

Sekundárna prevencia u pacienta s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom

MUDr. Gabriel Parilák

Kardiologická ambulancia SÚSCCH a. s., Banská Bystrica

Súhrn

Predkladám kazuistiku 71-ročného pacienta s ischemickou chorobou srdca, po infarkte myokardu a koronárnej intervencii s jednocievnyim koronárnym postihnutím. Doplnenie hypolipidemickej terapie o PCSK9-inhibítora alirokumab viedlo už po troch mesiacoch k podstatnému zníženiu LDL-cholesterolu.

Kľúčové slová: kardiovaskulárne ochorenie, veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko, NSTEMI koronárna artériová choroba, alirokumab, LDL-cholesterol, lipidy



Úvod

Kardiovaskulárne ochorenia sú celosvetovo najčastejšou príčinou úmrtí. Zvýšená hladina LDL-cholesterolu je významným rizikovým faktorom kardiovaskulárnych príhod. Závery z klinických štúdií ukázali, že pokles LDL-cholesterolu o 1 mmol/l redukuje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu o 22 %. Inhibítory proproteín konvertázy subtilizín kexín typu 9 (PCSK9i) si v poslednej dobe našli pevné miesto medzi hypolipidemicami a preukázali svoju účinnosť v prevencii aterosklerózy. Výrazný pokles hladiny LDL-cholesterolu a ďalších

aterogénnych lipoproteínov vplyvom PCSK9i (evolokumab a alirokumab) je preukázateľne spojený so zlepšením prognózy a so znížením rizika kardiovaskulárnej príhody, ako ukázala štúdia FOURIER s evolokumabom u chorých s chronickými formami aterosklerózy a štúdia ODYSSEY OUTCOMES s alirokumabom u pacientov s akútnym koronárnym syndrómom. Vo väčšine klinických štúdií 2. a 3. fázy boli PCSK9i podávané formou subkutánnych injekcií v intervale dvoch týždňov, pretože táto dávkovacia schéma sa zdala najvýhodnejšia. Nedávno bola uvedená na trh nová lieková forma alirokumabu, a to 300 mg k podkožnému podávaniu len raz za mesiac, ktorá by tak mala zlepšiť compliance aj adherenciu pacienta k liečbe.^{1,2}

Alirokumab sa doteraz používal v liečbe ako 75 mg či 150 mg subkutánna injekcia podávaná každé dva týždne. Najnovšie máme k dispozícii i možnosť podávať alirokumab vo forme jednej 300 mg injekcie každé 4 týždne. Tento spôsob liečby je podporovaný klinickými štúdiami, ktoré hodnotili farmakodynamický profil, účinnosť a bezpečnosť a tiež technické aspekty novo vyvinutého autoinjekčného pera. Predstavuje tak novú alternatívu liečby PCSK9i, ktorá môže byť výhodná zvlášť u chorých s vysokým KV rizikom, kde je požadované zníženie LDL-C o vyše 60 % rovnako ako v predkladanej kazuistike pacienta.^{3,4}

Kazuistika – pacient M. R., 71 rokov

- Prvá hospitalizácia v SÚSCCH v r. 2014 pre akútny nonSTEMI nelokalizovaný
- Výška: 171cm; hmotnosť: 85 kg; BMI: 29,07 kg/m²
- Rodinná anamnéza: brat zomrel ako 60-ročný na srdce
- Osobná anamnéza: nefrolitiáza l.sin., parapelvické cysty v ľavej obličke, BHP
- Sociálna anamnéza: ženatý
- Pracovná anamnéza: dôchodca
- Lieková anamnéza: bez pravidelnej medikácie
- Alergická anamnéza: na lieky negatívna, potravinová alergia s recidivujúcim angioedémom, pri testovaní hraničná pozit. protilátok na tresku
- Abúzy: fajčiar, cca 3 cig./denne

Pacient s pozitívnou rodinnou anamnézou kardiovaskulárnych ochorení (brat zomrel ako 60-ročný na srdcové zlyhanie), hypertonik, s hyperlipoproteinémiou, benígnou hyperpláziou prostaty, s ischemickou chorobou srdca, bol prijatý vo veku 63 rokov pre akútne bolesti na hrudníku, susp. akútny koronárny syndróm v Stredoslovenskom ústave srdcových a cievnych chorôb za účelom koronarografického vyšetrenia. Na EKG bez akútnych ischemických zmien, v laboratórnych parametroch pozitívita kardiošpecifických enzýmov. Echokardiografiou dokumentujeme nedilatovanú ľavú komoru s dobrou systolickou funkciou, EF LK 60 %, bez poruchy kinetiky.

