

Prínos liečby alirokumabom u pacienta s polyvaskulárnym ochorením

MUDr. Katarína Balážová

Stredoslovenský ústav srdcovo-cievnych chorôb a. s. Banská Bystrica

Abstrakt

V kazuistike opisujeme prípad pacienta s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej morbidity a mortality so závažnou koronárnou chorobou srdca, periférnym artériovým ochorením dolných končatín (PAO). U pacienta boli realizované opakované perkutánne revaskularizačné výkony na koronárnych artériách, ako aj na tepnách dolných končatín. V sekundárnej prevencii podávame intenzifikovanú statínovú liečbu v kombinácii s ezetimibom. Napriek tomu neboli dosiahnuté cieľové hodnoty LDL-cholesterolu. Neskôr bola indikovaná kombinovaná hypolipidemická liečba s inhibítorom PCSK9 alirokumabom v úvodnej dávke 75 mg. Pri tejto terapii bola preukázaná výrazná redukcia LDL-cholesterolu. V ďalšom ambulantnom sledovaní pacient bez výskytu nových kardiovaskulárnych príhod.

Kľúčové slová: dyslipidémia, kardiovaskulárne riziko, LDL-cholesterol, inhibítory PCSK9, morbidita, mortalita



Úvod

Riziko veľkých kardiovaskulárnych príhod (MACE) a úmrtia je veľmi vysoké u pacientov po nedávno prekonanom akútnom koronárnom syndróme (AKS). Riziko sa ešte výrazne zvyšuje u pacientov so

súčasným periférnym artériovým ochorením (PAO) alebo s cerebrovaskulárnym ochorením (CVO). V najnovších Odporúčaniach ESC/EAS pre manažment dyslipidémií z roku 2019 a Odporúčaniach pre KV prevenciu z roku 2021 je v liečebných stratégiách u pacientov s dyslipidémiou preferenčne uvádzaná nutnosť podávania kombinovanej hypolipidemickej liečby. U pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, s pretrvávajúcou vysokou hladinou LDL-cholesterolu aj napriek liečbe maximálne tolerovanými dávkami statínov v kombinácii s ezetimibom alebo u pacientov s neznášanlivosťou hypolipidemík sú uvedené inhibítory PCSK9 ako ďalšia terapeutická modalita.¹⁻³

Alirokumab je plne humánna monoklonálna IgG1 protilátka, ktorá má vysokú afinitu a zároveň i špecifitu ku PCSK9. Alirokumab opiera svoju terapeutickú účinnosť a bezpečnosť o medicínu dôkazov, ktorej podkladom sú výsledky veľkých klinických štúdií. PCSK9 svojou prítomnosťou na LDL-receptoroch na povrchu hepatocytov výrazne podporuje ich internalizáciu. Inhibícia PCSK9 je sprevádzaná zvýšenou expresiou LDL-receptorov, a teda zvýšeným vychytávaním LDL-častíc z krvného obehu. Výsledkom je pokles nielen LDL-cholesterolu, ale i celkového cholesterolu. V rámci subanalýzy štúdie Odyssey Outcomes sa skúmal benefit alirokumabu na MACE a úmrtie v závislosti od prítomného polyvaskulárneho ochorenia po recentnom AKS a súčasne s dyslipidémiou perzistujúcou aj napriek intenzifikovanej liečbe statínom. Subanalýza štúdie Odyssey Outcomes dokázala zásadný prínos alirokumabu u opisovaných pacientov. Podľa očakávania sa polyvaskulárne ochorenie spájalo s výrazne zvýšeným rizikom MACE i úmrtia. Aplikácia alirokumabu dané riziká výrazne znižovala, a to za trvale priaznivého bezpečnostného profilu. Liečba alirokumabom navyše znižovala výskyt infarktu myokardu typu 1 a typu 2, pričom výraznejší efekt liečby bol najmä u rozsiahlejších infarktov.¹⁻³

Pokles LDL-cholesterolu o 1 mmol/l redukuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu o 22 %. Inhibítory PCSK9 (alirokumab a evolokumab) dokážu efektívne znížiť hladinu LDL-cholesterolu k cieľovým hodnotám. Vykazujú aj dobrú dlhodobú bezpečnosť. Pri dosahovaní cieľových hodnôt treba zohľadňovať závažnosť kardiovaskulárneho rizika pacienta. Podľa záverov štúdie Odyssey Outcomes má alirokumab výrazný vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu u pacientov v sekundárnej prevencii. V najnovšie zverejnenej štúdii PACMAN-AMI v apríli 2022 na kongrese ACC vo Washingtone boli potvrdené pozitívne účinky alirokumabu na koronárnu aterosklerózu u pacientov s akútnym infarktom myokardu. Po pridaní k statínovej terapii došlo k regresii koronárneho plátu, k redukcii lipidového jadra a stabilizácii ateroplátu, a to už počas 52 týždňov užívania alirokumabu. Sledovanie bolo realizované sériovými multimodálnymi intrakoronárnymi zobrazovacími metódami IVUS, NIRS a OCT. Tieto dáta hovoria v prospech skorého začatia veľmi intenzívneho znižovania hladiny LDL-C u pacientov s akútnym IM.⁴

