

Účinnosť inhibítorov PCSK9 u pacienta s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom

MUDr. Sedláková Mariana
I. Interná klinika UNLP, Košice

Úvod

Nové odporúčania pre manažment porúch lipidového metabolizmu z r. 2019 zaviedli okrem nízkeho, stredného a vysokého rizika aj novú kategóriu, a to veľmi vysoké kardiovaskulárne riziko. Špecifikom týchto doporučení je zohľadňovanie trvania jednotlivých rizikových faktorov alebo ochorení. Hovoríme o tzv. expozičnom čase rizikových faktorov. Ktorí pacienti sú teda vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku?



Predovšetkým sú to pacienti s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením, ktoré zahŕňa akútny koronárny syndróm (infarkt myokardu alebo nestabilnú anginu pectoris), stabilnú anginu pectoris, koronárnu revaskularizáciu (PCI, CABG alebo iné arteriálne revaskularizačné procedúry), cievnu mozgovú príhodu alebo tranzitórny ischemický atak a periférne artériové ochorenie. Vyžaduje sa jednoznačná dokumentácia signifikantných aterosklerotických plakov pri koronárnej angiografii (viacievne koronárne postihnutie s dvoma hlavnými epikardiálnymi artériami, ktoré majú stenózu vyše 50 %) alebo AS plaky pri ultrazvukom vyšetrení karotíd.

Ďalej do skupiny s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom patria diabetici s poškodením cieľových orgánov (t. j. prítomnosť mikroalbuminúrie, retinopatie alebo neuropatie), alebo s prítomnými ≥ 3 hlavnými rizikovými faktormi, skorým začiatkom DM 1. typu alebo dlhým trvaním diabetu – vyše 20 rokov. Chronická renálna insuficiencia – klírens kreatinínu pod $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tiež identifikuje pacientov vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku. V neposlednom rade sem patria pacienti s kalkulovaným SCORE $\geq 10 \%$ pre 10-ročné riziko fatálneho kardiovaskulárneho ochorenia a pacienti s familiárnou hypercholesterolémiou s aterosklerotickým kardiovaskulárnym postihnutím alebo inými hlavnými rizikovými faktormi.

Kazuistika

Ide o 61-ročného pacienta, muža, ktorý mal až do 3/2011 negatívnu anamnézu v zmysle kardiovaskulárnych príhod. V osobnej anamnéze dominuje nekardiálne ochorenie, bol dispenzarizovaný v gastroenterologickej poradni pre hemoroidy.

LA: neužíval žiadne lieky

AA: alergia na med a konskú masť

SA: pracuje ako vodič z povolania, býva s manželkou v rodinnom dome. Fajčí od mladosti 20 cigariet denne. 5 rokov abstínuje – od mladosti priznával cca 6 poldeci denne.

OA: 13. 3. 2011 v nočných hodinách (pacient mal vtedy 52 rokov) bol prijatý na interné oddelenie spádovej nemocnice pre bolesti na hrudi. Na EKG znaky predného STEMI. Bola podaná trombolytická liečba – Metalyse, po ktorej bolesti ustúpili, ale objavil sa aktívny komorový rytmus s frekvenciou 100/min.. Za účelom koronarografického vyšetrenia bol preložený na vyššie pracovisko. Koronárna angiografia potvrdila 2-cievne koronárne postihnutie – 1. bifurkačná 95 % stenóza RIA-RD1, 2. v strednej časti RCX 90 % stenóza. Culprit lesion RIA bola priechodná, bola zrealizovaná intervenčná revaskularizácia významných reziduálnych stenóz – PCI RIA + stent, PCI RCX + stent. Postintervenčný priebeh bol bez komplikácií. Echokardiografické vyšetrenie dokumentuje ľahkú až stredne závažnú systolickú dysfunkciu ľavej komory – EF 45 % pri ťažkej hypokinéze anteroseptálneho segmentu a hrotu ĽK, incipientnú dilatáciu ĽP a hemodynamicky nezávažnú mitrálnu insuficienciu I. stupňa. Právě oddiely bez patologického nálezu, bez pľúcnej hypertenzie. Počas hospitalizácie boli u pacienta registrované vyššie hodnoty tlaku krvi – v. s. neliečená arteriálna hypertenzia. Začatá liečba dvojkombináciou antihypertenzív – ACE inhibítora a betablokátora. Podľa odporúčaní aplikovaná duálna antiagregačná liečba, hypolipidemická liečba – atorvastatín v dávke 80 mg. Pacient bol po týždni prepustený do ambulantnej starostlivosti. Iniciálne bol sledovaný v spáde, od 4/2013 u nás.