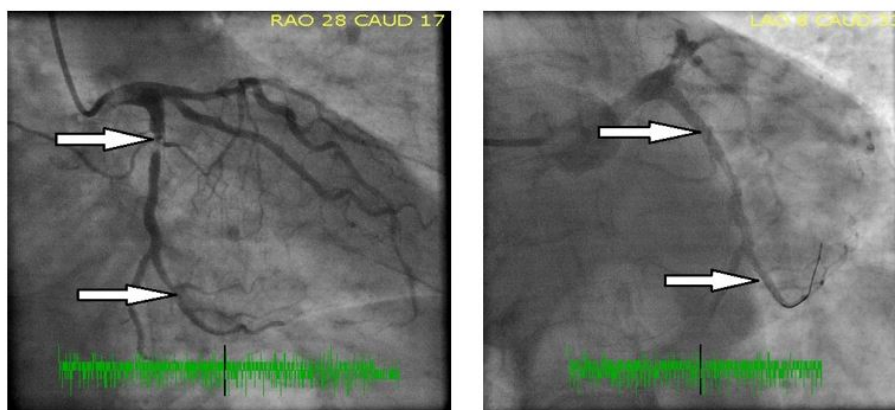
- LK 56 mm v EDD, IVS 10,5 mm, porucha diastolickej funkcie LK, EF 60 %, bez regionálnej poruchy kinetiky LK
- LP 37 mm
- Ao: bez stenózy a regurgitácie
- Mi: bez stenózy, ľahká regurgitácia
- PK a PP nedilatované, ATAP 115 msec
- Tri: bez stenózy a regurgitácie
- Pu: bez stenózy a regurgitácie
- perikard bez efúzie.

Koronarografiou zobrazujeme koronárne riečisko s významnou 99 % stenózou na RCX, ktorú efektívne riešime implantáciou dvoch bare-metalových stentov.

- LCA – hlavný kmeň: bpn
- RIA: difúzne okrajové nerovnosti
- RCX: prox. 99 % stenóza, periférne 80 % stenóza, heterokolaterály z RCA

- RCA: difúzne sklerotické zmeny, na bifurkácii 40 % stenóza
- PCI RCX: do prox. stenózy BMS 3,0/13 mm 16 atm, do dist. stenózy BMS 2,5/13 mm 14 atm, bez rezídua a disekcie, tok TIMI III.

Obr. č. 1: Koronarografické vyšetrenie a intervencia*



* Obrázky koronarografického vyšetrenia uverejnené so súhlasom Kardiologickej ambulancie SÚSCCH a. s., Banská Bystrica

Diagnostický záver

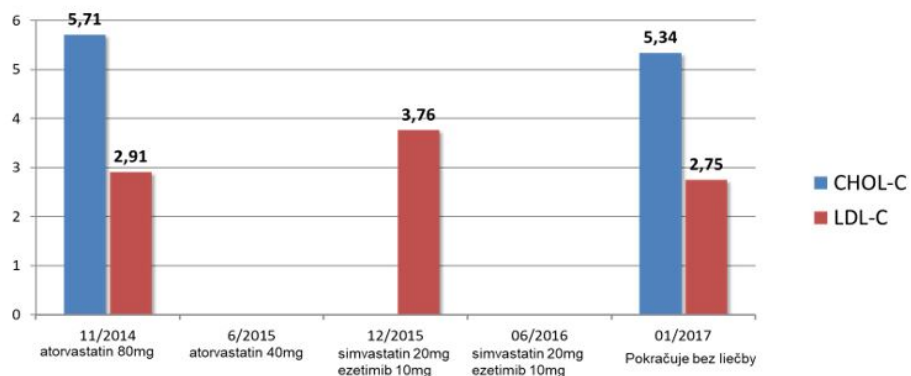
- Akútny nelokalizovaný NSTEMI, po PCI RCX s implantáciou 2 x BMS 11. 11. 2014
- Ischemická choroba srdca, f. št. NYHA II
- Hyperlipoproteinémia
- Nefrolitiáza I. sin.
- Parapelvické cysty v ľavej obličke
- Benígna hyperplázia prostaty
- Nikotinizmus