Kazuistika pacienta

Muž, 62 rokov, hmotnosť 81 kg, výška 178 cm, BMI 25,6 kg/m²

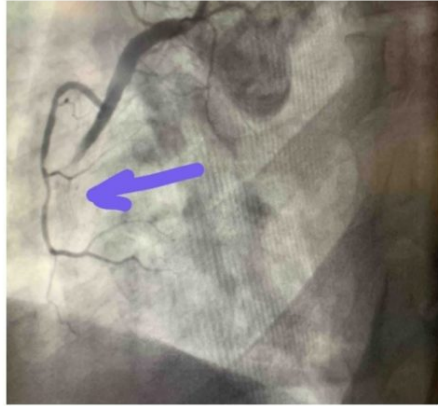
Polymorbídny pacient s koronárnou chorobou srdca, hypertoniak s dyslipidémiou, periférnym artériovým ochorením dolných končatín dlhodobo sledovaný v kardiologickej ambulancii. Pacient má pozitívnu rodinnú anamnézu (otec prekonal niekoľko srdcových infarktov vo veku do 60 rokov, zomrel na NCMP vo veku 72 rokov). V roku 2007 prekonal infarkt myokardu prednej steny a v máji 2012 akútny spodný STEMI so včasnou recidívou v júli 2012. Koronarografiou bolo verifikované viacnásobné postihnutie riešené opakovanými angioplastikami na ľavej (LKA) aj pravej koronárnej artérii (PKA) v rokoch 2007, 2009 a 2012. Pacient má závažné periférne artériové ochorenie dolných končatín, je po viacerých perkutánných revaskularizačných výkonoch na tepnách dolných končatín (2009 – 2011) – AFS obojstranne, vpravo s pretrvávaním dobrého efektu po intervencii, vľavo dlhodobo s limitujúcimi kladikáciami – s nálezom výrazne kalcifikovanej oklúzie AFS 1. sin v celom priebehu (vrátane krátkeho stentu v strednej tretine AFS) a PI segmentu AP. Vzhľadom na charakter lézie a gracilnú cievu nie je nález vhodný na endovaskulárne riešenie, v pláne ostáva chirurgická rekonštrukčná operácia – F-P bypass.

Ide o pacienta s kombinovanou dyslipidémiou, u ktorého sú podľa anamnézy minimálne od roku 2007 prítomné zvýšené hodnoty lipidov, pričom v hypolipidemickej liečbe dlhodobo užíva atorvastatín v maximálnej dávke 80 mg a ezetimib 10 mg, avšak naďalej pri nedostatočnom efekte zníženia hladín

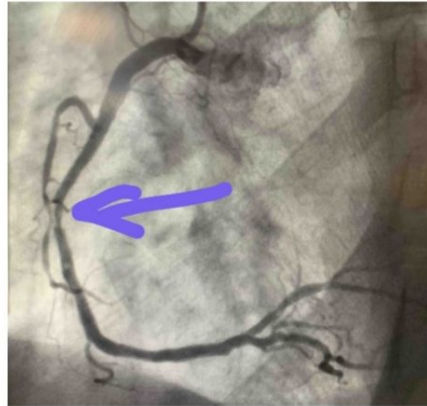
lipidov:

- 11/2018 S_CHOL 7,14 mmol/l, S_LDL 4,75 mmol/l, S_HDL 1,37 mmol/l, S_TAG 3,08 mmol/l
- 06/2019 S_CHOL 6,70 mmol/l, S_LDL 3,81 mmol/l, S_HDL 0,99 mmol/l, S_TAG 4,19 mmol/l

