anamnézou predchádzajúceho ASKVO.³

Popis samotného prípadu: žena E. B. (1943)

RA: pozitívna rodinná anamnéza kardiovaskulárnych ochorení (otec zomrel na IM ako 65-ročný), tri deti sa liečia na arteriálnu hypertenziu,

OA: ischemická choroba srdca, algická forma CCS II, NYHA II, jednocievne postihnutie, stav po STEMI spodnej steny s PCI RCA s implantáciou stentu (03/2007), re-koronarografické vyšetrenie na konzervatívny postup (10/2019), triskuspidálna regurgitácia hemodynamicky významná ponechaná na konzervatívny postup vzhľadom na vysoké operačné riziko, mitrálna regurgitácia stredne významná, permanentná fibrilácia predsiení, v minulosti opakované s realizovanou kardioverziou, aktuálne už ponechanou na kontrolu prevodu pre progresiu kardiálneho ochorenia, sekundárna artérová hypertenzia 3. st. ESC/ESH – renovaskulárna, stav po renálnom stentingu RA 1. dx (07/2017), re-stenóza AR I. dx, na konzervatívny postup, hyponatriémia bez zistenia príčiny, pravdepodobne po diuretikách, hepatopatia na liečbe statínmi – po ich vynechaní úprava hepatálnych parametrov do normálu, sekundárny Sjögrenov sy, varixy predkolení – stav po flebotrombóze ľavého predkolenia, GERD, sklzná hiátová hernia, vyšetrením CT mozgu verifikované chronické ischemické zmeny, leukoaraióza (malé ložiskové lézie CNS, negat EEG 2013), polyneuropatický syndróm dolných končatín (motorická forma), úzkostne-depresívna porucha, chronický vertebrogénny algický syndróm, prekonaná hypertyreóza v sledovaní endokrinológa, USG vyšetrením karotíd a karotického riečiska verifikované okrajové sklerotické zmeny t. č. bez hemodynamicky významnej stenózy (09/2020), chronická tubulointersticiálna nefritída, po ortostatickej synkope v minulosti, nefajčiarka, alkohol neguje.

V pravidelnej medikácii má pacientka dabigatranetexilát, kandesartan, bisoprolol, furosemid, ezetimib, pantoprazol, tiamazol. Pacientka nie je obézna, pri výške 163 cm má hmotnosť 54 kg, teda BMI: 20 kg/m² v medziach normy. Dlhodobo sledujeme laboratórne výsledky cholesterolu u pacientky, hlavne z dôvodu prekonaného infarktu myokardu:

06/2019: celk. cholesterol 8,27 mmol/l, LDL 5,59 mmol/l.

07/2019: celk. cholesterol 7,88 mmol/l, LDL 4,94 mmol/l.

Cielenou anamnézou zisťujeme, že pacientka v minulosti statíny netolerovala z dôvodu myalgii dolných končatín, preto bola ponechaná bez akejkoľvek hypolipidemickej liečby. Odporúčali sme najskôr nízkotukovú diétu na 3 mesiace s následnou kontrolou lipidogramu. Hodnoty lipidov boli bez zlepšenia, ešte v ľahkej progresii oproti úvodným: **10/2019: celk. cholesterol 8,40 mmol/l, LDL 5,19 mmol/l.**

Sumár výsledkov vyšetrení v priebehu 15 mesiacov (mmol/l)		
06/2019	CHOL 8,27 mmol/l	LDL 5,59 mmol/l
07/2019	CHOL 7,88 mmol/l	LDL 4,94 mmol/l
10/2019	CHOL 8,40 mmol/l	LDL 5,19 mmol/l
01/2020	CHOL 5,36 mmol/l	LDL 2,85 mmol/l
07/2020	CHOL 3,76 mmol/l	LDL 1,98 mmol/l
09/2020	CHOL 6,19 mmol/l	LDL 3,55 mmol/l

