

Intenzívna liečba hyperlipidémie u pacientky po kardiochirurgickej revaskularizácii myokardu

MUDr. Peter Krajčí

Stredoslovenský ústav srdcových a cievnych chorôb Banská Bystrica

Abstrakt

1

Kazuistika popisuje prípad 72-ročnej pacientky so závažnou dyslipidémiou a vysokým kardiovaskulárnym rizikom po aortokoronárnom bypasse a opakovaných perkutánných koronárnych intervenciách, ktorá v hypolipidemickej liečbe netolerovala statíny a terapia ezetimibom bola nedostatočná. Po pridaní monoklonálnej protilátky PCSK9 inhibítora dokumentujeme priaznivý účinok liečby s dosiahnutím cieľových hodnôt lipidového profilu.

Kľúčové slová: alirokumab, aortokoronárny bypass, LDL-C, PCSK9-inhibítora, perkutánná koronárna intervencia, kardiovaskulárne riziko, statínová intolerancia

Úvod

Revaskularizácia myokardu u pacientov s koronárnou chorobou srdca (KCHS) patrí dnes k účinnej a často život zachraňujúcej liečbe. Zlepšuje symptómy, prežívanie a kvalitu života. Perkutánne koronárne intervencie (PKI) nadobúdajú prevahu v liečbe akútneho koronárneho syndrómu – nestabilnej angíny pectoris a infarktu myokardu, kým aortokoro-

nárne premostenie (AKB) sa využíva skôr pri chronických prejavoch KCHS. S pribúdajúcimi revaskularizačnými výkonmi na koronárnych tepnách narastá aj počet pacientov po týchto zákrokoch, ktorí potrebujú reintervenciu pre in stent trombózu, resp. vznik *de novo* lézií na natívnych cievach, resp. artériových a venózných štepoch po chirurgickom riešení. Napriek podstatne dostupnejšej revaskularizačnej liečbe nie sú dlhodobé výsledky uspokojivé. Príčin je viacero, komplexná sekundárna prevencia kardiovaskulárnych (KV) príhod však patrí k imperatívnym požiadavkám celkovej starostlivosti o pacientov a prispieva k zníženiu následnej chorobnosti a letality. Dlhodobá komplexná farmakologická a nefarmakologická starostlivosť o týchto pacientov je nezastupiteľná a mal by sa na nej podieľať nielen kardiológ, ale aj internista a všeobecný praktický lekár.^{1,2}

Na kardiovaskulárne ochorenia zomierajú ročne vyše štyri milióny ľudí. Liečebným a režimovým ovplyvnením hodnôt sérových lipidov sa znižuje výskyt kardiovaskulárnych príhod. Redukcia hladiny LDL-cholesterolu ako jedného z hlavných rizikových faktorov vývoja aterosklerózy je kľúčovým terapeutickým postupom na zníženie kardiovaskulárnej mortality. Cieľovou hodnotou LDL-cholesterolu u pacientov s veľmi vysokým až extrémnym KV rizikom je podľa aktuálnych odporúčaní ESC z roku 2019 menej ako 1 mmol/l.^{1,2} Ak liečba statínmi nevedie k dosiahnutiu cieľových hladín pre LDL-cholesterol, u pacienta je indikovaná kombinovaná liečba. Ak ani kombinovaná liečba nevedie k cieľovým hodnotám, je namieste podanie PCSK9 inhibítorov. PCSK9 (proproteínová konvertáza subtilizínu/ke-xínu typu 9) je enzým exprimovaný vo viacerých tkanivách a bunkových kultúrach. V pečeni je schopný viazať sa na LDL-R, a tak zabraňovať svojej recyklácii a prezentácii na povrchu pečeneňových buniek. PCSK9 má za následok zníženie počtu LDL-receptorov a nedostatočné vychytávanie LDL-C z plazmy. Nevyhnutným dôsledkom je potom zvýšenie plazmatickej koncentrácie LDL. Klinické štúdie Fourier a Odyssey Outcomes potvrdili priaznivý účinok monoklonálnej protilátky podieľajúcej sa na znižovaní množstva celkového cholesterolu a najmä plazmatického LDL-C. Tento pozitívny efekt PCSK9 inhibítora, konkrétne alirokumabu sme mali možnosť sledovať u pacientky s veľmi vysokým kardiovaskulárnym rizikom po CABG s intoleranciou statínovej liečby, u ktorej boli v priebehu desaťročia nevyhnutné opakované perkutánne koronárne intervenčné revaskularizácie.^{3,4,5}