Pacientovi bola odporučená liečba kyselinou acetylsalicylovou, klopidoogrel, atorvastatín v dávke 80 mg, pantoprazol, pre sklon k hypotenzii a sin. bradykardii bez ACE-I, BB a zmena životosprávy s ukončením nikotinizmu. Lipidogram bol pri vstupnom vyšetrení u nás nasledovný: celkový cholesterol: 5,71 mmol/l, LDL-cholesterol: 2,91 mmol/l, HDL-cholesterol: 1,30 mmol/l, triacylglyceroly: 3,30 mmol/l. Pacient liečbu atorvastatínom v plnej dávke netoleroval pre bolesti svalov, kŕče v lýtkach – po dohode s lekárom bola liečba upravená na nižšiu dávku 40 mg – avšak pre myalgie svalov dolných končatín a výsev po tele bola liečba atorvastatínom zmenená na simvastatín v kombinácii s ezetimibom 10 mg denne. Daná kombinácia hypolipidemík vyvolala u pacienta nežiaduce účinky v podobe celkovej slabosti, pre opuch pier bola liečba v januári 2017 ukončená so záverom kompletnej intolerancie statínov aj ezetimibu.

Obr. č. 2: Lipidový profil, liečba a jej tolerancia v priebehu rokov

Dátum	Reakcie na liečbu	CHOL-C	LDL-C	Liečba
11/2014	-	5,71	2,91	atorvastatin 80mg
06/2015	myalgie	-	-	atorvastatin 40mg
12/2015	myalgie, kožný výsev	-	3,76	simvastatin 20mg, ezetimib 10mg
01/2017	myalgie, opuch pier, slabosť	5,34	2,75	bez liečby

Graf č. 1: Lipidový profil vs. liečba hyperlipoproteinémie



Pacient sa zaujíma o svoj zdravotný stav, dodržiava diétne opatrenia, denne aktívny pohybový režim. Jeho dlhodobá medikácia dostupnou hypolipidemickou liečbou nebola možná, preto na ambulantnej kontrole 03/2018 rozhodujeme o ďalšom postupe.

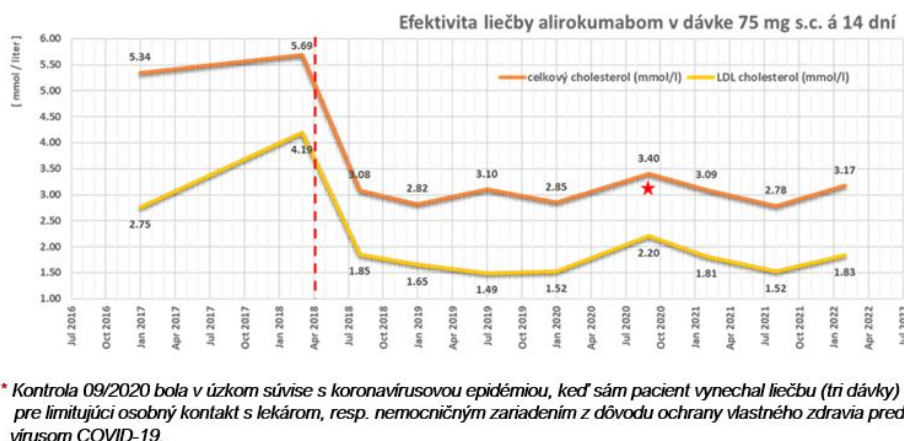
- Subj.: bez stenokardií a dýchavice, má sa dobre
- Compliance k liečbe: 100 %, dodržiava životosprávu a diétu
- Abúzy: neguje, **nefajčí od IM**
- Výška: 171 cm; hmotnosť: 75 kg; **BMI: 25,6 kg/m²**
- Obj.: eupnoe, ASP, TK : 120/80 mmHg, dýchanie vezikulárne, čisté, brucho nebolí, voľné, DK bez edémov
- EKG: ASP, SR, fr.: 55/min, PQ = 140ms, QRS = 100ms, PZ: V4, nízka voltáž III, ST izoel., miskovité v I, II, aVF, V5,6, ploché T III.
- Liečba: kyselina acetylsalicylová, bisoprolol, trandolapril