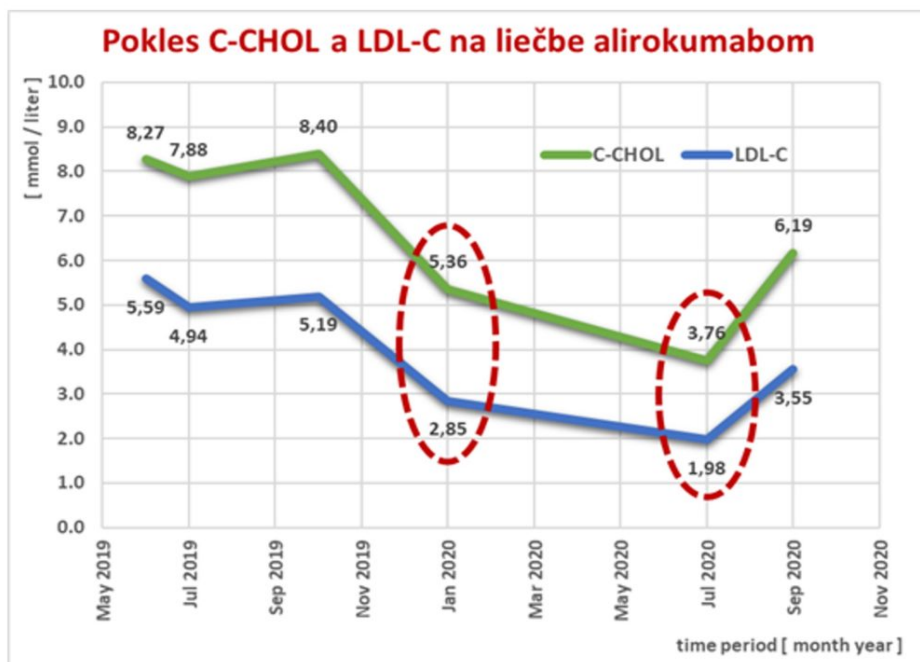
Vzhľadom na udávanú intoleranciu statínov sme pacientke pridali do liečby ezetimib. Tolerancia liečby bola dobrá, avšak vzhľadom na pretrvávajúcu zvýšenú hodnotu LDL-cholesterolu aj napriek liečbe ezetimibom sme sa rozhodli, požiadať poisťovňu o schválenie biologickej liečby inhibítorom PCSK9 aliokumabom. Pacientka spĺňala indikačné obmedzenie v skupine B indikačného obmedzenia. Liečba bola schválená v dávke 150 mg s. c. každých 14 dní v úvode na obdobie 3 mesiacov. Kontrolný lipidogram na liečbe aliokumabom:

01/2020: celk. cholesterol 5,36 mmol/l, LDL 2,85 mmol/l, HDL 1,89 mmol/l, Tg 1,98 mmol/l.
07/2020: celk. cholesterol 3,76 mmol/l, LDL 1,98 mmol/l, HDL 1,58 mmol/l, Tg 1,37 mmol/l..

Pokračujúcu liečbu schválila regionálna revízná lekárka do marca 2021, pacientka pokračuje aj v liečbe ezetimibom.

Poslednú laboratórnu kontrolu lipidov mala pacientka v septembri 2020, keď bola prijatá na oddelenie kardiológie v SÚSCCH Banská Bystrica v akútnom režime pre synkopy, dyspnoe a výrazné búšenie srdca vzniknuté cca 4 týždne predtým – stav bol uzatvorený ako synkopa ortostatickej etiológie s eventuálnou úvahou o možnosti implantácie slučkového rekordéra v budúcnosti v prípade recidívy synkopy, pacientka mala pri prijatí recidívu rýchlej fibrilácie predsiení, ktorá bola vzhľadom na progresiu kardiálneho ochorenia ponechaná na kontrolu prevodu, v tomto smere jej bola upravená liečba betablokátorom. Pacientka v tomto období samovoľne vynesla liečbu aliokumabom, po čom hodnoty lipidov stúpili pri absencii podania 1 balenia biologickej liečby: celk. cholesterol 6,19 mmol/l a LDL 3,55 mmol/l (Tg a HDL norma) – čo poukazuje na urgentnú potrebu pokračovať v ďalšej hypolipidemickej liečbe PCSK9 inhibítorom.