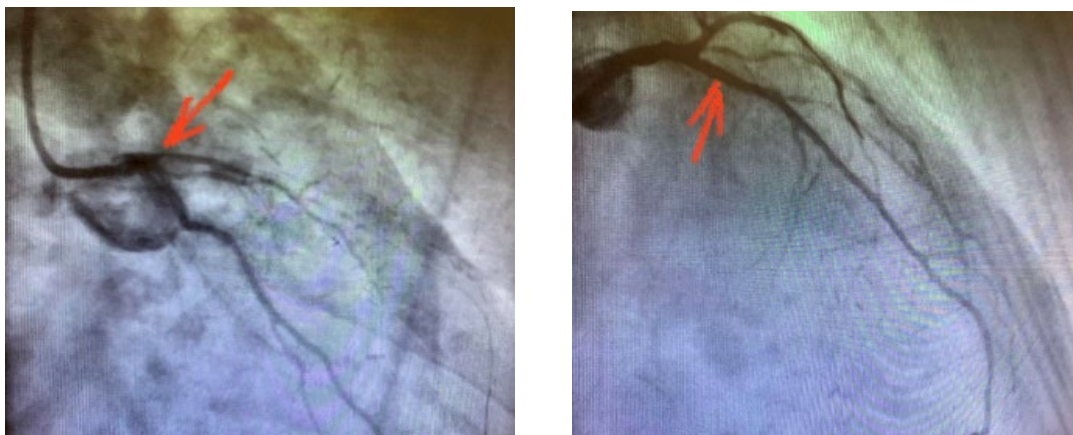
Popis kazuistiky J. P. 1950

72-ročná pacientka s koronárnou chorobou srdca so symptómami angíny pectoris CCS II, s hypercholesterolémiou, s arteriálnou hypertenziou, diabetom mellitus 2. typu s diabetickou polyneuropatiou, nefropatiou, s chronickou venóznou insuficienciou dolných končatín, doposiaľ bez prekonania infarktu myokardu, s koronarografiou verifikovaným viaccievnym koronárnym postihnutím, po kardiochirurgickej revaskularizácii vo veku 54 rokov (LIMA na RIA a RD) a opakovaných PKI s implantáciou stentov v rokoch 2012 – 2021: PKI RM (04/2012), PKI RIA (11/2014), PKI PKA (11/2020), PKI RCX (04/2021). Rodinná anamnéza bola pozitívna: otec prekonal náhlu cievnu mozgovú príhodu 55-ročný, matka sa liečila „na srdce“. Na *obr. 1 – 9* sú ilustračne znázornené postihnuté vencovité tepny po CABG a pred a po koronárnych angioplastikách v rokoch 2012 až 2021.