Pacient schudol 10 kg od IM, BMI 25,6 kg/m², okrem xantelazmov nad horným viečkom nemá viditeľné prejavy kumulácie lipidov. V laboratórnom obraze nachádzame normálne hodnoty hepatálnych enzýmov, avšak neuspokojivé výsledky lipidov, ktoré sú výrazne nad odporúčaným cieľom u pacienta vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku: celkový cholesterol 5,69 mmol/l, LDL-cholesterol: 4,19 mmol/l, HDL-cholesterol: 0,99 mmol/l, triacylglyceroly: 3,03 mmol/l. Podľa znenia indikačného obmedzenia inhibítora PCSK9 pacient splnil všetky kritériá a je plne indikovaný na biologickú liečbu v rámci sekundárnej prevencie, s ktorou súhlasil. Vypisujeme žiadosť do poisťovne, ktorá je schválená na liečbu alirokumabom 75 mg s. c. à 14 dní od 04/2019. Efektivita liečby alirokumabom v dávke 75 mg v priebehu rokov je znázornená v **tab.1** a v **grafe 2**.

Tab. č. 1: Efektivita liečby dávkou 75 mg alirokumab

dátum	celkový cholesterol (mmol/l)	LDL cholesterol (mmol/l)
1 2017	5,34	2,75
3 2018	5,69	4,19
8 2018	3,08	1,85
1 2019	2,82	1,65
7 2019	3,10	1,49
1 2020	2,85	1,52
9 2020	3,40	2,20
2 2021	3,09	1,81
8 2021	2,78	1,52
2 2022	3,17	1,83

Graf č. 2: Efektivita liečby 75 mg alirokumab



Prvú dávku lieku si pacient aplikoval pod dohľadom v kardiologickej ambulancii, následne už sám v domácom prostredí. Liečbu toleruje bez nežiaducich účinkov a komplikácií. Po troch mesiacoch tejto terapie došlo k potešiteľnému zlepšeniu celého lipidového profilu: celkový cholesterol 3,08 mmol/l, LDL-cholesterol: 1,85 mmol/l, čo predstavuje významný pokles hladiny LDL-cholesterolu, ostatné laboratórne parametre (hepatálne, renálne, glykémia) ostali bez výraznejších zmien.

Diskusia

Lieky zo skupiny PCSK9 inhibítorov prinášajú ďalšiu možnosť zníženia LDL-cholesterolu u pacientov, ktorí nedosahujú stanovený cieľ alebo sú intolerantní k doterajšej liečbe. V klinických štúdiách preukázal alirokumab významný, približne 50 – 60 % efekt na zníženie hladiny LDL-cholesterolu. Zásadné je však, že k dispozícii sú už aj údaje potvrdzujúce kardiovaskulárny benefit tohto typu hypolipidemického liečby zo štúdie Odyssey Outcomes. Priaznivé ovplyvnenie lipidového profilu sme zaznamenali aj u nášho pacienta, a to už veľmi skoro po aplikácii prvej dávky a dlhodobý efekt pretrváva aj po takmer troch rokoch od začatia liečby.

Záver

Alirokumab v iniciálnom podávaní 75 mg každé dva týždne je pacientom výborne tolerovaný s významným laboratórnym zlepšením a podstatným poklesom LDL-cholesterolu o 56 %. Veríme, že k terapeutickému cieľu LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l sa priblížime ešte viac po zvýšení dávky na 300 mg raz mesačne, ktorá bola pacientovi aktuálne schválená regionálnou revíznou lekárkou s platnosťou liečby nasledujúcich 6 mesiacov.

Literatúra

1. 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.
2. 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.
3. Ošťádal, P. *Nový spôsob podávania alirokumabu: 300 mg každé 4 týždne*. AtheroRev 2021; 6(2): 103–107.
4. Piepoli MF a kol.: 2016 *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315–2381.

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