Graf č. 1: Pokles C-CHOL a LDL-C na liečbe aliokumabom



Od hospitalizácie v septembri 2020 preto pacientka zodpovedne pokračuje v liečbe aliokumabom, klinicky je bez nových ťažkostí, zatiaľ bez výskytu ďalšej KVS príhody. Pokračujeme v subkutánnom podávaní 150 mg dávky aliokumabu každé dva týždne, kontrolné odbery sú plánované na február 2021.

Diskusia

V ekonomicky vyspelých krajinách, nevynímajúc Slovenskú republiku, predstavujú kardiovaskulárne ochorenia vážny verejno-zdravotný problém, pričom sa odhaduje, že polovica kardiovaskulárnych úmrtí je v dôsledku aterosklerózy v koronárnom a cerebrovaskulárnom riečisku. V širokom spektre rizikových faktorov vzniku a rozvoja aterosklerózy je dyslipoproteínémia jedna z jej najzávažnejších príčin. Inhibítory PCSK9 (proteín-konvertázy subtilizín/kexín typ 9) proteínu, ktorý zodpovedá za degradáciu receptorov pre LDL-partikuly na povrchu hepatocytu, predstavujú dnes efektívnu možnosť zníženia hladín LDL-cholesterolu. Ide o enzým exprimovaný vo viacerých tkanivách a bunkových kultúrach. V pečeni je schopný viazať sa na LDL-R, a tak zabraňovať jeho následnej recyklácii a prezentácii na povrchu pečenných buniek. PCSK9 má za následok zníženie počtu LDL-receptorov a nedostatočné vychytávanie LDL-C z plazmy. Nevyhnutným dôsledkom je potom zvýšenie plazmatickej koncentrácie LDL. Účinnosť inhibítorov PCSK9 v znižovaní hladiny LDL-cholesterolu je veľmi významná. Výsledky klinických štúdií

uvádzajú zníženie LDL-cholesterolu v priemere o 50 – 60 % pri podávaní PCSK9 inhibítorov v kombinovanej farmakoterapii so statínmi či ezetimibom, ale rovnako účinné sú aj v monoterapii, čo potvrdzujú aj klinické skúsenosti, konkrétne prípad našej pacientky.³⁻⁴

Záver

Pridaním alirokumabu do hypolipidemickej liečby došlo u našej pacientky k výraznému efektu na pokles hladiny LDL-C. Dosiahli sme zníženie o vyše 60 % oproti východiskovej hodnote (07/2020 LDL 1,98 mmol/l) napriek nemožnosti kombinovať terapiu so statínmi, ktoré boli pre hepatopatiu a myalgie kontraindikované. Pri dávke 150 mg alirokumabu bola takmer dosiahnutá cieľová hodnota LDL-C, ktorá sa uvádza podľa najnovších lipidových odporúčaní pre diagnostiku a liečbu dyslipidémií podľa ESC/EAS zo septembra 2019.

Literatúra

- 1.Vohnout B., Bugáňová I.: Komentár k novým odporúčaniam pre manažment dyslipidémií a kardiovaskulárne riziko z pohľadu diabetes mellitus. *AtheroReview* 2020; 5(1): 16-20
- 2.Dukát A.: Inhibítory PCSK9 a postavenie evolokumabu v liečbe pacientov s hyperlipoproteinémiou. *Forum Diab* 2018; 7(1): 71-75
- 3.Češka R., Votavová L.: Alirokumab (Praluent®) ve světle studií. *AtheroRev* 2016; 1(2): 93-99
- 4.Solík P.: Novinky z ACC 2019 – subanalýzy z Odyssey Outcomes prezentované v New Orleans 18. 3. 2019
“Kazuistika je prípadom z reálnej klinickej praxe. Odpoveď na liečbu sa môže u konkrétneho pacienta líšiť.”