*Obr. 1 – 3: Funkčný art. štep: LIMA na RIA (r. 2004)**



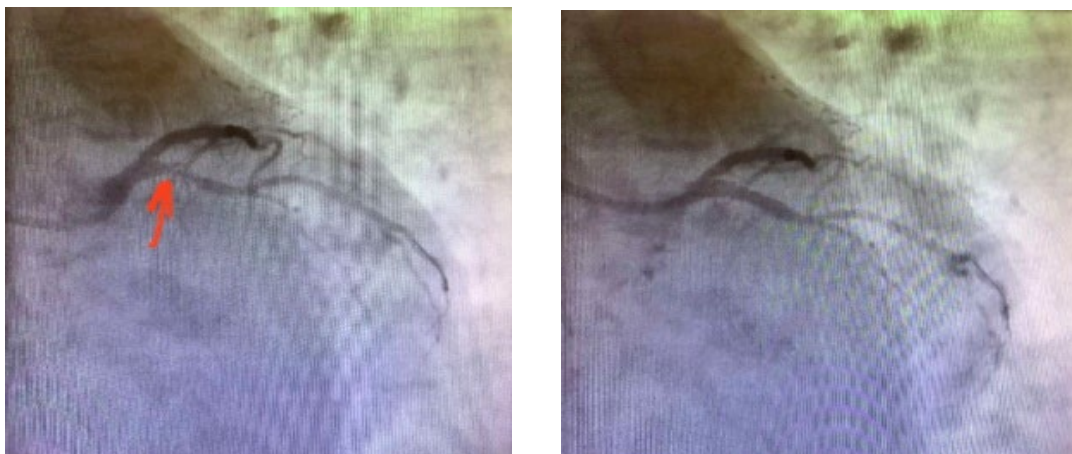
*Obr. 4 – 5: RIA 99 % stenóza až subtotálny uzáver a RIA po PKI (r. 2014)**