Od začiatku dispenzára sa pacient sťažoval na bolesti na hrudi, ako aj na bolesti svalstva – symetrické, postihujúce ramená a stehná. Pre progresiu námahovej anginy pectoris bola realizovaná bicyklová ergometria, ktorá nevylučovala reziduálnu nerizikovú ischémiu v diafragmálnej oblasti. Následne bol pacient rekoronarografovaný – 26. 7. 2017. Kmeň ľavej koronárnej artérie, ako aj ramus interventrikularis anterior, ramus cirkumflexus bez stenóz, bez “in-stent” restenózy v mieste predchádzajúcich stentov RIA, RCX. Prítomná však ťažko kvantifikovateľná stenóza pravej koronárnej artérie pod ohybom cievy, cca 60 – 70 %. Išlo o pravdepodobnú príčinu pacientových ťažkostí, preto bol realizovaný pokus o PCI na ACD, neúspešne. Pacient bol ponechaný na konzervatívnom postupe. Bola vyťažovaná antianginózna liečba, pridaný mononitrát a molsidomín. ACE-inhibítora, betablokátora, antiagregans boli ponechané.

Pre bolesti svalstva bola u pacienta postupne od r. 2013 redukovaná dávka atorvastatínu, pridávaný ezetimib, avšak pacient mal po 4 tabletách ezetimibu alergickú reakciu. Bazofilodegranulačný test na ezetimib bol pozitívny, preto bol pacient ponechaný na monoterapii statínom. Plánovaný lymfocytopenicko-trombocytopenický test na ezetimib nebol realizovaný pre nesúhlasný postoj poisťovne. Pre nedostatočný efekt malej dávky atorvastatínu bola realizovaná zmena na „novší“ statín – rosuvastatín v dávke 10 mg. Aj napriek nízkej dávke pacient udával bolesti svalstva a rosuvastatín si vysadil. Pre vyššie uvedené bol ponechaný na atorvastatíne 10 mg, ktorý si svojvoľne pre myalgie redukoval – obdeň, 2 – 3 x týždenne.

Vzhľadom na progresiu hrudnej symptomatológie bol cestou invazívneho pracoviska opäť odindikovaný na re-skg a pokus o PCI na ACD. Výkon realizovaný 19. 12. 2018 potvrdil dobrú priechodnosť už v minulosti ošetrovaných koronárnych artérií –bez “in-stent” restenózy na ACD a RCX. Podľa funkčnej prietokovej rezervy bola stenóza na ACD vyhodnotená ako hemodynamicky významná, preto opätovný pokus o intervenciu. Priebeh bol však komplikovaný disekciou a vznikom periprocedurálneho infarktu myokardu. Pacient bol definitívne ponechaný na konzervatívnom postupe – duálnej antiagregačnej liečbe anopyrin + ticagrelor. Vzhľadom na vyššie uvedené u pacienta do úvahy prichádzalo maximálne vyťaženie konzervatívnej liečby – okrem antiagregačnej aj antihypertenzívnej, antianginóznej a hypolipidemickej. Pri intermitentnom užívaní atorvastatínu 10 mg LDL-cholesterol u pacienta dosahoval 3,88 mmol/l – čo je neakceptovateľne

vysoká hodnota, preto bol vypísaný súhlas na aplikáciu monoklonálnej protilátky – proti PCSK9 (proproteín konvertáze subtilizín/kexín typ 9).