Obr. 1: Akútny trombotický uzáver v intrakoronárnom stente. PKA vodičom

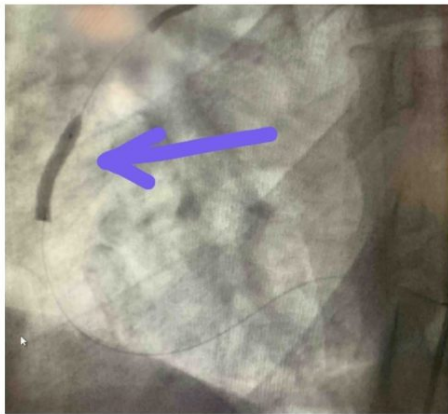


Obr. 2: Trombus v intrakoronárnom stente viditeľný po spriechodnení tepny

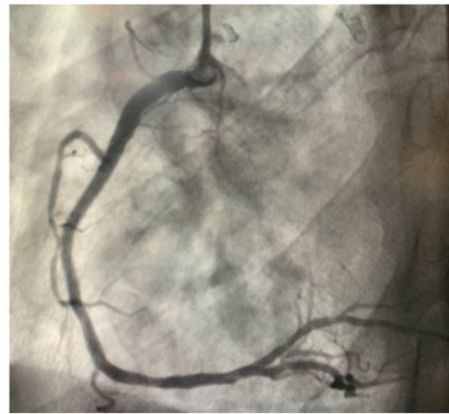


* Archív SÚSCCH a. s. Banská Bystrica

Obr. 3: Rozdilovaný angioplastikový balón v mieste lézie



Obr. 4: Pravá koronárna artéria po úspešnej angioplastike



* Archív SÚSCCH a. s. Banská Bystrica

Obr. 5: Indikačné obmedzenie lieku alirokumab

A s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované kardiovaskulárne ochorenie, akútny koronárny syndróm (predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilnú angínu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu), chronické ochorenie srdca, ischemickú náhlu cievnu mozgovú príhodu, periférne arteriálne ochorenie alebo revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CCABG) a ostatných artériách, a u ktorých pretrváva hladina **LDL-C $\geq$ 4 mmol/l**,

B s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, t. j. s najmenej dvomi predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením, a u ktorých pretrváva hladina **LDL-C $\geq$ 3,5 mmol/l**,

C s familiárnou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, ktorí majú invazívnym alebo neinvazívnym vyšetrením (napr. koronarografia, záťažová echokardiografia, USG) dokumentované kardiovaskulárne ochorenie, akútny koronárny syndróm (predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilnú angínu pectoris vyžadujúcu hospitalizáciu), chronické ochorenie srdca, ischemickú náhlu cievnu mozgovú príhodu, periférne arteriálne ochorenie alebo revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách, alebo s veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody, t. j. s najmenej dvomi predchádzajúcimi kardiovaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnymi príhodami alebo polyvaskulárnym ochorením a u ktorých pretrváva hladina **LDL-C $\geq$ 3,5 mmol/l**,

D s familiárnou hypercholesterolémiou bez kardiovaskulárneho ochorenia, u ktorého pretrváva hladina **LDL-C $\geq$ 5 mmol/l**.

Podmienkou hradenej liečby je abstinencia alkoholu, fajčenia a nedostatočný efekt minimálne trojmesačného diétno stravovania s nízkym obsahom cholesterolu a živočíšnych tukov spolu s trojmesačným pravidelným telesným cvičením. Pri hodnotách BMI nad 30 je podmienkou začiatku hradenej liečby hypolipidemikami pokles hmotnosti najmenej o tri kg po trojmesačnom diétnom režime. Ak po mesačnej liečbe nedôjde k zlepšeniu klinického stavu pa-cienta, ďalšia liečba nie je hradená liečbou. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

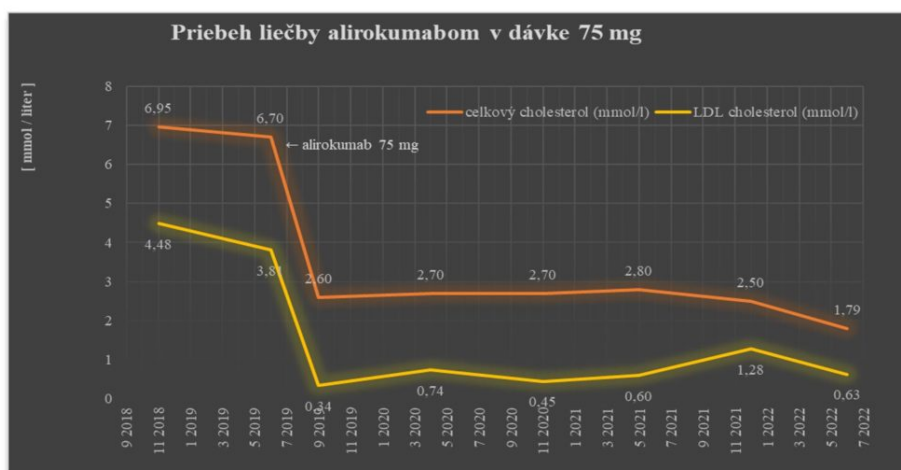
Po trojmesačnej liečbe alirokumabom je klinický stav pacienta zlepšený, došlo k významnej úprave

laboratórnych parametrov a k markantnému zlepšeniu lipidogramu: celkový cholesterol 2,60 mmol/l, LDL 0,34 mmol/l, HDL 1,27 mmol/l, TAG 2,18 mmol/l (09/2019). Ďalší pokles lipidových parametrov v priebehu troch rokov na liečbe alirokumabom 75 mg je zachytený v **tab.1**.