Obr. č. 6 – 7: PKA stenóza s trombom a PKA po PKI (r. 2020)*



Obr. č. 8 – 9: RCX 70 % stenóza a RCX po PKI (r. 2021)*

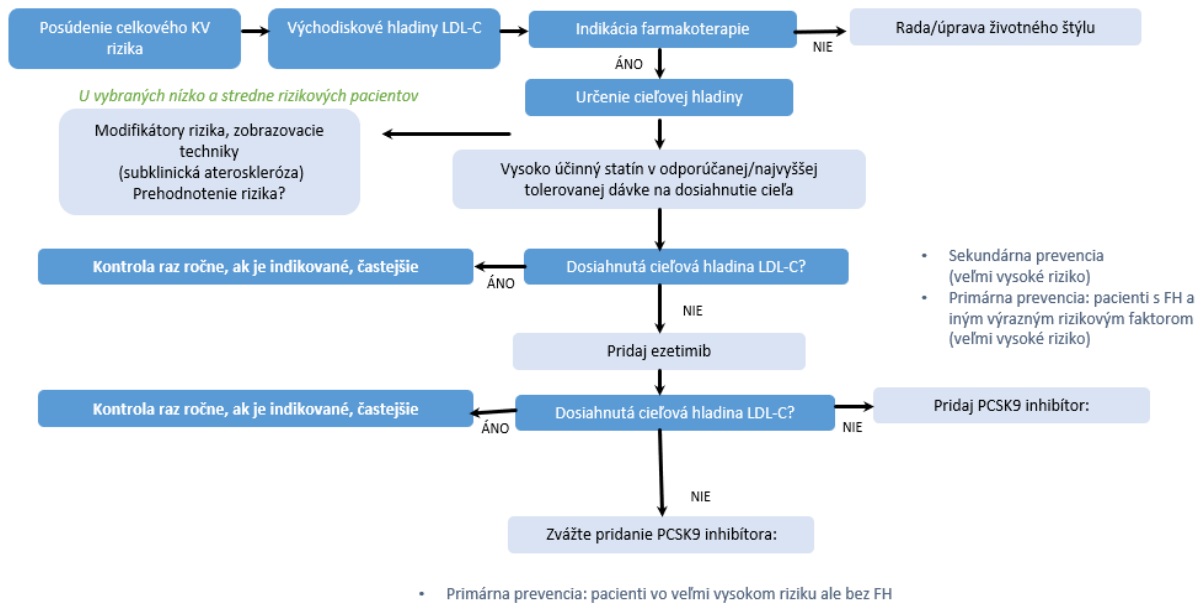


Priebeh hypolipidemickej liečby

Pacientka po aortokoronárnom bypasse s pribúdajúcimi intervenciami na koronárnych tepnách bola v priebehu rokov sledovaná za účelom manažmentu závažnej dyslipidémie pri intolerancii simvastatínu, atorvastatínu aj rosuvastatínu s neuspokojivými hodnotami cholesterolového spektra. Pacientka bola liečená statínmi pre hypercholesterolémiu už od veku 54 rokov, pre sklon k hypokaliémii, vzostup kreatínkinázy a výrazné bolesti svalov bola časom nastavená na monoterapiu ezetimibom v dávke 10 mg s minimálnym znížením hodnôt sérových lipidov (sprievodná medikácia: kys. acetylsalicylová, amlodipín, izosorbid mononitrát, bisoprolol, molsidomín). Pacientka dodržiavala diétne opatrenia

a nemala prítomný metabolický syndróm, BMI 26. Postupovali sme podľa smerníc najnovších lipidových odporúčaní ESC/ESH z roku 2019 (*obr. 10*).^{6,7}

Obr. č. 10: Smernice ESC/EAS 2019 na použitie inhibítorov PCSK9²



Pacientka u nás absolvovala opakovanú edukáciu o stravovaní sa s obmedzením príjmu potravín so zvýšeným obsahom cholesterolu. Po nedostatočnom znížení hodnôt lipidov na liečbe sólo ezetimibom sme sa rozhodli pre intenzívnu liečbu alirokumabom v úvodnej dávke 150 mg, keďže boli splnené indikačné kritériá pre PCSK9 inhibítor. Plne hrazená liečba bola schválená revíznym lekárom poisťovne na základe podanej žiadosti.

Liek sa podáva jednorazovým autoinjekčným perom, ktoré sa obsluhuje jednoducho a zároveň bezpečne.⁷ Pacientka bola schopná po prvotnej edukácii demo-kitom si túto liečbu aplikovať samostatne v domácom prostredí. Pacientku sme v pravidelných intervaloch sledovali, monitorovali sme jej zdravotný stav a účinok liečby. Prvá dávka injekčnej liečby bola aplikovaná v apríli 2021 a potom v pravidelných 2-týždňových intervaloch v dávke 150 mg. Od mája 2022 bol subkutánne podávaný alirokumab 300 mg à 28 dní s výborným

efektom aj compliance. Počas terapie sme realizovali kontroly s odbermi lipidov v 6-mesačnom intervale a získané parametre sme vyhodnotili v *grafe č. 1*.

Obr. č. 11: Podmienky úhrady liečby PCSK9 inhibítormi na Slovensku pri schvaľovaní poisťovňou

Hradená liečba sa môže indikovať u pacientov po zlyhaní hypolipidemickéj liečby v maximálnych tolerovaných dávkach v trvaní minimálne sedem mesiacov (**šesť mesiacov liečby statínom a jeden mesiac liečby ezetimídom**) alebo v trvaní minimálne **jeden mesiac s ezetimídom** u pacientov s dokumentovanou intoleranciou alebo kontraindikáciou na statíny:

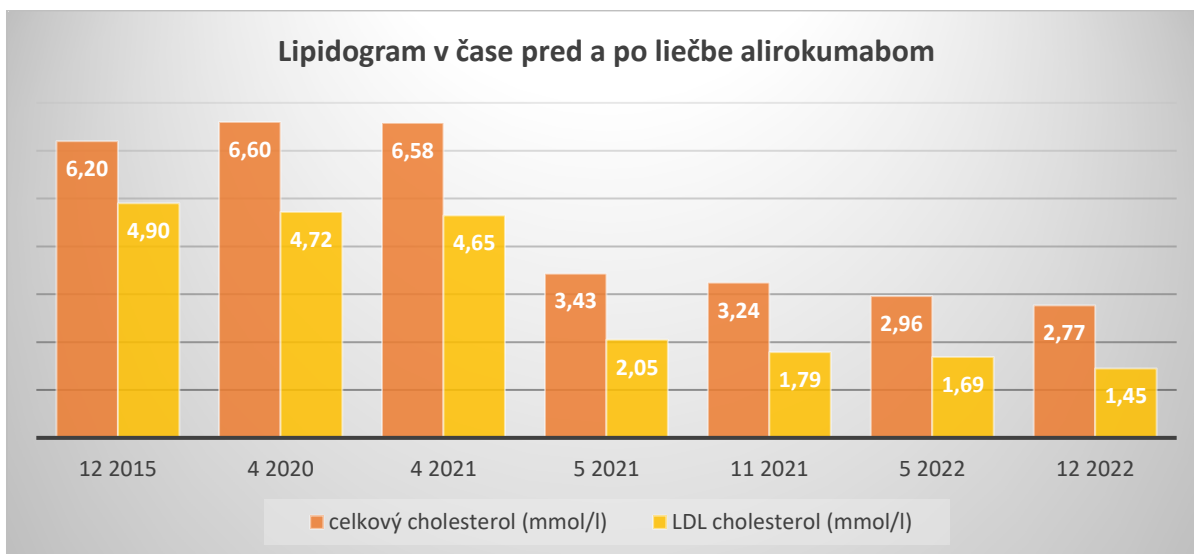
A s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody s LDL-C \geq 4 mmol/l a	B s nonfamiliárnou hypercholesterolémiou alebo zmiešanou dyslipidémiou a veľmi vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody s LDL-C \geq 3,5 mmol/l a	C s familiárnou hypercholesterolémiou a vysokým rizikom kardiovaskulárnej príhody s LDL-C \geq 3,5 mmol/l a	D s familiárnou hypercholesterolémiou bez kardiovaskulárneho ochorenia s LDL-C \geq 5 mmol/l.
dokumentované KVO invazívnym vyšetrením, alebo	najmenej dve predchádzajúce kardiovaskulárne príhody, alebo	dokumentované KVO invazívnym vyšetrením, alebo	
dokumentované KVO neinvazívnym vyšetrením	polyvaskulárne ochorenie	dokumentované KVO neinvazívnym vyšetrením	
akútny koronárny syndróm (predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu)		akútny koronárny syndróm (predchádzajúci infarkt myokardu alebo nestabilná angína pectoris vyžadujúca hospitalizáciu)	
chronické ochorenie srdca		chronické ochorenie srdca	
ischemická náhla cievna mozgová príhoda		ischemická náhla cievna mozgová príhoda	
periférne arteriálne ochorenie alebo		periférne arteriálne ochorenie alebo	
revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách		revaskularizačné výkony na koronárnych (PCI alebo CABG) a ostatných artériách	

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 hypolipidikami pokles hmotnosti najmenej o tri kg po trojmesačnom diétnom režime. Ak po mesačnej liečbe nedôjde k zlepšeniu klinického stavu pacienta, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.

Výsledky

Už po mesiaci liečby PCSK9 inhibítormi sme zaznamenali výrazné zlepšenie hodnôt sérových lipidov. Po roku liečby sme dosiahli hodnoty blízke cieľovým hodnotám. Zaznamenali sme tiež pokles kreatínkinázy a mierny vzostup HDL-cholesterolu (HDL-C), čo hodnotíme veľmi pozitívne. V priebehu takmer 2-ročnej intenzívnej terapie došlo k postupnému zníženiu hladiny lipidov, LDL-C pri poslednej kontrole bol 1,45 mmol/l. Pacientka liečbu veľmi dobre tolerovala. Dynamiku vývoja hladín celkového cholesterolu a LDL-C ukazuje *graf č. 1*.