Od 9. 12. 2019 je pacient na liečbe alirokumabom – 150 mg s. c. à 2 týždne. Pacient liečbu toleruje, dodržiava diétny režim, schudol 5 kg ešte pred aplikáciou alirokumabu, nefajčí. Po mesačnej liečbe alirokumabom v 1/2020 došlo k poklesu hladiny LDL-cholesterolu na 1,86 mmol/l o 52 %. Pokles pretrváva aj po 4 mesiacoch liečby – LDL-cholesterolu na 1,4 mmol/l, čo predstavuje pokles o 62 % oproti úvodnej hladine.

Diskusia

Nové hypolipidemiká – monoklonálne protilátky proti PCSK9 – umožňujú u pacientov dosiahnuť výraznejšiu redukciu hladín cholesterolu a hlavne u väčšiny z nich dosiahnuť cieľové hladiny LDL-cholesterolu. Nové odporúčania pre manažment porúch lipidového metabolizmu z r. 2019 zaviedli aj nové cieľové hladiny lipidov. Pre skupinu pacientov vo veľmi vysokom kardiovaskulárnom riziku sa odporúča dosiahnuť hladinu LDL-cholesterolu pod 1,4 mmol/l a súčasne redukovať hladinu LDL-cholesterolu o $\geq 50\%$, čo je u nášho pacienta splnené. Navyše je ako sekundárny cieľ definovaná hladina non-HDL cholesterolu, ktorá by u pacienta vo veľmi vysokom riziku mala byť nižšia ako 2,2 mmol/l. U nášho pacienta bol aj tento sekundárny cieľ dosiahnutý – non-HDL cholesterol bol 1,62 mmol/l. Vzhľadom na intoleranciu aj malej dávky statínu užíva pacient alirokumab v monoterapii. Naďalej je nutné dodržiavať nefarmakologické opatrenia – zákaz fajčenia, úprava stravy – preferovať celozrnné produkty, zeleninu, ovocie a ryby. Neodmysliteľnou súčasťou je adekvátna fyzická aktivita 3,5 – 7 hodín týždenne miernej intenzity, resp. 30 – 60 minút denne. Rezervou u pacienta ostáva dosiahnutie optimálnej telesnej hmotnosti, avšak pozitívom je aspoň nezvyšovanie hmotnosti. Hemodynamicky závažná stenóza pravej koronárnej artérie touto liečbou, samozrejme, nebola vyriešená, avšak pri takomto nízkom LDL-cholesterole je jej progresia výrazne pomalšia. Je známe, že redukcia LDL-cholesterolu vedie k redukcii kardiovaskulárnych príhod, konkrétne redukcia LDL-cholesterolu o 1 mmol/l je spojená s 20 % redukciou rizika kardiovaskulárnych príhod.

Záver

Inhibítory PCSK9 sú sľubnou liekovou skupinou hypolipidemík. Takáto redukcia hladín LDL-cholesterolu nebola zatiaľ dosiahnutá žiadnou inou liekovou skupinou. Preparát je možné kombinovať so statínmi, resp. ezetimibom. Kombinovaná hypolipidemická liečba u nášho pacienta pre intoleranciu statínov a alergické prejavy po ezetimibe neprichádza do úvahy. Liečba inhibítormi PCSK9 predstavuje bezpečnú modalitu hypolipidemickej liečby, ktorá nemá nežiaduce účinky starších uvedených preparátov – myalgie, artralgie, svalová slabosť, vypadávanie vlasov, nechutenstvo, zhoršenie glykémie..., ktoré limitujú ich podávanie. Keďže ide o IgG1 protilátku, jej antigenicita, ako aj tvorba neutralizačných protilátok je nízka, čo zabezpečuje dlhodobý hypolipidemický účinok. Nežiaduce účinky – popisované v štúdiách ako mierne rinosinusitídy, rôzne infekčné komplikácie, resp. flu-like syndróm neboli u nášho pacienta pozorované.

Literatúra

1. *Dyslipidaemias – Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk, 2019*

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