Tab.1: Lipidový profil v priebehu času

dátum	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL cholesterol (mmol/l)
11 2018	6,95	4,48
6 2019	6,70	3,81
9 2019	2,60	0,34
4 2020	2,70	0,74
11 2020	2,70	0,45
5 2021	2,80	0,60
12 2021	2,50	1,28
6 2022	1,79	0,63

Graf 1: Pokles lipidových parametrov počas trojročnej liečby alirokumabom



Od júna 2019 pacient užíva liečbu alirokumabom v dávke 75 mg podávanej subkutánne každé dva týždne, ktorú veľmi dobre toleruje, bez subjektívnych ťažkostí a nežiaducich účinkov. Stav pacienta je dlhodobo stabilizovaný, pokles LDL považujeme z dlhodobého hľadiska za mimoriadne uspokojivý (**graf 1**), hladina LDL poklesla o vyše 70 % od východiskového stavu, čo považujeme za vynikajúci efekt biologickej liečby a dosiahli sme aj cieľovú hladinu LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l. Pacient je v dobrom klinickom stave, bez prejavov angíny pectoris, s dobrou toleranciou záťaže a s pokračovaním režimovej liečby.

Diskusia

Inhibítory PCSK9 sú prínosom v liečbe pacientov, u ktorých nedosahujeme cieľové hodnoty LDL-cholesterolu na liečbe statínom alebo netolerujú liečbu statínom, resp. ezetimibom. Inhibícia PCSK9 predstavuje účinný spôsob intervencie pre sekundárnu prevenciu u pacientov s nedávnym akútnym koronárnym syndrómom a dyslipidémiou pri súbežnom výskyte PAO alebo CVO.

Podľa Guidelines pre manažment dyslipidémie z roku 2019 pacient spadá do skupiny pacientov s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom, u ktorých je liečebný cieľ hladiny LDL-cholesterolu < 1,4 mmol/l a súčasne ≥ 50 % redukcia východiskovej hodnoty LDL-cholesterolu. Požadovaná cieľová hodnota LDL-

cholesterolu bola u pacienta dosiahnutá, doterajšia liečba potvrdila pri opakovaných ambulantných kontrolách takmer 70 % pokles LDL-cholesterolu, pri poslednej kontrole na hodnotu 0,63 mmol/l.

Záver

Intenzifikovaná statínová liečba je schopná zredukovať hodnoty LDL-C cca o 50 – 55 % a pridanie ezetimibu do liečby zvyšuje tento efekt len cca o 6 %. U veľkej časti našej populácie nie sme schopní týmto spôsobom dosiahnuť cieľové koncentrácie LDL-C bez ďalšej liečebnej modality. Inovatívna liečba PCSK9 inhibítormi posúva naše možnosti ďalej a nie je teda ničím výnimočným dosiahnutie aj 85-percentného poklesu LDL-C oproti východiskovým hodnotám v kombinácii s inými hypolipidemikami.

V kazuistike nášho pacienta preukázal alirokumab významný efekt pri úprave lipidových parametrov, na základe čoho regionálna revízná lekárnica schválila pacientovi úhradu liečby kontinuálne od júna 2019 až dodnes v 6-mesačných intervaloch. Aktuálne má pacient schválenú biologickú liečbu zo strany poisťovne do augusta 2022, keď sú plánované ďalšie kontrolné odbery.

Použitie alirokumabu udáva nové moderné trendy liečby tak v sekundárnej, ako aj v primárnej prevencii. Táto liečba je vysoko účinná, dobre tolerovaná a bezpečná s minimom nežiaducich účinkov. Terapia splnila naše i pacienti očakávania z hľadiska úpravy hladiny lipidov, ako aj prevencie pred ďalšími kardiovaskulárnymi príhodami.

Literatúra

1. Solík P.: Novinky z ACC 2019 – subanalýzy z Odyssey Outcomes prezentované v New Orleans 18. (3.), 2019. *Medicus news*, 1/2019, str. 8-10
2. Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111–188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
3. Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC), *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
4. Räber, L. et al: Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2022 May 10, 327 (18): 1771-1781

*Použité obrázky z koronarografie uverejnené so súhlasom SÚSCCH a. s. Banská Bystrica

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