Graf č. 1.: Lipidogram počas liečby alirokumabom 150 mg a 300 mg



Diskusia

Pacientka mala v dokumentácii popisované závažné klinické prejavy intolerancie statínov, bolesti svalov a kĺbov dolných končatín, netolerovala ani minimálne dávky. Nato sme indikovali ezetimib, ktorý tolerovala, avšak efekt na dosiahnutie cieľových hladín lipidov bol nedostačujúci. Pri splnených indikačných kritériách v bode B indikačného obmedzenia pre PCSK9 inhibítor sme sa rozhodli vyskúšať modernú biologickú liečbu alirokumabom. Počas liečby alirokumabom v dávke 150 mg aplikovanej každé 2 týždne, neskôr v dávke 300 mg podávanej 1x mesačne sme pozorovali výrazný a dlhodobý pokles hodnôt lipidov. Pri poslednej kontrole bol pokles celkového sérového cholesterolu o 3,81 mmol/l (58 %) a pokles LDL-C o 3,2 mmol/l (69 %). Toto zlepšenie lipidogramu oproti východiskovým hodnotám hodnotíme ako veľmi priaznivé a signifikantne významné z prognostického hľadiska.

Zhrnutie

Pacienti so závažným aterosklerotickým ochorením po opakovaných kardiovaskulárnych príhodách, ktorí nedosahujú cieľové hodnoty sérových lipidov a netolerujú statínovú liečbu, sú kandidáti vhodní na terapiu alirokumabom. Podľa aktuálnych lipidových odporúčaní Európskej kardiologickej spoločnosti z roku 2019 by títo pacienti mali dosahovať

hodnoty LDL-C v sére < 1,4 mmol/l a k tomu sa nám vďaka modernej biologickej liečbe podarilo značne priblížiť. Tento pokles LDL-C u našej pacientky podstatne znižuje kardiovaskulárne riziko, čím sa jej významne zlepšuje kvalita a dĺžka života. Počas liečby sme v popisovanej kazuistike nezaznamenali žiadne nežiaduce účinky pri aplikovaní injekcií. Liečba alirokumabom u pacientky v extrémne vysokom kardiovaskulárnom riziku viedla k efektívnemu poklesu LDL-C s dosiahnutím cieľových hodnôt, ako aj k pozitívnemu ovplyvneniu celého lipidového profilu.

Záver

Kazuistika pacientky so závažným kardiovaskulárnym postihnutím s opakovanými intervenciami na koronárnych artériách pri intolerancii statínov dokazuje účinnosť a dlhodobú bezpečnosť liečby alirokumabom. Zároveň poukazuje na unikátnu liečebnú možnosť dosiahnutia žiadaných cieľových hodnôt, ktoré sme predchádzajúcimi liečebnými kombináciami nedokázali dosiahnuť. Tolerancia liečby je výborná a aktuálne plne hrazená zdravotnou poisťovňou do júla 2023.

Literatúra

1. *Odporúčania ESC/EAS pre diagnostiku a liečbu dyslipidémie z roku 2019.*
2. *Smernice ESC/EAS 2019 pre použitie inhibítorov PCSK9. Zdroj: 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal (2020) 41, 407-47*
3. RAEDLER L.: *Praluent (Alirocumab): First PCSK9 Inhibitor Approved by the FDA for Hypercholesterolemia.* 2016 Mar; 9(Spec Feature): 123–126.
4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5013849/>
5. JUHAS S.: *Koronárna choroba srdca: Kedy indikujeme koronárnu revaskularizáciu?* Interná medicína. 2022 12(12), 387 – 389.
6. DONIČOVÁ V. et al.: *Intenzívny manažment dyslipidémie u veľmi vysokorizikových pacientov pomocou PCSK9 inhibítorov.* Case report, AtheroRev 2019; 4(1): 49–52
7. MARGÓCZY R.: *Dlhodobá bezpečnosť liečby alirokumabom – ďalšie poznatky zo štúdie Odyssey Outcomes,* Atheroreview 1, 8/2023, Str. 7-11

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

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